

# Kliniğimizde Metakromatik Lökodistrofi Tanısıyla İzlediğimiz Hastaların Deđerlendirilmesi

---

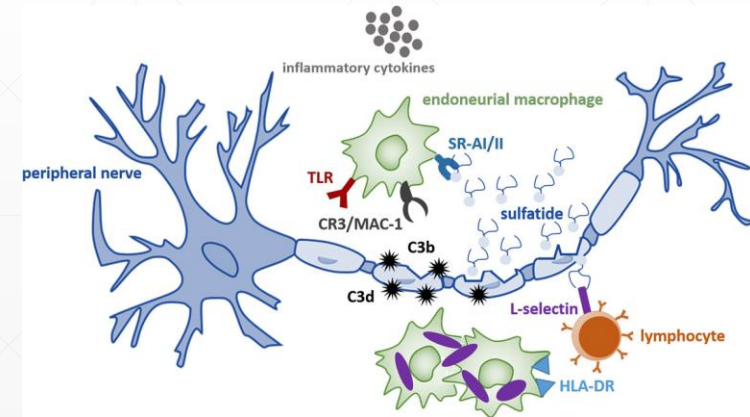
Dr.Şeyma Nur Karataş  
Bursa Yüksek İhtisas E.A.H  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
A.B.D

Dr.Cengiz Havalı  
Bursa Yüksek İhtisas E.A.H  
Çocuk Nöroloji B.D

Dr.Sevil Dorum  
Bursa Yüksek İhtisas E.A.H  
Çocuk Metabolizma Hastalıkları B.D

## GİRİŞ

- Metakromatik lökodistrofi (MLD), merkezi ve periferik sinir sisteminde progresif demiyelinasyona neden olan nadir bir otozomal resesif lizozomal depo hastalığıdır.
- Miyelinin önemli bir glikolipidi olan serebrosid sülfatın desülfasyonundan sorumlu olan Aril Sülfataz eksikliği, nadiren de aktivatör proteininin (Saposin B) eksikliği sonucu gelişir.



# GİRİŞ

- MLD hastalığında parçalanamayan sülfatlı glikolipitler dokularda birikir ve ilerleyici demiyelinizasyona neden olur.
  - Sülfatlı glikolipit birikimi, oligodendroglial ve schwann hücrelerini yok ederek merkezi ve periferik demiyelinasyona neden olur.
-

## EPİDEMİYOLOJİ

- MLD prevalansı, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonlarında 1: 40.000 ile 1: 100.000 arasında değişmektedir .



## TANI



### TANI

- Tipik bir beyin MR'ı ile birlikte klinik tablo MLD tanısını düşündürülebilir.
  - MLD tanısında kullanılan başlıca laboratuvar testi ARSA enzim aktivite tayinidir
  - MLD tanısı aynı zamanda arilsülfataz A geni (ARSA geni) mutasyonu gösterilerek konulabilir.
  - Yalnızca ARSA enzim düzeyine dayanan tanı güvenilir değildir. Çünkü genel popülasyonun yaklaşık yüzde birinde enzim düzeyinde düşüklük mevcuttur.
  - Saposin B eksikliğinde de ARSA düzeyi normal olup aynı klinik semptomlarla ilerler.
-

## KLİNİK

MLD'nin üç ana alt tipi, hastalığın başlangıç yaşı ile ayırt edilir

- **Geç infantil başlangıçlı (6 aydan 2 yıla kadar):** Motor becerilerde gerileme, yürüme güçlüğü, ataksi, hipotoni, optik atrofi, periferik nöropati, yok veya azalmış derin tendon refleksleri
  - **Juvenil başlangıçlı (3-16 yaş):** Okul performansında bozulma ve davranış anormallikleri  
İlk nörolojik bulgu genelde ataksi ve yürüme problemleridir.
  - **Yetişkin başlangıçlı (yaş > 16):** Entelektüel ve davranışsal değişiklikler, yavaş ilerleyen motor işlev bozukluğu
-

## Metakromatik Lökodistrofi

Geç infantil MLD hastalarında (Dünya çapında MLD hastalarının% 48'i) periferik nöropati genellikle SSS bulgularından önce gelir ve sakarlık, kas güçsüzlüğü, duyuusal eksiklikler ve arefleksi ile karakterizedir.

