

Myelin hastalıkları

Disorders of myelin

Elif Ülker Akyıldız¹ Aydın Murat Sav²

¹ Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi, İstanbul

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Altunizade-İstanbul

Özet

Giriş ve amaç: Miyelin santral sinir sisteminin ve periferik sinir sisteminin yaşamsal bir komponentidir. Miyelin hastalıklarının sınıflandırmasında genel bir görüş birliği yoktur. Çalışmamızın amacı bazı miyelin hastalıklarının nedenleri ve morfolojik özelliklerini gözden geçirmektir.

Bulgular: Genetik, otoimmün ya da viral hastalıklar gibi pek çok faktörler miyelin hastalıklarına neden olabilir. Bu hastalıklar demiyelinizan (normal miyelin hasara uğrar) ve dismiyelinizan (hatalı miyelin yapılır) olarak sınıflandırılabilir. Santral sinir sistemini tutan demiyelinizan hastalıklarının en sık görüleni multipl sklerozdur.

Sonuç: Adli otopsi pratiğinde santral sinir sisteminin ayrıntılı makroskopik ve mikroskopik değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: Miyelin, demiyelinizan hastalıklar, dismiyelinizan hastalıklar, multipl skleroz.

Miyelin yitimi ya da miyelin bozuklukları ile giden pek çok hastalık grubu vardır. Bu hastalıkların sınıflandırılması oldukça karmaşık ve tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı, miyeline ilişkin bazı terimlerin anlamlarını açıklamak ve başta multipl skleroz olmak üzere miyelin hastalıklarının belli başlılarının morfolojik özelliklerini gözden geçirmektir.

Miyelin nedir?

Miyelin, aksonun çevresini saran ve onu koruyan bir kılıftır. Santral sinir sisteminde oligodendrositlerin membranından, periferik sinir sisteminde Schwann hücre membranından oluşur (1). İlk kez Rudolf Virchow tarafından 1854 'te tanımlanan miyelin, aksonu korumanın

Summary

Introduction and aim: Myelin is a vital component of the central and peripheral nervous system. There is no universally agreed-upon system for classifying disorders of myelination. The aim of our study is to review the causes and morphological features of some disorders of myelin.

Result: Disorders of myelin can be caused by a number of different factors including genetic, autoimmune or viral disease. These disorders may be classified as demyelinating (normal myelin is damaged) and dysmyelinating (defective myelin is produced). Multiple sclerosis is the most common of the central nervous system demyelinating diseases

Conclusion: In legal autopsy applications, detailed macroscopical and microscopical assessment of the brain remains very important.

Keywords: Myelin, demyelinating disease, dysmyelinating disease, multiple sclerosis.

yanısıra elektrik akımının iletimini hızlandırır ve kaybını önler. Miyeline bir zarar gelirse sinyal iletimi bozulur. Miyelin kılıf yağ ve protein içerir, yaklaşık % 75'i lipid, %25'i proteindir (2). Miyelinin protein komponentleri santral sinir sisteminde ve periferik sinir sisteminde birbirinden farklıdır. Santral sinir sistemi miyelin proteinleri, miyelin bazik protein (MBP), "miyelin associated glycoprotein" (MAG), proteolipid proteindir. Periferik sinir sistemi miyelin proteinleri ise, Po protein, miyelin bazik protein, P2 protein, "miyelin associated glycoprotein" (MAG) dir. Miyelinin lipid içeriğini serebrosid, kolesterol, gliserofosfolipidler, lesitin ve sfingomyelin oluşturur (2).

Miyelin kılıf akson boyunca segmentler biçiminde bulunur. Ranvier boşumu denen yerlerde miyelin kılıfı yoktur

ve bu akımın "saltatory" denen sıçrayıcı şekilde hızlı olmasına yol açar. Bir oligodendrosit bir çok aksonun çevresinde çok sayıda internodal miyelin segmenti oluşturur. Schwann hücresi ise bir aksonun çevresinde bir tek internodal miyelin segmenti oluşturur (2,3).

Luxol Fast Blue, Heidenhein boyaları miyelini değerlendirmek, miyelin kaybını göstermek için kullanılan başlıca boyalardır. HE boyası ise miyelin konusunda pek fazla fikir vermez. Akson boyaları ise (silver) miyelin için değilse de sinir liflerinin o bölgedeki yoğunluğu konusunda bilgi verir (1-4).

