



Köpeklerde Fukosidozis: Güncel Tedavi Yöntemleri ve Araştırma Perspektifleri

Hasan ERDOĞAN ^{1✉}, İlayda TENDAR ¹, Tahir ÖZALP ¹, Songül ERDOĞAN ¹, Kerem URAL ¹

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın/Türkiye

◆ Geliş Tarihi/Received: 21.01.2025

◆ Kabul Tarihi/Accepted: 04.02.2025

◆ Yayın Tarihi/Published: 30.06.2025

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Erdogan H, Tendar I, Ozalp T, Erdogan S, Ural K. Köpeklerde Fukosidozis: Güncel Tedavi Yöntemleri ve Araştırma Perspektifleri. Bozok Vet Sci (2025) 6, (1):46-52.

Özet: Köpeklerde fukosidozis, lizozomal depo hastalıkları grubunda yer alan ve α -L-fukosidaz enzim eksikliği nedeniyle ortaya çıkan genetik bir hastalıktır. Otozomal resesif olarak kalıtılan bu hastalık, progresif nörolojik semptomlar, visceral organ lezyonları ve dokularda glikolipid ile glikoprotein birikimi ile karakterizedir. Klinik olarak, koordinasyon kaybı, davranış değişiklikleri, nöbetler, körlük, kas zayıflığı ve ilerleyici nörolojik disfonksiyon gibi belirtiler gözlemlenir. Fukosidozisli köpeklerde semptomlar genellikle genç yaşta başlar ve erken dönemde tedavi edilmezse hastalık ilerleyerek ölümlü sonuçlanabilir. Tedavi yöntemleri arasında hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HCT) öne çıkmaktadır. Bu yöntem, sinir sisteminde α -L-fukosidaz aktivitesini artırarak nöropatolojik lezyonları iyileştirmiş ve klinik semptomları hafifletmiştir. Özellikle erken teşhis edilen vakalarda, HCT'nin köpeklerde yaşam kalitesini artırdığı ve hastalığın ilerleyişini yavaşlattığı bildirilmiştir. Enzim replasman tedavisi (ERT) de umut vaat eden bir yaklaşım olmakla birlikte, bu yöntemin etkinliği sınırlıdır ve substrat birikiminin tamamen giderilmesi henüz mümkün olmamıştır. Köpeklerde fukosidozis üzerine yapılan araştırmalar hem hastalığın patofizyolojisini anlamak hem de insan ve hayvanlarda tedavi stratejileri geliştirmek için kritik bir model sunmaktadır. Ancak, tedavide kan-beyin bariyerini aşabilecek yeni yöntemlerin geliştirilmesi gerekliliği devam etmektedir. Gen tedavisi gibi yenilikçi yaklaşımlar, bu alandaki çalışmalar için büyük bir potansiyele sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Fukosidoz, Köpek, Lizozomal depo hastalıkları, Sinir sistemi

Fucosidosis in Dogs: Current Treatment Approaches and Research Perspectives

Abstract: Fucosidosis in dogs is a genetic disorder classified under lysosomal storage diseases, caused by a deficiency of the enzyme α -L-fucosidase. This autosomal recessive condition is characterized by progressive neurological symptoms, visceral organ lesions, and the accumulation of glycolipids and glycoproteins in tissues. Clinically, affected dogs exhibit signs such as loss of coordination, behavioural changes, seizures, blindness, muscle weakness, and progressive neurological dysfunction. Symptoms typically manifest at a young age, and without early intervention, the disease progresses and often leads to death. Among treatment options, hematopoietic stem cell transplantation (HCT) stands out. This approach has been shown to increase α -L-fucosidase activity in the nervous system, ameliorate neuropathological lesions, and alleviate clinical symptoms. Particularly in cases diagnosed early, HCT has been reported to improve the quality of life and slow the progression of the disease in dogs. Enzyme replacement therapy (ERT) also represents a promising strategy, though its effectiveness remains limited, and complete resolution of substrate accumulation has not yet been achieved. Research on canine fucosidosis provides a critical model for understanding the pathophysiology of the disease and developing therapeutic strategies for both humans and animals. However, there remains a pressing need to develop novel methods capable of crossing the blood-brain barrier for more effective treatments. Innovative approaches, such as gene therapy, hold significant potential for advancing the field and improving outcomes for affected individuals.

Keywords: Fucosidosis, Dog, Lysosomal Storage Diseases, Nervous System

1. Giriş

Fukosidozis, lizozomal depo hastalıkları (LSD'ler) arasında sınıflandırılan nadir bir genetik bozukluktur ve hem insanlarda hem de hayvanlarda benzer patolojik süreçlerle karakterizedir. Lizozomal α -L-fukosidaz enziminin eksikliğinden kaynaklanan bu durum, FUCA1 genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşur ve lizozomlarda fukoz içeren oligosakkaritlerin ve glikolipidlerin patolojik olarak birikmesine neden olur (1,2). Fukosidozis, bu enzim eksikliği ve ilgili şekerlerin depolanmasıyla tanımlanır ve otozomal resesif bir şekilde kalıtılır (3). Bu hastalık, özellikle merkezi

sinir sistemi (CNS) olmak üzere birçok organ sistemini etkiler ve bilişsel ve motor fonksiyonlarda hızlı bozulmalara yol açar. Lizozomlarda glikokonjugatların birikmesi, substrat bağlama özelliklerini ve enzim stabilitesini bozarak hidrolaz aktivitesini engeller. Sonuç olarak, α -L-fukoz bağlantılı glikokonjugatların monomerlere parçalanması engellenir, bu da lizozomal disfonksiyona, hücrel nekroz ve apoptoza neden olur (4,5). İngiliz Springer Spaniel köpeklerindeki fukosidozis, bu hastalığın insanlardaki formuna yönelik terapötik denemelerde kullanılabilecek tek hayvan modelini temsil etmektedir (3). Bu köpeklerdeki hastalık, FUCA1 geninde meydana gelen 14 baz çiftlik bir kayma mutasyonu