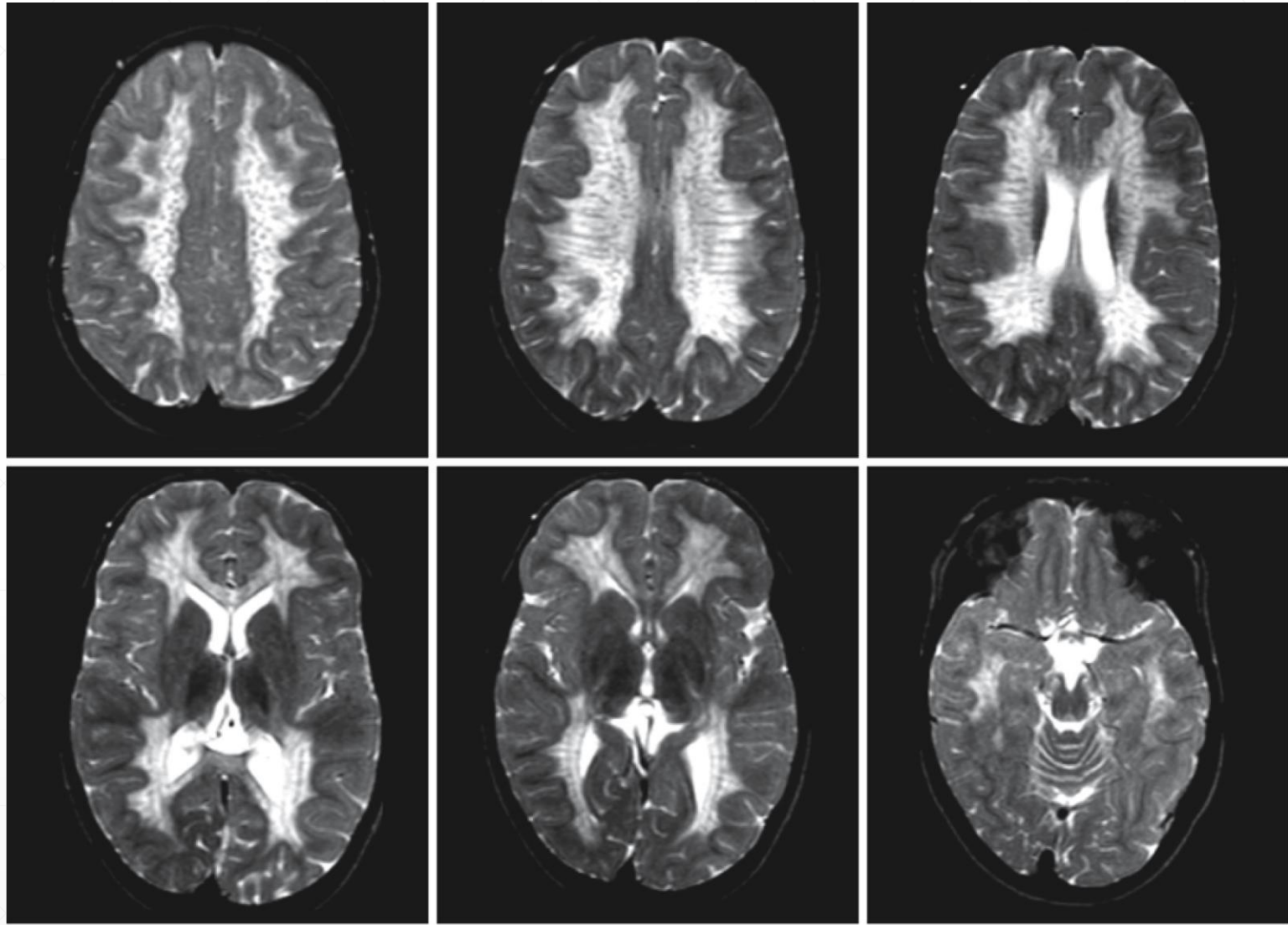
Sinir ileti çalışmaları motor ve duyuusal iletimin ciddi şekilde yavaşladığını göstermektedir.

---



## RADYOLOJİ

- Beyin MRG'de ilk bulgu genellikle korpus kallosumda ortaya çıkar
  - Periventriküler alanda daha belirgin diffüz tutulum görülür
  - İlerleyen vaklarda beyin sapında piramidal trakt tutulumu eklenir
  - Serebellar beyaz cevher tutulumu da görülebilir
  - Bu radyolojik bulguların tümünün görüldüğü hastalarda erken başlangıçlı Krabbe ile radyolojik ayırım zor olabilir
-



### GENETİK

- Arilsülfataz A geni, 22q13.33 kromozomunda bulunur.
  - İnsan Gen Mutasyon Veritabanına göre bugüne kadar 150'den fazla ARSA mutasyonu tanımlanmıştır
-