Sık kullanılan bazı terimlerin anlamları

Demiyelinizan (miyelinklastik) hastalıklar: Normal yapılmış olan miyelinin yıkımı sözkonusudur, akson korunur.

Dismiyelinizan hastalıklar: Miyelinin hatalı yapımı ya da hatalı yıkımı sözkonusudur. Anormal miyelin yıkım ürünleri oluşur.

Sekonder demiyelinizasyon (Wallerian dejenerasyon): Miyelin kılıfının normal yapısını koruması için sağlıklı bir aksonla ilişkisi gerekir. Aksonun yıkılması sonrasında bunun ilişkide olduğu miyelin ve distalindeki miyelinin dejenere olmasına Wallerian dejenerasyonu adı verilir.

Bazı araştırmacılar, MS ile dismiyelinizan hastalıkların farklılığını vurgulamak için geleneksel bir terim olan "demiyelinizasyon" terimi yerine miyelin yıkımı anlamına gelen "miyelinklastik" terimini yeğlerler (2).

Miyelin hastalıklarının gruplandırılması

Grup 1: Akkiz, inflamatuvar ya da infeksiyöz demiyelinizan hastalıklar

Kronik MS, MS varyantları, akut disemine ensefalomyelitler, akut hemorajik lökoensefalopati, progresif multifokal lökoensefalopati, Guillain Barré Sendromu. Bu hastalıklarda primer demiyelinizasyon görülür.

Grup 2: Herediter metabolik miyelin hastalıkları

- Metakromatik lökodistrofi, globoid lökodistrofi (Krabbe hastalığı), adrenolökodistrofi. Bu gruptaki hastalıklarda miyelin oluşumu tamamlandıktan sonra hem miyelin hem akson yitimi olur.
- Pelizaeus-Merzbacher hastalığı, Canavan hastalığı, Alexander hastalığı. Akson ve miyelinin birlikte etkilenirler.

Grup 3: Edinsel toksik-metabolik miyelin hastalıkları

Santral pontin miyelinozis (CPM), Machiavava Bignami hastalığı, vitamin B12 eksikliği. Bu hastalıklar elektrolit dengesizliği ya da intrensek faktör eksikliği ile ilgilidir.

Grup 4: Travmatik miyelin hastalıkları.

Tümör çevresindeki basıya uğrayan ya da travma etkisine kalan alanlarda görülebilir (2,3).

Edinsel demiyelinizan hastalıklar (Tablo I)

Tablo I. Başlıca edinsel demiyelinizan hastalıklar.

A) Santral sinir sistemi:

- Kronik MS
- MS varyantları
 - Akut MS (Marburg tipi)
 - Nöromiyelitis optika (Devic hastalığı)
 - Konsantrik sklerozis (Balo hastalığı)
- Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)
 - İnfeksiyon sonrası görülen ensefalomyelitler
 - Aşı sonrası görülen ensefalomyelit
 - İmmünizasyon sonrası görülen ensefalomyelit
- Akut hemorajik lökoensefalopati
- Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

B) Periferik sinir sistemi

- İdiopatik polinörit
- Diferi nöropatisi

Otoimmün demiyelinizan hastalıklar

Multipl skleroz (MS): En sık görülen, otoimmün demiyelinizan hastalıktır ve miyelin etkilenir. Hastalığın ilk klinik ve patolojik tanımını 1898'de bir nörolog olan Jean-Martin Charcot yapmıştır.

MS sıklığı dünyanın değişik bölgelerinde belirgin farklılıklar göstermektedir. Örneğin MS sıklığı İngiltere'de 100.000'de 99-175 bulunmasına karşın, Sicilya'da 53, Malta'da 4.2 olarak saptanmıştır.

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 30 dur. Ama 15 yaşından önce ya da 50 yaşından sonra da başlayabilir. Beyaz ırkta daha çok görülmektedir. Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sıktır.

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çevre ve genetik olmak üzere 2 etkenin önemlidir.

Hastalık Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda'da daha sık iken, Güney Avrupa'da, Anadolu'da, Hindistan'da orta sıklıktadır. Japonya, Güney Amerika, Çin'de görülme sıklığı düşüktür. Göç eden kişilerde 15 yaş öncesi göç etti ise, görülme olasılığı göç ettiği bölgedeki gibidir. Bu özellik, erken yaşta karşılaşılan enfektif bir etkeni düşündürmektedir.