sonucu ortaya çıkar ve lizozomal genişleme, nöroenflamasyon, hipomiyelinasyon ve aksonal distrofiler ile karakterizedir. Bu patolojik değişiklikler, yaşamın ilk ayında ortaya çıkar ve klinik belirtilerden çok önce başlar (6). Fukosidozisli köpeklerde nörolojik disfonksiyon belirtileri genellikle motor, davranışsal ve duysal fonksiyonlardaki bozulmalara dayanarak değerlendirilir. Standart nörolojik muayeneler, sağlıklı işlevden sapmaları belirlemede en sık kullanılan yöntemlerdir. Ancak, klinik belirtileri niceliksel olarak değerlendiren standart skorlama sistemleri hem köpeklerde hem de insanlarda henüz yeterince geliştirilememiştir (7,8). İngiliz Springer Spaniel köpeklerinde yapılan çalışmalarda, motor, davranışsal ve duysal disfonksiyonu değerlendirmek amacıyla bir "nörolojik disfonksiyon skoru" (NDS) geliştirilmiştir. Bu skor, hastalığın ilerleyişi sırasında nörolojik belirtilerin belirginleştiği eşiği tespit etmek ve hastalık seyrini daha iyi anlamak için istatistiksel olarak değerlendirilmiştir (9,10). Lizozomal depo hastalıklarının hayvan modelleri, nörolojik ve patolojik değişimlerin durdurulması ya da geciktirilmesi için kritik bilgiler sağlar. Fukosidozis gibi hastalıkların patolojik süreçlerini anlamak, hem insanlarda hem de hayvanlarda terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sunacaktır.

Bu derleme, fukosidozisin biyokimyasal, moleküler ve terapötik yönlerini inceleyerek, hastalığın veterinerlik ve insan tıbbı üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi hedeflemektedir. Özellikle köpek çalışmalarında hayvan modellerinden yararlanarak, bu nadir lizozomal depo hastalığına ilişkin kapsamlı bir genel bakış sunulmaktadır.

2. Etiyoloji

α -L-fukosidaz enzim eksikliğinden kaynaklanan köpek fukosidozisi, öncelikle Avustralya ve Birleşik Krallık'taki Springer Spaniel'lerde bildirilmiştir. Bu durumdan sorumlu mutant gen Avustralya'ya İngiltere'den ithal edilen İngiliz gösteri köpekleri aracılığıyla getirilmiştir. Başlangıçta, etkilenen Springer Spanieller yaşamın ilk yılında normal gelişim gösterir ve genellikle sağlıklı meslektaşlarından daha iyi performans göstererek onları arzu edilen gösteri adayları haline getirir (11).

1971 yılında Hartley ve ekibi bir İngiliz Springer Spaniel vakasını belgelemiştir. Daha sonraki 1978 ve 1980 raporlarında, ilerleyici nöropatolojik semptomları olan 2-3 yaşlarındaki iki Avustralya köpeği ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Genetik izleme, İngiltere'den ithal edilen bir köpekle yakın ailesel bağları ortaya çıkarmıştır. Hartley ve ark. 1982'de bu köpeklerde merkezi sinir sisteminde belirgin miyelin ve Purkinje hücre kaybı ile birlikte nöronlarda yaygın sitoplazmik vakuolizasyon gibi bulgular tanımlamıştır. Bazı vakuollerin oligosakkarit benzeri materyal içerdiği varsayılmıştır (9).

1983 yılına gelindiğinde, etkilenen bu köpeklerin yavrularında 12 ve 19 aylıkken klinik belirtiler ortaya çıkmıştır. Erken belirtiler arasında ön bacaklarda yürüme güçlüğü ve arka bacaklarda yükselme, ardından titreme, uyuşma ve yutma güçlüğü yer almaktadır. İlerleyen semptomlar körlük, sağırılık ve ilerleyici ataksiyi içerir ve etkilenen Springer Spanieller 3 ila 5 yaşları arasında uyuşuk bir halde ölür. İnsan fukosidozisine benzerliği nedeniyle köpek fukosidozisi, hastalığın incelenmesi için değerli bir hayvan modeli olarak hizmet eder. Araştırmalar, hematopoetik kök hücre nakli ve enzim replasman tedavilerini keşfetmek için bu modeli kullanmıştır (11).

Fukosidozis, insanlarda ilk olarak Durand ve ark. (1966) tarafından α -L-fukosidaz eksikliğinin neden olduğu nörovisseral bir depo hastalığı olarak tanımlanmıştır (12). Daha sonra Tsay ve ark. (1976) tarafından yapılan çalışmalarda depolanan oligosakkaritler karakterize edilmiştir (13). Lizozomal depo hastalıkları için çeşitli hayvan modelleri bildirilmiş olmasına rağmen (14), Hartley ve ark. (1982) tarafından yapılan çalışmaya kadar hayvanlarda fukosidozis vakası belgelenmemiştir (9). Springer Spaniellerde bir lizozomal depo hastalığı tanımlamışlar, insan fukosidozisi ile benzerliklere dikkat çekmişler ancak enzim defektini tanımlamamışlardır. Hartley ve ark. (1982) daha önceki bulgularıyla tutarlı hastalık özellikleri gösteren iki akraba Springer Spaniel yavrusunda α -L-fukosidaz eksikliğini doğrulamıştır (9).

