

# ARİLSÜLFATAZ A EKSİKLİĞİNİN PSİKİYATRİK BULGULARLA İLİŞKİSİ

Ali Evren Tufan\*

## ÖZET

**Amaç:** Arilsülfataz A eksikliği çocuk ve ergende bir çok psikiyatrik ve nörolojik heterojen tabloya yol açabilen bir metabolizma bozukluğudur. Bu yazının amacı yapılan araştırmalar sonucunda bu enzim eksikliği saptanmış olanlarda görülen psikiyatrik belirtileri ve bu durumun psikiyatrik bozukluklarla ilişkisini gözden geçirmektir. **Yöntem:** Bu yazıda arilsülfataz A eksikliğinin yol açtığı başlıca hastalıklar, psikiyatrik bulgular ve nöropsikolojik test sonuçlarını içeren makale ve kitaplar gözden geçirilerek elde edilen veriler özetlenmiştir. **Bulgular:** Enzimin eksikliği çocukluk çağıının başlıca dismiyelizan hastalığı olan metakromatik lökodistrofi yanı sıra değişik oranlarda psikoz, demans ve öğrenme güçlüğü tablolarına da yol açabilmektedir. Bu çeşitlilik nedeniyle moleküler, biyokimyasal, genetik, nörolojik, radyolojik ve psikiyatrik araştırmalara konu olmuştur. Erişkinlerde yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Çocukluk çağı demansları, ergenlik ve erken erişkinlikteki psikoz ve psikoz benzeri tabloların ayırıcı tanısında laboratuvar incelemesi olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Bu enzim eksikliğinin yaygın gelişimsel bozukluklar ve öğrenme güçlükleri gibi güncel tablolara da ilişkisi olduğu izlenimi edinilmiştir. **Tartışma:** Arilsülfataz A eksikliğinin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisini ortaya koymak üzere yapılan çalışmalarda geniş taramalar yapılmaması, nörolojik belirtilerin vurgulanması ve tanı ölçütlerinin standardize edilmemesi önemli sorunlardır. Gelecekte yaygın gelişimsel bozukluk, Asperger bozukluğu ve mental retardasyon gruplarında çok yönlü olarak yapılacak çalışmalar çocuk ve ergenlerde metabolik etyolojilerin saptanmasında yol gösterecek ve fizyopatolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasında yardımcı olacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Arilsülfataz A, metakromatik lökodistrofi, psikiyatrik bulgular

## SUMMARY: THE RELATIONSHIP OF ARYLSULFATASE A DEFICIENCY TO PSYCHIATRIC FINDINGS

**Objective:** Arylsulfatase A deficiency is a metabolic disorder capable of producing a wealth of psychiatric and neurologic diseases in children and adolescents. The aim of this paper is to review the psychiatric findings seen in this deficiency and its relationship to psychiatric disorders. **Method:** Selected papers and books regarding to diseases caused by arylsulfatase A deficiency, psychiatric findings and neuropsychological tests are reviewed and the consequences are summarised. **Results:** Deficiency of this enzyme may lead to metachromatic leukodystrophy, the principal dysmyelinating disease of childhood as well as psychosis, dementia and learning disabilities in variable frequency. Due to this heterogeneity molecular, biochemical, genetic, neurological, radiological and psychiatric investigations are made. Conflicting findings are reported in adults. This deficiency should be borne in mind in the laboratory investigations of cases of childhood dementia and psychosis like presentations in adolescents and young adults. It is possibly related with pervasive developmental disorders and learning disabilities. **Conclusion:** Investigations up to date are handicapped by lack of large screening procedures, highlighting neurological findings and varied diagnostic criteria. Future research in groups of pervasive developmental disorders, Asperger syndrome and mental retardation in children and adolescents using various investigational tools in a collaborative manner will help us to understand this relationship better.

**Key words:** Arylsulfatase A, metachromatic leukodystrophy, psychiatric symptoms

## GİRİŞ

Arilsülfataz A (ASA; serebrozid sülfat sülfataz) insanda bir sfingolipid olan serebrozid sülfat (sülfatid)'in serebrozid ve sülfata yıkımında rol oynayan bir enzimdir ve 22. kromozom tarafından kodlanır. ASA'nın ya da onun aktivatör proteini sfingolipid aktivatör protein B (saposin B) eksikliğinin yol açtığı en iyi bilinen hastalık metakromatik lökodistrofi (MLD)'dir. Nörolipidozlar grubundan olan MLD otozomal çekinik ge-

çen bir doğumsal metabolizma bozukluğudur (Baumann ve ark. 2002). MLD ilk defa 1910 yılında Alzheimer tarafından tanımlanmıştır (Menkes 2000). İnsidansı 40.000 ile (Eraksoy 2002) 100.000 doğumda 1 arasında değişmektedir (Wu ve ark. 2000). Jüvenil tip için bildirilen değerler 1:160.000 ile 1:200.000 arasındadır (Eraksoy 2002). MLD'de ASA etkinliği azalmış olabilir ya da hiç olmayabilir. Bu hastalık başlıca merkezi ve periferik sinir sisteminde olmak üzere dokularda patolojik sülfatid birikimine yol açarak iş-

\* Arş. Gör. Dr., Kocaeli Üniv. Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli.

lev bozukluklarına neden olmaktadır (Menkes 2000). Hastalığın 3 tipi vardır: geç infantil (18-24 ay arası başlar), juvenil (4-16 yaş arası başlar) ve erişkin tip. En sık görülen tip geç infantil MLD olup konuşma ve motor işlevlerin kaybı temel özelliklerdir. Laboratuvar incelemeleri arasında periferik kanda ASA aktivitesinin düşük bulunması, sinir biyopsisinde sülfatid birikimi, EMG'de ileti hızlarının yavaşlaması ve MRG'de 'U' liflerini tutmayan ve posterior beyaz madde-den başlayarak giderek anterior bölgelere yayılan dismiyelinizasyon tanı koydurucu özelliklerdir.