Birinci derece akrabalarda, tek yumurta ikizlerinde yapılan araştırmalar genetiğin de önemli olduğunu göstermektedir. Birinci derece akrabası MS tanısı alan kişide MS görülme sıklığı 15 kat artmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde biri MS ise diğerinde MS görülme olasılığı % 30 dur.

Araştırmalarda DNA'nın 6. kromozomunun kısa kolunda HLA allelerinin önemli olduğu görülmüştür. Ancak genetik tek etken değildir, bunun kanıtı tek yumurta ikizlerinde bile diğer ikizde MS görülme sıklığının %30 olmasıdır.

Nedeni tam olarak anlaşılamamıştır, günümüz bilgileri ile MS şöyle tanımlanır. Ayrıntıları tam olarak anlaşılamayan bir genetik alt yapısı olan bireylerde, çevresel etkenler ile (virüs?) başlayan otoimmün bir hastalıktır (1,2,4).

Hastalığın patogenezi halen araştırılmaktadır. Patolojik olarak değişmiş beyin dokusu MHC moleküllerini belirginleştirmekte, lokal sitokinlerini üretmekte, aktive olmuş T hücreleri kan beyin engelini geçerek SSS'ne girebilmektedir.

Uyarılmış T lenfositleri antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki MHC Class II molekülü ile bağlanır. Plak oluşumu periferik T-hücrelerinin SSS postkapiller venüllerine yapışması ile başlar ve lezyonun oluşumunda monositler, makrofajlar, CD4+ lenfositler, sitokinler etken olur (2-6).

MS çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilen bir hastalık olmakla birlikte genelde ataklar ve iyileşme dönemleri ile gider. % 10 hastada başlangıçtan itibaren ilerleyici şekilde seyreder.

MS çok belirsiz başlayabilir. Klinik belirti ve bulgular, hastalığın belirli dönemlerinde hasara uğrayan sinir sistemi yapılarına bağlı olarak ortaya çıkar. Klinik belirtileri şunlardır: Kaslarda güçsüzlük, titreme, spastisite, hissizlik, ağrı, yanma gibi his değişiklikleri, görme kaybı, diplopi, ağrılı göz hareketleri, vertigo, ataksi, idrar gaita kaçırma, impotans, günde birkaç kez tekrarlayabilen kas spazmı, tat ve koku almada bozulma, yorgunluk hissi.

Ataklar günler, haftalar sürebilir sonra belirtilerin azaldığı bir dönem olur ve iyileşme dönemi başlar, remisyon dönemi birkaç ay ya da yıl sürebilir. Hastalığın gidişi değişkendir, önceden bilinemez. Beklenen ömür süresi 25 yıldır ancak birkaç ayda ölüm meydana gelebileceği gibi, hastanın uzun yıllar yaşayıp tamamen başka bir hastalık ile ölmesi de sözkonusu olabilir (2-4).

Makroskopik incelemede beyin ağırlığı genelde normal sınırlar içindedir. Ak maddede sınırları belirgin ancak düzensiz plaklar görülür. Aslında gri cevherde de plak olabilir, ancak makroskopik olarak seçilebilmesi daha zordur. Plakların en sık izlendiği bölgeler lateral ventrikülün çevresi, nükleus kaudatus ile korpus kallosum arası, optik sinir, pons, periventriküler beyin sapı ve medulla spinalistir (2-4).

İnaktif plaklar gri renkli, düzensiz ancak iyi sınırlı, elastik kıvamlı, yuvarlak-oval, değişik büyüklüklerde. Aktif plaklar ise pembe esmer görünümde, yumuşak kıvamlıdır ve sınırları net değildir. Hastalığın ileri evrelerinde demiyelinizasyon venlerin çevresinde damarı manşon gibi sararak ilerler, bu görüntüye "Dawson parmağı" adı verilir (2).

Mikroskopik incelemede görülen temel özellikler multifokal demiyelinizasyon, inflamasyon, gliosis, remiyelinizasyon ve aksonların yer yer korunmuş görünümüdür. Nedbe ve inflamatuvar aktivite temel alınarak MS plakları 4 grupta incelenir:

1) Kronik plak, 2) Kronik, aktif plak, 3) Akut plak, 4) Gölge ("shadow") plak.