3. Fukosidozisin Klinik Bulguları

Fukosidozis, α -L-fukosidaz eksikliği nedeniyle glikokonjugatların birikmesi sonucu beyin, karaciğer, kemik ve deri gibi dokularda anormal birikintilerin oluşmasına yol açan nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu birikimler, zihinsel ve fiziksel işlevlerde ciddi bozulmalara neden olarak çeşitli klinik semptomların ortaya çıkmasına sebep olur. Fukosidozisin klinik bulguları, zihinsel ve motorik bozulmalar, büyüme geriliği, kaba yüz özellikleri, hepatosplenomegali, anjiyokeratomlar, telenjiektaziler, epilepsi, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, inguinal herni ve iskelet anomalilerini içerir. Bu semptomlar, diğer lizozomal depo hastalıklarında görülenlerle benzerlik gösterir (15). Fukosidozisli hastaların çoğu nörolojik bozulma veya solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle erken yaşta kaybedilmektedir (2). Fukosidozis, ciddi nörolojik ve motor fonksiyon bozuklukları ile karakterizedir. Yaygın belirtiler arasında yürüme ve ayakta durma becerilerinin kaybı, sık düşmeler, oturma güçlükleri, dilde bozulma ve ayaklarda ekinovarus deformiteleri yer alır. Bazı hastalarda, hiperrefleksi ve fleksiyon kontraktürleriyle birlikte spastik kuadriparezi görülür. Daha nadir olarak, inkontinans, epileptik nöbetler ve östaki tüpü disfonksiyonuna bağlı olarak asimetrik hafif-orta derecede sensörinöral işitme kaybı rapor edilmiştir (2,16,17). Nörogörüntüleme sonuçları, beyaz maddede özellikle T1 ağırlıklı sekanslarda yüksek sinyal

yoğunluğu ve T2/FLAIR sekanslarında düşük sinyal yoğunluğu gösteren globus pallidusta belirgin anormallikler ortaya koyar ve bu bulgu, diğer nörometabolik bozukluklardan ayırt edici bir özellik taşıır (18,19,20).

Fukosidozisin ayırt edici bir özelliği, kaba bir yüz görünümünde olmasıdır. Bu görünüm genellikle hipertelorizm ve geniş bir burun köprüsü ile birlikte görülür. Ayrıca, büyüme geriliği yaygın olup boy ve kilo genellikle genç yaşta durur. Bu fiziksel özellikler, diğer lizozomal depo hastalıklarında gözlemlenenlere benzerlik gösterir (2,3,21). Fukosidozisteki solunum sistemi bulguları arasında tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, pulmoner amfizem, uykuda solunum bozukluğu ve orta kulak iltihabı yer alır. Mukus viskoelastisitesinin etkilenmesi, bu semptomlara katkıda bulunan faktörlerden biridir. Ancak, fukosidoziste bağışıklık sistemi etkilenmediği için mukus temizliği genellikle solunum semptomlarını hafifletir, bu da kistik fibrozisten farklılık gösterir (2,22).

İskelet anomalileri, fukosidozisin yaygın bulgularındandır ve servikal platisspondiloz, deforme olmuş kaburgalar, skolyoz, lomber kifoz ve anormal odontoid süreçler gibi belirtileri içerir. Bu bulgular, disostozis multipleks olarak adlandırılır ve önemli tanısal özellikler taşıır (2). Dermatolojik bulgular arasında anjiyokeratomlar, özellikle alt karın veya genital bölgede görülen anjiyokeratom korporis diffusum yer alır. Anjiyokeratomlar genellikle kırmızı veya mor renkli, kabarık lezyonlar şeklinde olup, yaşla birlikte yaygınlaşır ve fukosidoziste tanı şüphesini artırır (23). Diğer deri anormallikleri arasında telenjektaziler, akrosiyanoz, kalınlaşmış deri, enine tırnak bantları ve ter üretiminde farklılıklar yer alır. Bu bulgular, glikolipidlerin ve glikoproteinlerin endotel hücrelerinde birikmesi sonucu ortaya çıkar, bu da kılcal damarların yenilenmesine yol açar (2). Fukosidozisin karaciğer ve dalakla ilgili bulguları arasında hepatosplenomegali yer alır. Hepatosplenomegali genellikle ilerleyici değildir ve histopatolojik incelemeler, karaciğerdeki balon benzeri hücrelerde seramid tetra ve pentaheksozidlerin biriktiğini gösterir (2,24,25). Oftalmolojik bulgular ise konjonktiva, retina ve deri damarlarında glikokonjugat depo materyali birikmesiyle ilgilidir. Ciddi görme bozukluğu nadir olmasına rağmen, konjonktiva hücrelerinde ve retinada vaküoler yapılar gözlemlenebilir (2). Fukosidoz, geri dönüşü olmayan şekilde ilerleyen bir nörodejeneratif bozukluktur. Klinik belirtiler, diğer lizozomal depo hastalıklarında gözlemlenen özelliklerle benzerlik göstermektedir. Hastaların %60'ında dermatolojik anormallikler, özellikle anjiyokeratomalar, rapor edilmiştir. Anjiyokeratomalar, özellikle on yıl ve daha uzun süre yaşayan hastalarda (%51) yaygındır, ancak patognomonik değildir (3). Fukosidozisli hastalarda genellikle erken dönemde nörolojik gerileme gözlemlenir ve hastaların çoğu 10 yaşından önce kaybedilir. 10 yaşından sonra, hastalar daha uzun süre hayatta kalabilmektedir (3). Bu hastaların %95'inde

zihinsel bozulma, %87'sinde motor bozulma ve %38'inde nöbetler gözlemlenmiştir (3). Erken nöropatolojik değişiklikler, Fuca1 eksikliği olan fare modellerinde nöroinflamasyon ve GM2 gangliosid birikimiyle ilişkilendirilmiştir (26).