## GENETİK

- Genotip / fenotip korelasyonlarına ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte, bir hasta tam fonksiyonel ARSA enzim eksikliğine mutasyonlar için homozigotsa bu durumda hastalığın şekli şiddetli geç infantil olacaktır.
  - Allellerden biri rezidüel enzim aktivitesiyle bağlantılıysa hastalığın juvenil formuna neden olur.
  - homozigotsa ancak her ikisi de bir miktar ARSA aktivitesi varsa bu muhtemelen juvenil hatta yetişkin MLD formuna yol açar
  - !Genel olarak beklenilebileceği gibi ARSA aktivitesi ne kadar yüksekse hastalığın başlangıcı o kadar geç olur. Bununla birlikte aynı ARSA geni barındıran hastalar kardeş olsalar bile geç başlangıçlı hastalıklarda önemli klinik değişkenlik vardır. Bu da diğer genetik ve epigenetik faktörlerin MLD ilerlemesinin seyrini etkileyebileceğini düşündürmektedir
-

## AMAÇ VE YÖNTEM

- Son 4 yılda kliniğimizde MLD tanısı alan hastalarımızın klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları ve seyirleri değerlendirilmiştir.
-

## Metakromatik Lökodistrofi

Hasta	Yaş	Başvuru yaşı	Cinsiyet	Klinik seyir	Enzim	Genetik	MR
A.Ş. 1	3 yaş	30 ay	E	Regresyon	7(45-260)	-	MLD uyumlu
B.S.B 2	3.5 yaş	24 ay	K	Regresyon	1.53(0,47-17.03)	Birleşik Heterozigot mutasyon	MLD uyumlu
A.B. 3	5 yaş	21 ay	K	Retardasyon	1,35(14,6+-4.7)	Birleşik Heterozigot mutasyon	MLD uyumlu
B.B. 4	4 yaş	25 ay	K	Retardasyon	-	Birleşik Heterozigot mutasyon	Normal (asemptomatik dönemde)
R.H. 5	7.5 yaş	30 ay	K	Regresyon	0,19(14.6+-4.7)	Homozigot mutasyon	MLD uyumlu
M.Y.K. 6	6.5 yaş	27 ay	E	Regresyon	-	Homozigot mutasyon	MLD uyumlu
O.K. 7	4 yaş	30 ay	E	Retardasyon	-	-	MLD uyumlu
B.S.D. 8	6.5 yaş	26 ay	K	Retardasyon	0,99(14,6+-4.7)	Homozigot mutasyon	MLD uyumlu

### SONUÇLAR

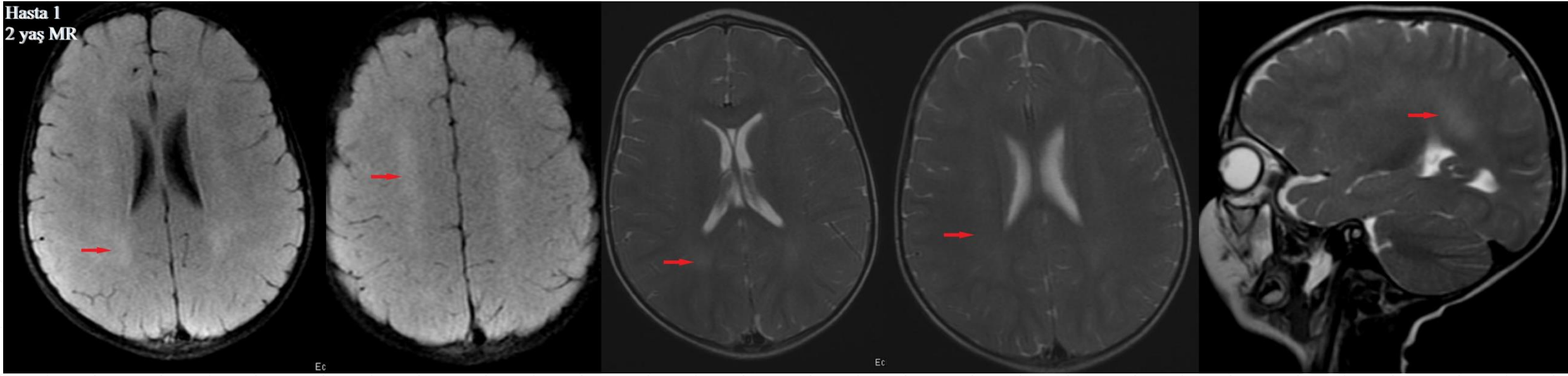
- Çalışmamızda sekiz hasta değerlendirildi. Beş hasta kız üç hasta erkek idi.
  - Ortalama başvuru yaşları 27 aylık olan hastalarımızın dört tanesi motor gelişim basamaklarında ilk bir yaşta normalken sonradan gerileme olması nedeniyle, dört tanesi motor gelişim basamaklarının baştan itibaren geri olması nedeniyle başvurdu.
  - Bir hastada ilk başvuru anında periferik nöropati bulguları ön plandaydı.
-