Kronik plaklar myelin boyaları ile miyelin kaybının görüldüğü keskin sınırlı alanlar şeklinde izlenir, lezyon sınırında reaktif astrositler görülür.

Aktif plakta ise demiyelinizasyon henüz erken dönemdedir, mikroskopik incelemede perivasküler alanlarda ve parankimde makrofajlar, lenfositler, reaktif astrositler karışık olarak görülür. İnfiltrat özellikle plak sınırında belirgindir. Makrofajlar içinde miyelin artıkları vardır (TG, kolesterol esterleri). Bu yüzden Sudan Black ya da Oil Red O gibi yağ boyaları ile boyanırlar.

Kronik aktif plakta demiyelinizasyon devam etmektedir. Makrofajlar içinde yağ boyaları ile boyanan miyelin artıkları görülür. Miyelin boyalarında plağın sınırlarının kronik plak kadar keskin olmamasına karşın, akut MS plağına göre daha belirgindir

“Shadow” yani gölge plaklar, remiyelinasyona bağlı olarak görülen, tipik plak alanını saran, normalden daha ince myelin kılıflardan oluşmuş alanlardır. İnce myelin kılıfları nedeni ile myelin boyaları ile soluk boyanırlar (2-4). MS tanısını koymak kolay değildir. Kesin tanı koydurucu bir yöntem yoktur. Ayrıntılı öykü, ayrıntılı fizik bakı, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), BOS incelemesi ve uyarılmış potansiyellerin incelenmesi ile tanı konulur.

BOS ta hücre sayısı artar (miyeline reaktif T hücreleri anlamlı olarak artar), protein miktarı artar, Ig G indeksi yüksektir, yüksek rezolusyonlu jel elektroforezinde belirgin immunoglobulin bantları saptanır.

Uyarılmış potansiyellerin incelemesinde kişiye görsel, işitsel uyarılar ve elektrik akımı verilir ve yanıtlar kafa üzerindeki elektrotlarla kaydedilerek iletimin hızı incelenir. MS de ileti miyelin yıkımı nedeni ile yavaşlamıştır.

MRG, plakların saptanması için çok önemlidir. Bu amaçla ilk kez 1981 yılında Young tarafından kullanılmıştır. Miyelin kaybı varsa doku daha az hidrofobik duruma gelmektedir. MRG de T1 ağırlıklı imajda miyelin gri cevhere göre hiperintens iken, T2 ağırlıklı imajda hipointensdir. MS için tipik denebilecek lezyonlar T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi gösterir. Ancak MRG de plak görülse bile akut disemine ensefalitler, sarkoidoz ve vaskülitlerin ayırıcı tanıya gireceği unutulmamalıdır (2,3). MS sağaltımı henüz bulunamamıştır. Bugün uygulanan sağaltım 3 başlık altında incelenebilir. Atağın sağaltımı için kortikosteroid (metilprednizolon) kullanılır. Hastalığın gidişini değiştirmek için savunma sistemini baskılayan kanser ilaçları (metotreksat, siklofosfamid), kan değişimi, düzenli aralıklarla tek doz steroid kullanımı, tüm vücuda radyoterapi verilmesi, kemik iliği nakli gibi yöntemler öne sürülse de bugün ümit bağlanan sağaltım interferon verilmesidir. Bu, lenfositlerin ürettiği bir maddedir ve beta tipinin atakları % 30 oranında azalttığı ileri sürülmektedir.

Ayrıca belirtilerin sağaltımı yani spastisiteler için kas gevşeticiler, idrar sorunları için bol sıvı alımı, sonda kullanımı, fizik tedavi önerilir (3).

Özetleyecek olursak MS, hedefi miyelin olan, daha çok genç erişkinlerde görülen, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, klinik gidişi öngörülemeyen, sağaltım bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır.

MS' in bazı özel tipleri vardır:

Marburg tipi (Akut MS): Beyin, beyin sapı, medulla spinalis, optik siniri tutabilen ve birkaç ayda ölümle sonuçlanan bir tipidir. Yoğun lenfositik ve monositik inflamasyonla beraber geniş demiyelinizan alanları mevcuttur. Birkaç ayda ölümle sonuçlanabilir

Balo tipi (Konsantrik Skleroz): Miyelinize ve demiyelinize alanlar konsantrik şekilde yerleşmiştir. Yoğun inflamasyon izlenir. 2 yılda ölüm meydana gelir

Devic tipi (Nöromyelitis optika): Optik sinir ve torasik medulla spinalis tutulumu ile gider. Körlüğe kadar varabilen görsel belirtiler ile paraplejiye kadar varabilen medulla spinalis semptomları görülür (2-4,7,8).