3.1. Fukosidozisin Klinik Alt Tipleri

Fukosidozisin geleneksel olarak başlangıç ve ciddiyete göre iki tipe ayrılır. Bununla birlikte, klinik sunumlardaki değişkenlik, fukosidozisin farklı alt tiplerden ziyade bir spektrumu temsil ettiği görüşünü desteklemektedir (23,27). Tip I'de semptomlar yaşamın ilk altı ayı içinde ortaya çıkar ve hızlı nörolojik gerileme 5-10 yaşlarında ölüme yol açar. Tip II daha yavaş ilerler, semptomlar 2 yaşından önce başlar, ikinci on yıla ve bazen üçüncü on yıla kadar hayatta kalmaya izin verir. Tip II'de daha yaygın olan anjiyokeratomlar ayırt edici bir özellik olarak hizmet edebilir (23,27).

3.2. Epidemiyolojik Bulgular

Willems ve ark. (1991) tarafından 18 ülkeden 77 hastanın analiz edildiği bir derlemede, %95'inde zihinsel bozukluklar, %87'sinde motor işlev bozuklukları, %78'inde büyüme geriliği, %79'unda kaba yüz özellikleri, %58'inde disostoz multipleks, %78'inde tekrarlayan enfeksiyonlar, %52'sinde anjiyokeratomlar, %38'inde nöbetler ve %44'ünde organomegali bildirilmiştir (3). Wali ve ark. (2019) tarafından 75 hastayı kapsayan sonraki bir incelemede benzer klinik sıklıklar bulunmuş, ancak muhtemelen gelişmiş tedavi veya veri toplama yöntemleri nedeniyle farklılıklar kaydedilmiştir (28). Şanlı ve Uysal'ın (2022) tanımladığı Türk kohortlarında, tüm hastalarda yüksek oranda büyüme geriliği (%90), kaba yüz özellikleri (%100) ve tekrarlayan enfeksiyonlar (%63) ile birlikte zihinsel ve motor bozukluklar görülmüştür (21). Bu bulgular, Wali ve ark. (2019)'a kıyasla Willems ve ark. (1991) ile daha uyumludur ve popülasyonlar arasında klinik sunumlardaki değişkenliği vurgulamaktadır (3,28).

4. Tanı

İlk fukosidozis şüphesi genellikle klinik semptomlardan kaynaklanır, ancak diğer lizozomal depo hastalıkları ile örtüşmesi bu semptomları kesin tanı için yetersiz kılar. Globus pallidusta dalgalanan sinyal yoğunluğu ve hipomiyelinizasyon gibi nörogörüntüleme bulguları, fukosidozisin yüksek oranda göstergesidir ve tanısal şüpheyi artırır (29). Ek olarak, fukosidozisli hastalar idrarlarında aşırı glikopeptidler sergilerler. Biyokimyasal tanı tipik olarak serum ve plazmadaki enzim aktivitesinin ölçülmesini içerirken, kesin onay FUCA1 genindeki mutasyonların genetik analizi ile elde edilir (30). Hedeflenen FUCA1 testleri, farklı fenotiplere sahip bireyleri teşhis edebilir; ancak fukosidozisin geniş klinik spektrumu nedeniyle, kesin olmayan vakalar için kromozomal mikroyarray veya dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) gibi daha

kapsamlı analizler önerilmektedir. Prenatal tanı büyük önem taşımaktadır. Fukosidozis otozomal resesif bir kalıtım modeli izlediğinden, mutasyon taşıyıcıları hala kısmi protein fonksiyonu ifade edebileceğinden, biyokimyasal testler prenatal tanı için yetersizdir. Bilinen bir FUCA1 patojenik varyantı olan aileler için, sonraki gebeliklerde prenatal genetik test veya preimplantasyon genetik test (PGT-M) önerilmektedir (2).

5. Sağaltım Seçenekleri

Hastalığın ilk kez 1966 yılında tanımlanmasından bu yana, kapsamlı araştırmalar klinik ve moleküler karakterizasyonuna odaklanmıştır. Bununla birlikte, nadir görülmesi ve birçok vakanın geç evrede teşhis edilmesi nedeniyle, tedavi yaklaşımlarındaki ilerleme yavaş olmuştur. Şu anda fukosidozis için kesin bir tedavi yoktur ve tedaviler semptomları hafifletmeyi ve yaşam kalitesini artırmayı amaçlamaktadır. Fizyoterapistler, ortopedistler, kardiyologlar, oftalmologlar ve nörologlar tarafından multidisipliner yönetim esastır (21). Erken mortalitenin önde gelen nedenleri olan nörolojik semptomlar ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, hızlı ve etkili bir yönetim gerektirir. Üst solunum yollarında, anormal büyüyen dokulardan ortaya çıkan nazal polipler hava akışını engelleyerek burun tıkanıklığına, anosmiye ve uyku apnesine neden olabilir. Kendiliğinden düzelmeyen polipler için cerrahi olarak çıkarılması önerilir. Alt solunum yollarında albuterol, nebulize beklometazon ve flutikazon inhalerleri hava yolu şişmesini ve enflamasyonunu azaltabilir. Hava yolu temizleme sistemleri, mukusu küçük hava yollarından büyük hava yollarına mobilize etmek için kullanılır ve ateletazi ve pnömoni gibi komplikasyonları önler. Bir diğer önemli semptom olan nöbetler, anti-epileptik ilaçlarla yönetilir. Distoni için baklofen veya asetilkolin salınım inhibitörleri kullanılarak istemsiz kasılmalar geçici olarak hafifletilir (2).