### SONUÇLAR

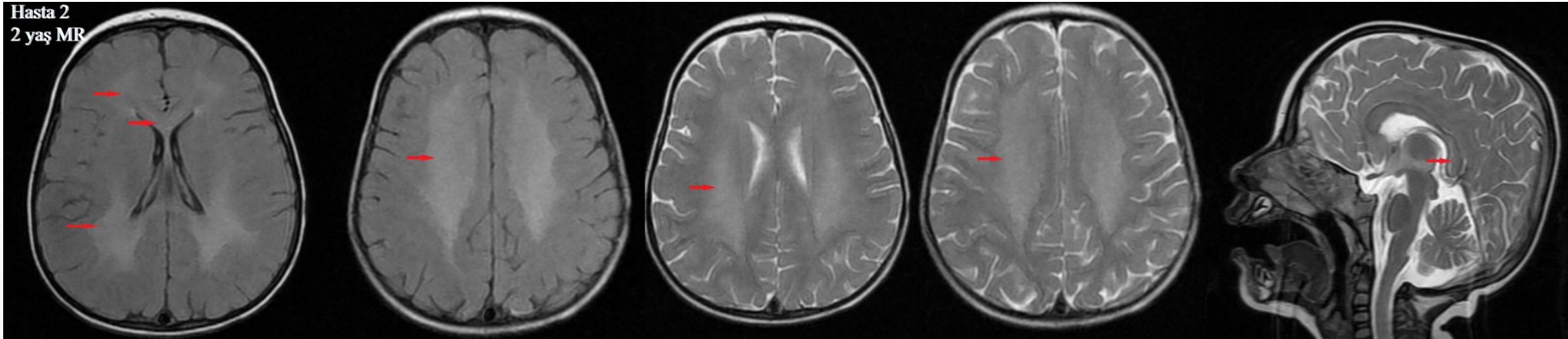
- Beş hastanın Aril sülfataz A (ASA) düzeyi düşük bulundu. ARSA düzeyi çalışılmayan hastaların kardeşlerinde doğrulanmış aynı hastalık olması, genetik ve MR sonuçları MLD tanısını doğrulamakta yeterli görüldü.
  - Hastaların beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) periventriküler alanda santral beyaz cevherde yer yer korunmuş bölgeler nedeniyle benekli görünümlü demiyelinizasyon görüldü.
  - Elektromiyografi yapılabilen 2 hastada periferik sinirlerde demiyelinizan nöropati saptandı.
  - Takipte kalan ve seyri izlenebilen hastalarında tümünde nöromotor gerileme devam etti ve hepsinde spastisite gelişti.
-