Akut Disemine Ensefalomyelit (ADEM)

Enfeksiyon ya da aşı sonrası gelişen akut demiyelinizan bir hastalıktır. Kabakulak, çiçek, kızamık, suçiçeği, kızamıkçık gibi hastalıklarda viral döküntünün ortaya çıkışından 2-6 gün sonra ya da seyrek olarak döküntülerden önce, baş ağrısı, ateş, bilinç bulanıklığı, serebellar ataksi, kuadrupleji, koma gelişir. Hasta tamamen iyileşebilir, bazan iyileşme sekelli olur, olguların yarısında ölümle sonuçlanır.

Kuduz ve çiçek aşısından sonra ADEM görülebilir. Özellikle beyin dokusunda elde edilen kuduz aşısında, tavşan beyin dokusunda bulunan nöral antijenler yüzünden (miyelin) otoimmün demiyelinizasyon görülebilir.

ADEM'de makroskopik incelemede bir lezyon seçilemez ya da ak madde de gri renkli küçük alanlar görülebilir. Mikroskopik incelemede aksonlar göreceli olarak korunmuştur, ak maddede de küçük venlerin çevresinde demiyelinizasyon, lipit yüklü makrofajlar ve lenfositlerin oluşturduğu yoğun bir perivenöz inflamasyon görülür. Miyelin boyası ile bu alanlarda miyelin yitimi izlenir.

ADEM'de viral antijen gösterilememiştir. Miyeline karşı bir otoimmün reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Sağaltımda steroid kullanılır (2,4).

Akut Nekrotizan Hemorajik Ensefalomyelit (ANHL)

ADEM'in hiperakut formudur. Birkaç günde komaya ilerleyerek ölümle sonuçlanır. Makroskopik incelemede beyinde peteşial hemorajiler ve beyaz maddeyi tutan geniş hemorajik nekroz alanları izlenir. Mikroskopik incelemede venüllerin duvarında fibrinoid nekroz, ring tarzı kanama, damar duvarında ve çevresinde polimorf nüveli lökositler, makrofajlar görülür. Perivasküler miyelin kaybı vardır (2,4).

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)

İmmünsüpresif kişilerde (lenfoma, lösemi, AIDS, immünsüpresif tedavi gören) papova virusunun meydana getirdiği bir ensefalittir. Hastada hızla gelişen demans, ataksi, görme alanı bozuklukları, spastisite, yutma ve konuşma güçlükleri, koma görülür. Başlangıçtan itibaren 6 ay içinde hasta yitilir. Makroskopide beyin, beyincik, beyin sapında, ak madde de gri renk değişikliği vardır. Özellikle pariyetal ve oksipital loblarda subkortikal bölgedeki oligodendrositler etkilenir. Mikroskopide miyelinden yoksun alanlar izlenir, bu alanlarda köpüklü histiyositler, bazıları "bizarre" nükleuslu reaktif astrositler görülür. Lezyonun kenarlarında oligodendrositlerin çekirdekleri büyüktür ve viral partiküllerden oluşan intranükleer eosinofilik inklüzyon izlenir (3).

Guillain – Barre Sendromu (İnflamatuvar poliradikülopati)

Periferik sinirlerde miyelini yitimi ile giden bir hastalıktır. Bir viral hastalığı, cerrahi girişimi ya da immünizasyonu izleyen ilerleyici, simetrik, flaksid ve arefleksik bir motor güçsüzlük görülür. BOS'ta hücre sayısı az, protein miktarı yüksektir ve buna albüminositolojik dissosiasyon denir.

Mikroskopik incelemede makrofajların miyelini lifi arasına girdiği ve miyelini fagosite ettiği görülür. Aksonlarda segmental demiyelinizasyon, perivasküler lenfositler ve makrofajlar izlenir.

İyileşme ile birlikte demiyelinize alanlarda remiyelinizasyon oluşur (9,10).