5.1. Hematopoietik Hücre Transplantasyonu

Kemik iliği ve göbek kordonu kanı nakli de dahil olmak üzere hematopoietik hücre nakli, lizozomal depo hastalıkları için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntem, nakledilen bazı hücrelerin kan-beyin bariyerini geçmesini, mikroglialara farklılaşmasını ve lizozomal enzimler salgılamasını sağlar (31).

İnsan fukosidozisine benzeyen bir köpek fukosidozis modelinde yapılan çalışmalar, transplantasyonun kan-beyin bariyerinin arkasındaki nöral dokularda α -L-fukosidaz aktivitesini geri kazandırdığını göstermiştir. Köpeklerde yapılan çalışmalar, hematopoietik kök hücre transplantasyonunun (HCT) nakilden altı ay sonra sinir sisteminde α -L-fukosidaz aktivitesini normalin %10'undan fazlasına çıkardığını, nöropatolojik lezyonları iyileştirdiğini ve klinik belirtilerde ömür boyu süren önemli bir azalma sağladığını göstermiştir (10,32). Fukosidozlu yavrularda HCT, doğumdan hemen sonra teşhis edilmesi halinde bir

tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilmektedir. Periferik sinir, visceral lezyonlar ve merkezi sinir sistemi patolojileri, tedavinin klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce gerçekleşmesi koşuluyla iyileşme göstermiştir (10,32). İnsanlarda hematopoietik kök hücre nakli ilk olarak 1995 yılında, semptomatik bir kardeş nedeniyle MR taramasıyla tespit edilen 8 aylık bir erkek çocuğa uygulanmıştır. Nakil sonrası enzimatik aktivitesi artmış ve psikomotor gelişimi iyileşmiştir, ancak hafif nörogelişimsel gecikme devam etmiştir (33,34). Benzer şekilde, göbek kordonu kanı nakli, özellikle uygun kemik iliği donörü olmayan hastalarda enzim aktivitesini normalleştirmek ve nörolojik semptomları iyileştirmek için kullanılmıştır (35). Umut vaat etmesine rağmen, bu yöntem donör bulunabilirliği, erken tanı ihtiyacı ve immüno-supresyon ve enfeksiyon riskleri gibi nakil sonrası komplikasyonlar gibi zorluklarla karşı karşıyadır (36). Gen tedavisi potansiyel bir tamamlayıcı yaklaşım olarak görülmektedir, ancak hematopoietik kök hücre nakli fukosidozis hastalarında yaşam kalitesini iyileştirmek için klinik olarak uygulanabilir bir seçenek olmaya devam etmektedir (15,28).

5.2. Gen Terapisi

Gen terapisi, hematopoietik kök hücreleri eksik enzimi eksprese edecek şekilde genetik olarak modifiye ederek fukosidozisi tedavi etmek için başka bir yol sunar. Retroviral vektörler, etkinlikleri ve güvenlikleri nedeniyle bu çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (1). Bir çalışmada α -L-fukosidaz geni retroviral yapılar kullanılarak insan ve köpek fibroblastlarına başarıyla aktarılmış ve enzim eksiklikleri *in-vitro* olarak düzeltilmiştir. Bu retroviral sistemlerin hayvan modellerinde daha da geliştirilmesi, fukosidozis gen terapisi araştırmalarının ilerletilmesi için kritik öneme sahiptir (37). Gen terapisi, gelecekteki tedavi yöntemleri için umut verici bir araştırma alanı olarak kabul edilmektedir.

5.3. Enzim Replasman Tedavisi

Enzim replasman tedavisi (ERT), lizozomal depo hastalıklarında eksik enzimatik aktivitenin düzenli enzim infüzyonlarıyla geri kazanılmasını amaçlayan yaygın bir tedavi yaklaşımıdır. Başlangıçta Gaucher hastalığı için geliştirilen bu tedavi, Fabry ve Pompe hastalıkları gibi diğer lizozomal depo hastalıklarına da uygulanmıştır (38,39). Fukosidozis için yapılan klinik öncesi çalışmalarda, köpek modellerinde intrakisternal enzim infüzyonu kullanılarak α -L-fukosidazın doğrudan merkezi sinir sistemine verilmesi sağlanmıştır. Bu tedavi, CNS bölgeleri boyunca enzim dağılımını gösterirken, omurilik, beyin sapı, karaciğer, kemik iliği ve lenf düğümlerindeki oligosakkarit birikiminde önemli bir azalma sağlamıştır. Ayrıca, nöropatolojik iyileşmeler de gözlemlenmiş, tüm bu gelişmeler olumsuz bağışıklık tepkileri olmadan elde edilmiştir. Tedavi, tamamen iyileştirici olmamakla birlikte, erken müdahale ile etkinliğini göstermiştir ve tedaviye yönelik güvenlik kanıtları