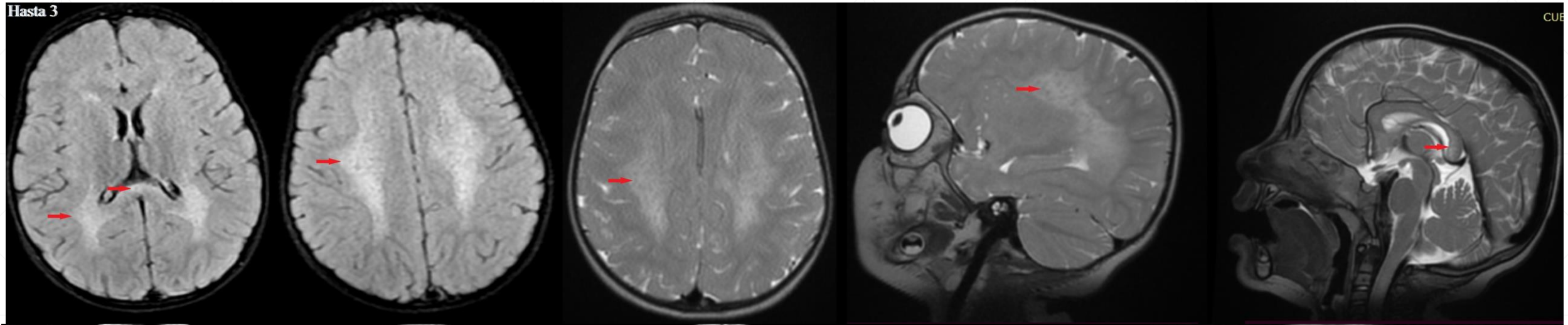
Hasta 1  
2 yaş MR



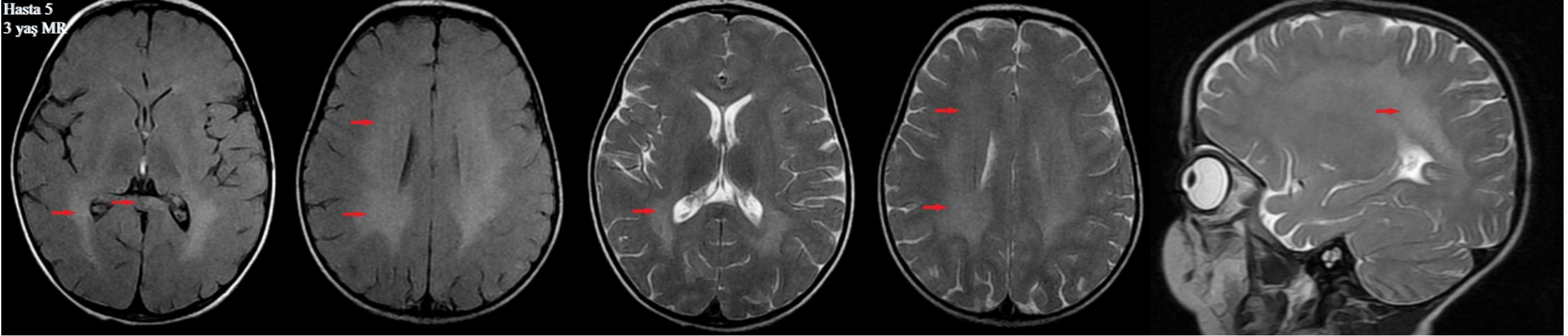
Hasta 2  
2 yaş MR



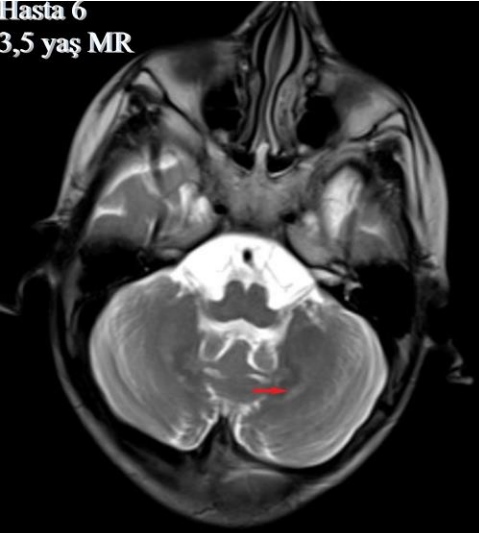
Hasta 3



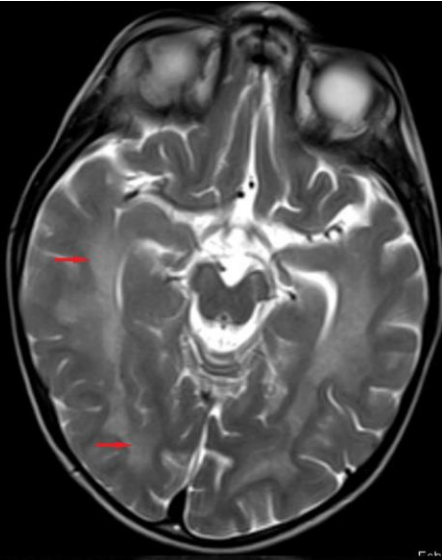
Hasta 5  
3 yaş MR



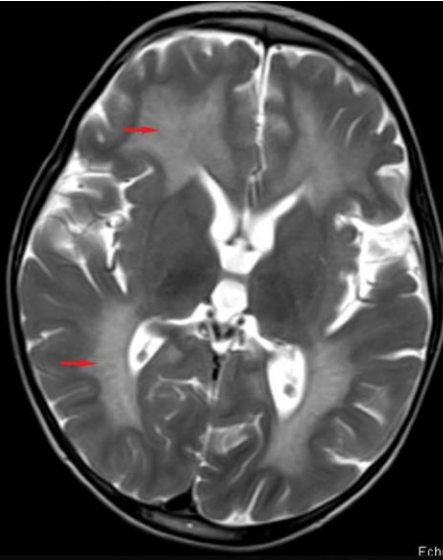