Toksometabolik demiyelinizan hastalıklar

Santral Pontin Miyelinolizis (CPM): Pons santralini etkileyen konuşma, yutma güçlüğü, hipotansiyon, ekstremitelerde güçsüzlük, koma ile giden bir hastalıktır. Bu durum alkolik ya da nonalkolik karaciğer hastalıklarında, yanıklarda, malnutrisyonda, hızlı düzeltilen hiponatremilerde meydana gelir. Bazis pontisde ortası kaviteleşen, üçgen ya da baklava biçiminde şeklinde demiyelinizan alan görülür. Şiddetine bağlı olarak orta ponsdaki lezyon genişleyerek pontin, tegmentum, serebellar ak madde, mezensefalon, talamus, kapsüla interna ve eksterna, nükleus kaudatus ve putamen gibi bazı yapıları da içine alabilir. Mikroskopik incelemede miyelini yitimi ve lipit yüklü makrofajlar görülür. Mikroskopik olarak, CPM lez-

yonları miyelini boyalı kesitlerde kolayca tanınabilir. Bu kesitlerde bazis pontiste iyi sınırlı solukluk alanı şeklinde görülür (11,12)

Spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu (SCD): Vit B 12 eksikliğinde torakal spinal kordda demiyelinizasyon oluşur. Bu vitaminin eksikliği, otoimmün atrofik gastrit (intrensik faktör eksikliği ile B 12 vitamini emilemediği için), gastrointestinal cerrahi ya da aşırı diet uygulanması gibi durumlarda görülebilir. Titreşim ve pozisyon duyularını oluşturan propriosepsiyon iletiminden sorumlu posterior kolon duyusunda yitim olduğundan, hasta ayakta dururken gözlerini kapadığında yere düşer (Pozitif Ramberg testi). Medulla spinalisin lateral kolonunun tutulumuna bağlı spastisite, tendon reflekslerinde yitim ya da azalma, bilateral ekstensöz plantar yanıtlar (Babinski refleksi) ortaya çıkar. Hastada depresyon, hafıza bozuklukları, demans görülebilir.

Önce akson korunur ancak miyelini kılıflarındaki vakuollenme ve parçalanmayı izleyen bu alanın üst ve alt bölgesinde aksonda Wallerian dejenerasyonu meydana gelir (13).

Marchiafava - Bignami Hastalığı: Orta yaşlı ya da ileri yaşlı erkeklerde korpus kallozumda, bazen ortasında kavite olan demiyelinize alan biçiminde görülür. Hastalık ilk kez ucuz kırmızı şarap için İtalyanlarda tanımlanmıştır. En yaygın patoloji hastalığın akut formunda görülür. Makroskopik olarak, korpus kallozumun anterior orta hat santral kısmında, sıklıkla ortasında kavite bulunan demiyelinize bir nekrotik alan şeklinde görülür. Bazen lezyonlar optik kiazma, ön kommissür, sentrum semiovalde de saptanabilir (11).

Dismiyelinizan Hastalıklar

Miyelin yapımı bozuktur. Miyelin bozuk olduğu için yıkım ürünleri de normal değildir. Bu nedenle makrofajlar Sudan Black ile boyanmayabilir. Miyelin yitimi geniş ve simetrikdir.

Metakromatik lökodistrofi, Krabbe's hastalığı, Adrenolökodistrofi, Alexander's hastalığı, Canavan hastalığı, Pelizaeus-Merzbacher hastalığı, Fenilketonuri bu grupta incelenen hastalıklardır.

Metakromatik lökodistrofi: Lizozomal enzim olan Aril sülfataz A enziminin genetik kodunda mutasyon vardır, o nedenle enzim aktif değildir. 2 yaşından önce başlar. Bu döneme kadar kazanılan yetenekler kaybedilir, güç-

süzlük, görme bozukluğu, körlük meydana gelebilir. 3-5 yılda ölümler sonuçlanır.

22. kromozomun uzun kolunun 22q13 bölgesinde yerleşmiş bir efektif gene bağlı otozomal resesif kalıtımla geçer. Bu hastalıkta miyelin yıkılır ve sülfatid zengin lipit birikir. Mikroskopta beyaz cevherde oligodendrosit kaybı, gliosis, makrofajlar (hafif sudanofilik) izlenir. Krezil viole ile ya da Toluidin mavisi ile boyanınca makrofajlar boyanır ancak serbest sülfatid granülleri kahverengi kalır. Periferik sinirlerde Schwann hücrelerinde sülfatid birikir, miyelin kılıf yıkım olur ve sonuçta periferik nöropati meydana gelir. Enzim eksikliği başka hücrelerde de olabileceği için metakromatik granüller böbrek tubuluslarında ve başka organlarda da görülür.