sağlamıştır (2). Wolf ve ark. (2016) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, CHO-K1 hücrelerini kullanarak insan α -L-fukosidazını üretmiş ve bu tedaviyi nakavt farelerinde intravenöz olarak test etmiştir (40). Farelerde yapılan bu uygulamalar, enzimin viseral organlara etkili bir şekilde iletilmesini sağlamış ve terapötik kullanıma yönelik ön kanıt oluşturmuştur (41). Erken tanı ve düzenli tedavi uygulamalarıyla ERT, fukosidozis için umut verici bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. 2015 yılında yapılan bir çalışmada köpeklerde uygulanan rekombinant α -L-fukosidaz enzimi tedavisi, fukosidozisle ilişkili nöropatolojik bulguları önemli ölçüde azaltmıştır (6). Bu tedavi, nöronal vakuolizasyon, astrositoz ve hipomiyelinasyon gibi merkezi sinir sistemi patolojilerinde belirgin iyileşme sağlamıştır. Ancak, Purkinje hücre kaybı ve bazı lezyonlardaki değişiklikler anlamlı olmamıştır. Bu bulgular, enzim replasman tedavisinin potansiyelini ortaya koyarken, hastalığın ilerlemesini durdurabilmek için daha kapsamlı biyokimyasal düzeltmelerin gerektiğini göstermektedir (6).

Fukosidoziste, enzim tedavisi, fukozid birikimini tersine çevirmede etkili olmuştur. *In vitro* ve *in vivo* yapılan araştırmalar, bu tedavi yaklaşımının, diğer lizozomal hastalıklar için elde edilen ERT bulgularına benzer şekilde başarılı olduğunu göstermektedir (42,43). Fukosidozisli köpeklerde kemik iliği nakli (BMT) sonrası plazma, lökositler ve viseral dokularda α -L-fukosidaz aktivitesinde hızlı ve sürdürülebilir bir artış gözlenmiş, sinirsel dokularda ise daha yavaş bir artış olmuştur. Sürekli enzim tedavisi, naklin ömrü boyunca stabil kalmış ve hastalık erken dönemde uygulandığında merkezi sinir sistemi patolojilerini iyileştirmiştir. BMT, klinik bulguların başlangıcını geciktirmiş (32) ve etkilenen çocukların yaşam kalitesini artırmıştır (34). Ancak, BMT tedavisi önemli mortalite oranlarıyla ilişkilidir ve her hastada uygun bir donör bulunamadığından, ek tedavi seçeneklerine duyulan ihtiyaç artmaktadır.

Cerebrospinal sıvı (CSF) aracılığıyla merkezi sinir sistemi için etkili ERT potansiyeli, köpekler, fareler ve mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında gösterilmiştir (44,45,46,47,48). MPS I mutan köpeklerinde kan-beyin bariyerini aşmak için intratekal ERT kullanılmış ve tedaviden 48 saat sonra beyin sıvısında yüksek enzim konsantrasyonları (normalin 23 katı) elde edilmiştir (49). CNS'deki glikozaminoglikan (GAG) birikiminin (normalin %57) azaldığı bulgular umut verici olsa da MPS I köpeklerinin daha önce rekombinant enzimle duyarlanmış olması, GAG birikiminin ve histolojik depolamanın dokularda etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir (49). MPS I köpeklerinde yapılan sık intratekal ve intravenöz infüzyonlar, beyin alt yapılarının normalleşmesini sağlamıştır (50). MPS IIIA farelerinde yapılan intratekal ERT, sinirsel dokularda eksik olan enzimi yerine koymuş ancak erken aksonal patolojiyi ortadan kaldıramamıştır (51). Yüksek doz intratekal ERT,

substrat birikimini doz bağımlı bir şekilde azaltmış ve nöropatolojide anlamlı bir azalma sağlamıştır (51). MPS IIIA köpeklerinde yapılan benzer bir tedavi, beyin yüzeyel ve derin bölgelerinde enzim dağılımını genişletmiş ve substrat birikiminde azalma sağlamıştır (52). Bu tedavi, bir MPS VI hastasında güvenli olarak kanıtlanmıştır ve şu anda MPS I (NCT00852358), MPS II (NCT00920647) ve MPS IIIA (NCT01155778) için intralumbal CSF ERT klinik denemeleri devam etmektedir (48). İntra-CSF enzim tedavisinin etkinliği, başka nörodejeneratif hastalıklarla yapılan çalışmalarla açıkça gösterilmiş olsa da her durumda etkili olacağı varsayılmamalıdır.

6. Sonuç

Köpeklerde fukosidozis, insan fukosidozisine benzer şekilde progresif nörolojik semptomlarla karakterize, nadir ancak önemli bir lizozomal depo hastalığıdır. Bu hastalık modelinde yapılan araştırmalar, hem hastalığın mekanizmalarının anlaşılmasına hem de potansiyel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlamıştır. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HCT) gibi tedavi yaklaşımlarının köpeklerde başarılı sonuçlar verdiği ve sinir sistemindeki α -L-fukosidaz aktivitesini artırarak nöropatolojik lezyonları iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, bu tedavi yöntemi, erken teşhis edilen vakalarda klinik semptomların ilerlemesini önemli ölçüde yavaşlatmıştır. Köpek modellerinde yapılan çalışmalar, düşük doz ve düzenli enzim replasman tedavisinin (ERT) nörolojik semptomların hafifletilmesine katkı sağladığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, enzim aktivitesindeki artışa rağmen, substrat birikiminin tamamen giderilemediği ve nöropatolojik lezyonların tam onarımının henüz sağlanamadığı bilinmektedir. Bu durum, daha etkili ve uzun vadeli tedavi stratejilerine olan ihtiyacı vurgulamaktadır. Fukosidoz tedavisinde erken teşhis ve uygun donör bulunabilirliği, tedavi başarısı açısından kritik öneme sahiptir. Bunun yanı sıra, gen tedavisi ve spesifik nöroprotektif yaklaşımlar gibi yenilikçi yöntemler, köpeklerdeki deneysel çalışmalar sayesinde ilerleme kaydetmektedir. Bu araştırmalar, yalnızca köpekler için değil, aynı zamanda insan fukosidozisi tedavisi için de önemli bir model sunmaktadır.