Hasta 6  
3,5 yaş MR



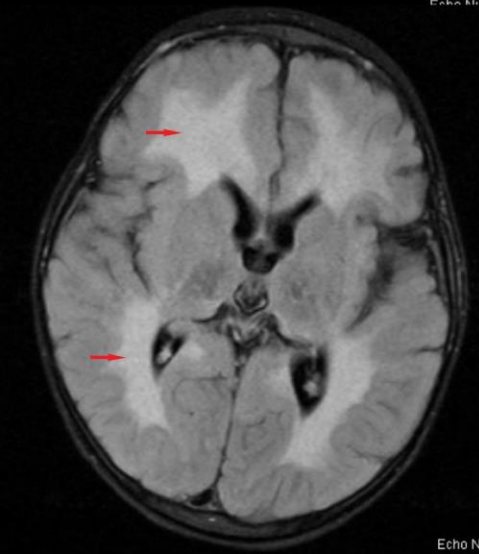
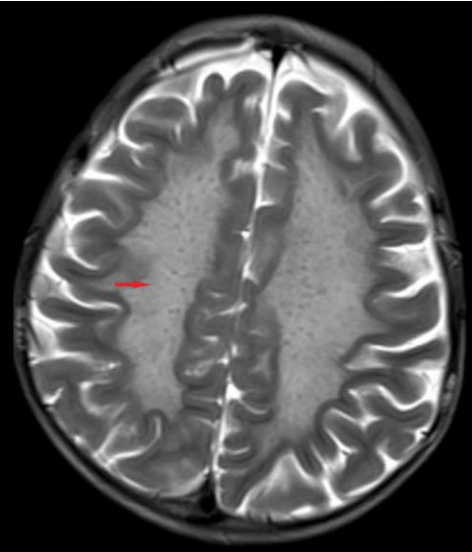
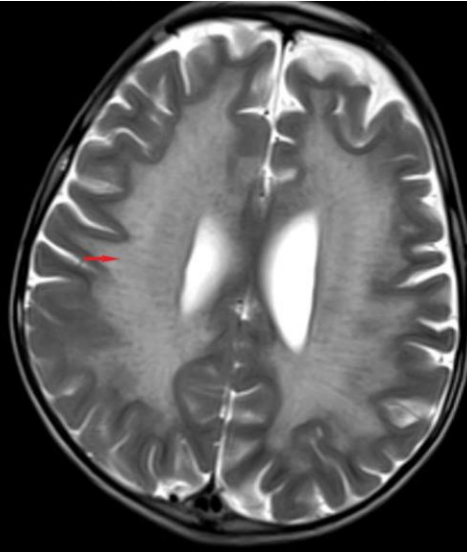
Echo Mu



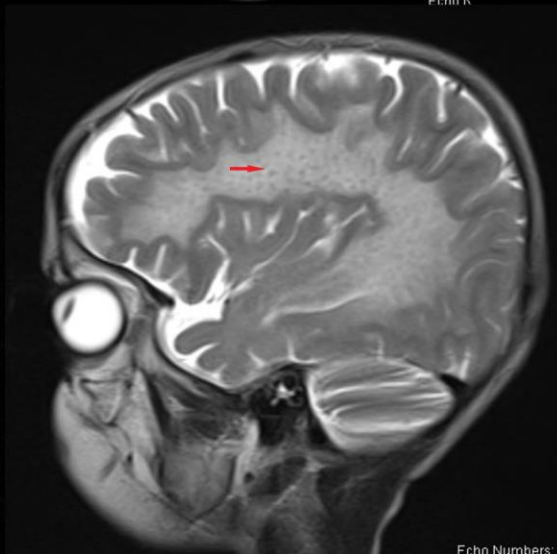
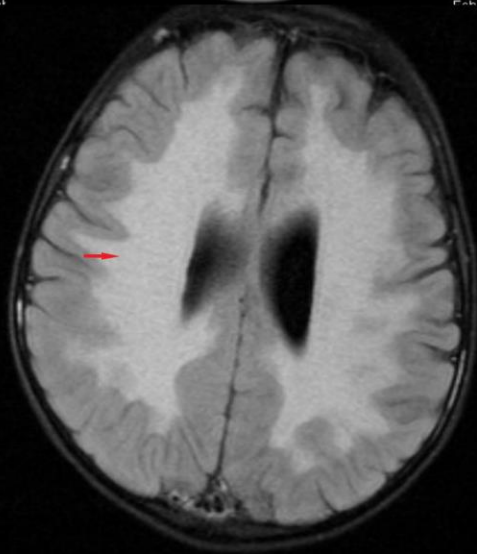
Echo N