Globoid hücre distrofisi (Krabbe hastalığı): Galaktoserebrozid beta galaktozidaz denenen lizozomal enzim eksiktir ve buna bağlı galaktoserebrozid, pycchosine birikir. Otozomal resesif geçen bu hastalıkta defektif gen 14. kromozomda yerleşmiştir. Yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan ve birkaç yılda ölüme neden olan otozomal resesif

bir hastalıktır. Mikroskopda agregatlar halinde makrofajlar vardır ve bunların bazıları multinükleerdir (globoid hücre). Sudanofilik ya da metakromatik deşillerdir.

Adrenolökodistrofi: X kromozomu üzerindeki ALD geninde mutasyon olduğu için defektif protein yapımı vardır. Okul çağındaki çocukta görme, işitme bozukluğuna sebep olur. Geniş miyelin kaybı yapan bu hastalıkta kuadripleji gelişir.

Alexander Hastalığı: Bebeğe, beyinde yaygın deymelinizasyon, pia altında ve kan damarları çevresinde Rosenthal fibril birikimi izlenir. Bilinen bir enzim defekti yoktur.

Canavan Hastalığı: Otozomal resesif geçen bu hastalıkta aspartoasilaz enzimi eksiktir. BeAk madde de N-asetil-L-aspartik asit birikir. Üç yaşından sonra belirginleşen bir gelişme gecikmesi, hipotoni, makrosefali, optik atrofi ve spatistite izlenir. Ak madde de sayısız vakuoller izlenir, bu görüntü "süngerimsi dejenerasyon" olarak adlandırılır, ayrıca Alzheimer tip II astrositlerinden oluşan bir astrosit artışı görülür (1-3).

Kaynaklar

1. Esiri MM, Oppenheimer DR. A Practical Manual Diagnostic Neuro-pathology. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1989: 225-234.
2. Raine CS. Demyelinating Diseases. In: Davis R, Robertson DM, eds. Textbook of Neuropathology. Second edition, Baltimore: Williams & Wilkins 1991: 535-620.
3. Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding BN, Lowe J, et al. Multiple Sclerosis. In: Neuropathology. A reference text of CNS Pathology. Second edition, Edinburgh: Mosby 2004: 389-406.
4. Prineas JW, McDonald WI, Franklin RJM. Demyelinating Diseases. In: Graham DI, Lantos PL, eds. Greenfield's Neuropathology. Seventh edition. London: Arnold 2002; 471-550.
5. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 2000; 47: 691-3.
6. Minagar A, Alexander JS. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. Mult Scler. 2003; 9: 540-9.
7. Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW. Multiple Sclerosis: Clinical and Pathogenetic Basis. First edition. London: Chapman & Hall Medical 1997; 151-171.
8. Öztürk MS, Yeni SN, Karaarslan E, Karaağaç N. Balo'nun konantrik sklerozu: Bir olgu sunumu. Cerrahpaşa Tıp Derg 2002, 34: 65-68.

9. Nalçacı M, Dinçol G, Yavuz S, Akpınar D, Ümit H. Akut Lösemili Bir Hastada Guillain Barre Sendromu. İst Tıp Fak Mec 1998; 61: 4.

10. Johnson PC (ed). Peripheral Nerves. In: Textbook of Neuropathology. Third edition. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins 1997; 1233-1325.

11. Harper C, Butterworth R. Nutritional and Metabolic Disorders. In: Graham DT, Lantos PL, eds. Greenfield's Neuropathology. Seventh edition. London: Arnold 2002; 607-641.

12. Okzaki H. Metabolic and Toxic Diseases. In: Fundamentals of Neuropathology. Morphologic Basis of Neurology. Second edition, Tokyo: Ikkogi-Shoin 1998; 190-203.

13. Schochet S.S, Nelson J. Exogenous Toxic-Metabolic Diseases Including Vitamin Deficiency. In: Davis RL, Robertson DM, eds. Textbook of Neuropathology. Third edition, Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins 1997; 511-546.

Yazışma adresi:

Dr. Elif Ülker AKYILDIZ
Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi
Patoloji uzmanı
Tel : 0212 653 94 33
Cep Tel : 0532 468 07 58
e-mail : ulker33@yahoo.com