Sonuç olarak, köpeklerde fukosidozis üzerine yapılan çalışmalar, hastalığın patofizyolojisini anlamaya ve mevcut tedavi yaklaşımlarını geliştirmeye yönelik değerli bilgiler sağlamıştır. Ancak, kan-beyin bariyerini aşan daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, bu alandaki en önemli gerekliliklerden biri olmaya devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Occhiodoro T, Hopwood JJ, Phillip Morris C, Anson DS. Correction of α -L-Fucosidase Deficiency in Fucosidosis Fibroblasts by Retroviral Vector-Mediated Gene Transfer. *Hum Gene Ther*. 1992; 3(4):365-374.
2. Stepien KM, Ciara E, Jezela-Stanek A. Fucosidosis—Clinical Manifestation, Long-Term Outcomes, and Genetic Profile—Review and Case Series. *Genes (Basel)*. 2020; 11:1-13.
3. Willems PJ, Gatti R, Darby JK, Romeo G, Durand P, et al. Fucosidosis revisited: a review of 77 patients. *Am J Med Genet*. 1991;38:111-31.
4. Parc AL, Karav S, Bell JMLNDM, Frese SA, Liu Y, et al. Novel endo- β -N-acetylglucosaminidase releases specific N-glycans depending on different reaction conditions. *Biotechnol Prog*. 2015;31(4):891-900.
5. Pekdemir B, Karav S. Exploring the diverse biological significance and roles of fucosylated oligosaccharides. *Front Mol Biosci*. 2024;11:1403727.
6. Kondagari GS, Fletcher JL, Cruz R, Williamson P, Hopwood JJ, et al. The effects of intracisternal enzyme replacement versus sham treatment on central neuropathology in preclinical canine fucosidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:143.
7. Fletcher JL, Taylor RM. Associations between neurologic dysfunction and lesions in canine fucosidosis. *Genes Brain Behav*. 2016;15(4):420-28.
8. Fletcher JL, Kondagari GS, Vite CH, Williamson P, Taylor RM. Oligodendrocyte loss during the disease course in a canine model of the lysosomal storage disease fucosidosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(6):536-47.
9. Hartley WJ, Canfield PJ, Donnelly TM. A suspected new canine storage disease. *Acta Neuropathol*. 1982;56:323-30.
10. Taylor RM, Farrow BRH, Stewart GJ, Healy PJ, Tiver K. The clinical effects of lysosomal enzyme replacement by bone marrow transplantation after total lymphoid irradiation on neurologic disease in fucosidase deficient dogs. *Transplant Proc*. 1988;20:37-41.
11. Kelly WR, Clague AE, Barns RJ, Bate MJ, MacKay BM. Canine alpha-L-fucosidosis: a storage disease of Springer Spaniels. *Acta Neuropathol*. 1983;60(1-2):9-13.
12. Durand P, Borrone C, Della Cella G. A new mucopolysaccharide lipid storage disease? *Lancet*. 1966;288:1313-14.
13. Tsay GC, Dawson G, Sung SJ. Structure of the accumulating oligosaccharide in fucosidosis. *J Biol Chem*. 1976;251:5852-59.
14. Jolly RD, Hartley WJ. Storage diseases of domestic animals. *Aust Vet J*. 1977; 53:1-8.
15. Mao SJ, Zhao J, Shen Z, Zou CC. An unusual presentation of fucosidosis in a Chinese boy: a case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2022;22:25.
16. Domin A, Zabek T, Kwiatkowska A, Szmatoła T, Deregowska A, et al. The identification of a novel fucosidosis-associated FUCA1 mutation: a case of a 5-year-old Polish girl with two additional rare chromosomal aberrations and affected DNA methylation patterns. *Genes (Basel)*. 2021;12:35.
17. Jiang M, Liu S, Jiang H, Lin Y, Shao Y, et al. Brain abnormalities in fucosidosis: transplantation or supportive therapy? *Metab Brain Dis*. 2017;32:921-30.
18. Zubarioglu T, Kiykim E, Zeybek CA, Cansever MS, Benbir G, et al. Clinical and neuroradiological approach to fucosidosis in a child with atypical presentation. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18:52-55.
19. Kaur A, Dhaliwal AS, Raynes H, Naidich TP, Kaufman DM. Diagnosis and supportive management of fucosidosis: a case report. *Cureus*. 2019;11:e6139.
20. BoAli A, Tlili-Graies K, AlHashem A, Tabarki B. Neuroregression, coarse features, and oligosaccharides in urine. *Neurosciences*. 2017;22:325-30.
21. Şanlı ME, Uysal S. Fucosidosis: clinical and molecular findings of Turkish patients. *Turk J Pediatr*. 2022;64.
22. Rubin BK, Macleod PM, Sturgess J, King M. Recurrent respiratory infections in a child with fucosidosis: is the mucus too thin for effective transport? *Pediatr Pulmonol*. 1991;10.
23. Wang L, Yang M, Hong S, Tang T, Zhuang J, et al. Fucosidosis in a Chinese boy: a case report and literature review. *J Int Med Res*. 2020;48.
24. Terespolsky D, Clarke JT, Blaser SI. Evolution of the neuroimaging changes in fucosidosis type II. *J Inher Metab Dis*. 1996;19:775-81.
25. Ediz SS, Aralasmak A, Yılmaz TF, Toprak H, Yesil G, et al. MRI and MRS findings in fucosidosis: a rare lysosomal storage disease. *Brain Dev*. 2016;38:435-38.
26. Stroobants S, Wolf H, Callaerts-Vegh Z, Dierks T, Lübke T, et al. Sensorimotor and neurocognitive dysfunctions parallel early telencephalic neuropathology in fucosidosis mice. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:69.
27. Gowda VK, Srinivasan VM, Vegda H, Bhat M. Fucosidosis with pathogenic variant in FUCA1 gene. *Indian J Pediatr*. 2020;87.
28. Wali G, Wali GM, Sue CM, Kumar KR. A novel homozygous mutation in the FUCA1 gene highlighting fucosidosis as a cause of dystonia: case report and literature review. *Neuropediatrics*. 2019;50.
29. Meena AK, Wander A, Manikandan S, Peer S, Bansal A. Magnetic resonance imaging pattern recognition in fucosidosis. *Indian J Pediatr*. 2024.
30. Wynne E, Wynne K, Cleary M, Brogan PA. Fucosidosis mimicking juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Adv Pract*. 2018;2.
31. Massaro G, Geard AF, Liu W, et al. Gene therapy for lysosomal storage disorders: ongoing studies and clinical development. *Biomolecules*. 2021;11.
32. Taylor RM, Farrow BRH, Stewart GJ. Amelioration of clinical disease following bone marrow transplantation in fucosidase-deficient dogs. *Am J Med Genet*. 1992;42.
33. Miano M, Lanino E, Gatti R, et al. Four-year follow-up of a case of fucosidosis treated with unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27.
34. Vellodi A, Cragg H, Winchester B, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for fucosidosis. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:153-58.
35. Jiang M, Liu S, Jiang H, et al. Brain abnormalities in fucosidosis: transplantation or supportive therapy? *Metab Brain Dis*. 2017;32:317-20.
36. Chakraborty S, Gupta AK, Gupta N, Meena JP, Seth R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for storage disorders: present status. *Indian J Pediatr*. 2024;91:830-38.
37. Cavazzana M, Bushman FD, Miccio A, André-Schmutz I, Six E. Gene therapy targeting haematopoietic stem cells for inherited diseases: progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18.
38. Li M. Enzyme replacement therapy: a review and its role in treating lysosomal storage diseases. *Pediatr Ann*. 2018;47.
39. Desnick RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J Inher Metab Dis*. 2004;27.