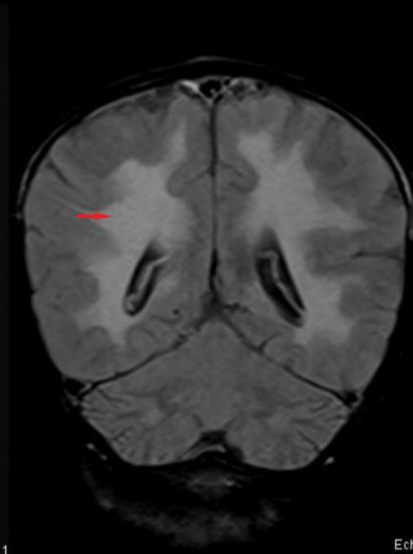
Echo N



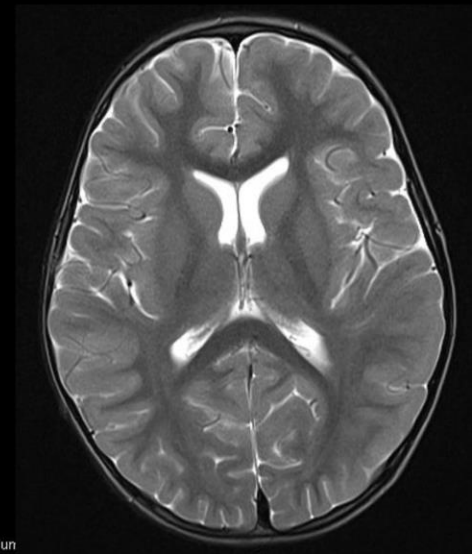
Echo Nu



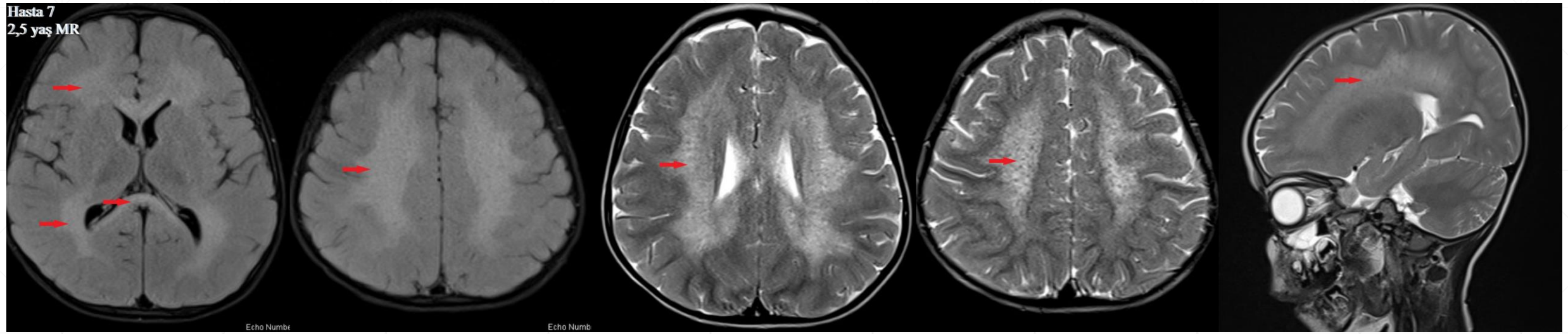
Echo Numbers: 1



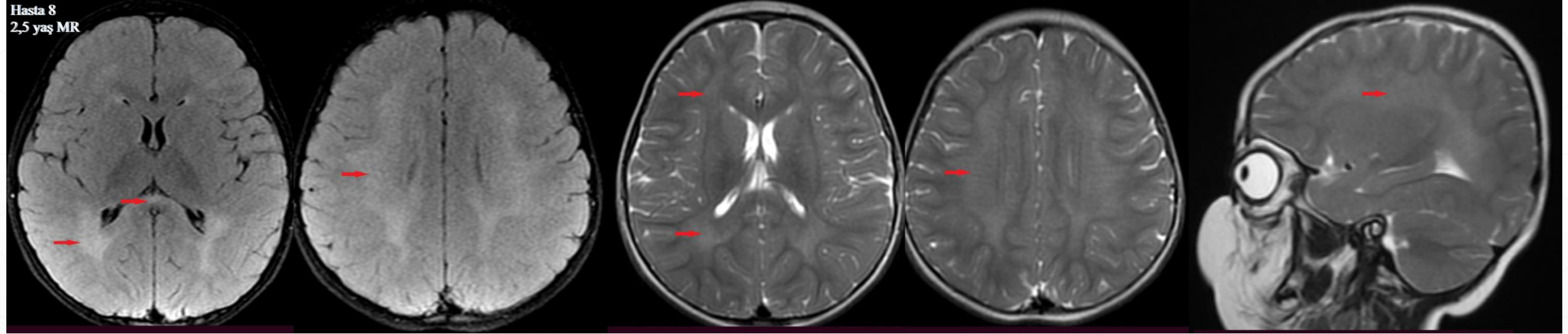
Echo Nun



Hasta 7  
2,5 yaş MR



Hasta 8  
2,5 yaş MR



### TEDAVİ

- Şu anda MLD için iyileştirici bir tedavi mevcut değildir. Bu nedenle çoğu hasta yalnızca semptomatik tedavi alır.
  - Semptomatik tedavi (Nörobilişsel ve nöropsikiyatrik bozukluklar, nöbetler, distoniler, spastisite, beslenme sorunları ve kabızlık)
-

### Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HSCT)

- Kemik iliğinin monositik hücreleri, kan beyin bariyerini aşabilir, mikroglial hücrelere farklılaşabilir ve enzimleri oligodentrositlere ve nöronlara göndererek enzim eksikliğini düzeltebilir. Bu bilgiye dayanarak MLD hastalarına HSCT uygulanabilir.
  - Yapılan çalışmalarda HSCT nin oligodentrositlerin hayatta kalmasını, myelin oluşumunu arttırdığı, başarılı tedavi edilenlerin MR beyaz cevher değişikliklerini de iyileştirdiği görüldü.
  - Nakil sırasında semptomatik olan hastaların nörolojik tutulumları devam ediyor. Asemptomatik dönemde yakalanan hastalarda daha etkili olduğu görüldü.
  - Juvenil ve yetişkin başlangıçlı formlarda seyir daha yavaş olduğu için tedavi daha etkin olmaktadır.
-

## Enzim Replasman Tedavisi(ERT)

- Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlar olsa da mevcut klinik deneyler oldukça tartışmalıdır.( Enzimin kan beyin bariyerini geçememesi ve yarı ömrünün 4 gün olması klinik kullanımı kısıtlamaktadır)
-

### Gen Tedavisi

- Amaç ARSA genini eksprese etmek için otolog hematopoetik kök hücreleri genetik olarak modifiye etmektir.
  - Viral vektörler kullanılarak yapılan hayvan deneylerinde umut verici sonuçlar mevcuttur..
-



### TARTIŐMA

- Metakromatik lökodistrofi hem periferik hem santral sinir sisteminin demiyelinizasyonuna neden olan bir hastalıktır. ASA aktivitesinin eksik olması her zaman tanıyı koymaya yardımcı olmayabilir. Enzim tayinine ek olarak, genetik incelemelere dayalı metotlar ve aktivatör protein tayini tanıya yardımcı olur.
  - Motor gelişim basamaklarında gerilik ya da gerileme ile hastalarda tipik beyin MRG bulguları ile ön tanı konulabilir. Hastalığın başlangıç bulgularında periferik sinir tutulumunun, nöropati kliniğinin daha baskın olabileceği unutulmamalıdır.
-

# Metakromatik Lökodistrofi

- 1-Rosenberg JB, Kaminsky SM, Aubourg P, Crystal RG, Sondhi D. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci Res.* 2016 Nov;94(11):1169-79. doi: 10.1002/jnr.23792. PMID: 27638601; PMCID: PMC5027970.
  - 2-Beerepoot S, Nierkens S, Boelens JJ, Lindemans C, Bugiani M, Wolf NI. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Nov 4;14(1):240. doi: 10.1186/s13023-019-1220-4. PMID: 31684987; PMCID: PMC6829806.
  - 3-van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;29(2):261-73. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.001. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25987178.
  - 4- Lamichhane A, Rocha Cabrero F. Metachromatic Leukodystrophy. 2020 Oct 23. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan—. PMID: 32809579.
  - 5-Wolf NI, Breur M, Plug B, Beerepoot S, Westerveld ASR, van Rappard DF, de Vries SI, Kole MHP, Vanderver A, van der Knaap MS, Lindemans CA, van Hasselt PM, Boelens JJ, Matzner U, Gieselmann V, Bugiani M. Metachromatic leukodystrophy and transplantation: remyelination, no cross-correction. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Feb;7(2):169-180. doi: 10.1002/acn3.50975. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31967741; PMCID: PMC7034505.
-