40. Wolf H, Damme M, Stroobants S, et al. A mouse model for fucosidosis recapitulates storage pathology and neurological features of the milder form of the human disease. *Dis Model Mech*. 2016;9:1015-28.
41. Wolf H. The lysosomal storage disease fucosidosis: towards enzyme replacement therapy [dissertation]. 2016.
42. Bielicki J, Muller V, Fuller M, Hopwood JJ, Anson DS. Recombinant canine α -L-fucosidase: expression, purification, and characterization. *Mol Genet Metab*. 2000;69(1):24-32.
43. Pomroy S. Canine fucosidosis experimental treatment by enzyme replacement therapy [thesis]. University of Sydney; 2002.
44. Auclair D, Finnie J, White J, Nielsen T, Fuller M, et al. Repeated intrathecal injections of recombinant human 4-sulphatase remove dural storage in mature mucopolysaccharidosis VI cats primed with a short-course tolerisation regimen. *Mol Genet Metab*. 2010;99(2):132-41.
45. Chang M, Cooper JD, Sleat DE, Cheng SH, Dodge JC, et al. Intraventricular enzyme replacement improves disease phenotypes in a mouse model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Ther*. 2008;16(4):649-56.
46. Dodge JC, Clarke J, Treleaven CM, Taksir TV, Griffiths DA, et al. Intracerebroventricular infusion of acid sphingomyelinase corrects CNS manifestations in a mouse model of Niemann–Pick A disease. *Exp Neurol*. 2009;215(2):349-57.
47. Lee WC, Tsoi YK, Troendle FJ, DeLucia MW, Ahmed Z, et al. Single-dose intracerebroventricular administration of galactocerebrosidase improves survival in a mouse model of globoid cell leukodystrophy. *FASEB J*. 2007;21(10):2520-7.
48. Muñoz-Rojas MV, Horovitz DDG, Jardim LB, Raymundo M, Llerena Júnior JC, et al. Intrathecal administration of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase to an MPS VI patient with pachymeningitis cervicalis. *Mol Genet Metab*. 2010;99(4):346-50.
49. Kakkis E, McEntee M, Vogler C, Le S, Levy B, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy reduces lysosomal storage in the brain and meninges of the canine model of MPS I. *Mol Genet Metab*. 2004;83(1-2):163-74.
50. Dickson P, McEntee M, Vogler C, Le S, Levy B, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy: successful treatment of brain disease via the cerebrospinal fluid. *Mol Genet Metab*. 2007;91(1):61-8.
51. Hemsley KM, Beard H, King BM, Hopwood JJ. Effect of high dose, repeated intra-cerebrospinal fluid injection of sulphamidase on neuropathology in mucopolysaccharidosis type IIIA mice. *Genes Brain Behav*. 2008;7(7):740-53.
52. Hemsley KM, Norman EJ, Crawley AC, Auclair D, King B, et al. Effect of cisternal sulfamidase delivery in MPS IIIA Huntaway dogs—a proof of principle study. *Mol Genet Metab*. 2009;98(4):383-92.