Beyaz madde hastalıkları içinde psikiyatrik belirtilerin görüldüğü başlıca nörolojik tablolar multipl skleroz (MS), MLD ve adrenolökodistrofi (ALD)'dir. MS'de en sık psikiyatrik tablo depresyon olup hastalığın seyri esnasında ortaya çıkar ve plakların yerleşimi ile ilişkisi yoktur (Schiffer ve ark. 1986). MLD'nin juvenil ve erişkin tipinde psikiyatrik belirtiler nörolojik belirtilerden önce gelebilir (Fluharty 1990, Gieselmann 2003). MLD'nin genel olarak 5-10 yaş arası, bazen de ergenlik döneminde başlayan juvenil formunda demans diğer bulgulara göre birkaç yıl önce ortaya çıkabilmektedir (Fenichel 2001). Erişkin formunda başvuru belirtileri şizofreniform psikoz, bipolar duygulanım bozukluğunu düşündürülen oynak duygulanım ve demans gibi bilişsel ve psikiyatrik rahatsızlıklar olabilir (Naylor ve Alessi 1989). Bu tabloların yanı sıra erişkinde alkol kullanımı ile ASA eksikliği arasında ilişki olduğu da bildirilmektedir (Park ve ark. 1996a, 1996b).

"Sözel Olmayan Öğrenme Bozuklukları" (NVLD-Nonverbal Learning Disabilities) kavramı Rourke tarafından 1989'da öne sürülmüştür (aktaran Snowling 2002). Nöropsikolojik olarak bu çocuklar işitsel bilgiyi işleyebilmekte ancak görsel organizasyonda, karmaşık psikomotor yeteneklerde, dokunma algısında ve sözel olmayan problemleri çözmede zorlanmaktadır (Duane 1996, Snowling 2002). Klinik olarak NVLD varlığı MLD'li çocuklarda ve bazı sağlıklı heterozigot taşıyıcılarda da bildirilmiştir (Weber Byars ve ark. 2001). NVLD tanılı çocuklarda lökodistrofi saptanmamasına karşın özellikle sol

tarafda olmak üzere silik nörolojik bulgular bulunabilir. Bu öğrenme bozukluğunun ayrıca epileptik çocuklarda en sık öğrenme bozukluğu biçimi olduğu, Frajl X sendromunun kız taşıyıcılarında, fenilketonüride ve nörofibromatozis tip I'de görüldüğü de bildirilmektedir (Kinsbourne ve Graf 2000). Rourke bu çocukların yeni durumlara uyumda, sosyal yeterlilik ve etkileşimde zorlandığından bahsetmektedir. NVLD'li olan çocuklarda en büyük risk erişkin yaşlarda yüksek oranda anksiyete, depresyon ve obsesif kişilik özellikleri gibi tablolar sergilemeleridir (Duane 1996). Bu bozukluk tanımı gereği DSM-IV'deki öğrenim bozuklukları sınıflamaları içine alınmamıştır.

ASA'nın yalancı eksikliği kavramı ise periferik kanda bu enzimin düşük aktivite göstermesine karşın dokularda sülfatid birikiminin olmaması şeklinde tanımlanır. Yalancı eksiklik MLD hastalarının sağlıklı akrabalarında, MLD açısından aile anamnezi olmayan normal bireylerde (Herz ve Bach 1984) ve başka nörolojik bozukluğu olan hastalarda da saptanmıştır (Farrell ve ark. 1985). Bu durum normal bireylerin %2'sinde görülebilir (Gieselmann 2003). Genel olarak iyi huylu bir bozukluk olduğu düşünülmeyle beraber bazı çalışmalarda gerilemeyen psikiyatrik bozukluğu olan bir hasta popülasyonunda lökosit ve idrar ASA aktivitesinin düşüklüğü de saptanmıştır (Shah ve ark. 1985).

Bu yazının amacı geçmiş yayınları tarayarak; MLD'nin ve ASA yalancı eksikliğinin çocuk, ergen ve erişkinlerde psikiyatrik şikayetlerle ve nöropsikolojik test bozuklukları ile ilişkisine işaret eden verileri okuyucuya aktarmaktır. Bilgilerimize göre bu yazı, çocuk, ergen ve erişkinlerde bu iki durumu beraber ele alan ilk gözden geçirme yazısı niteliğini taşımaktadır.

### **Metakromatik Lökodistrofide Psikiyatrik Bulgular**

En sık görülen MLD tipi olan geç infantil MLD normal bir gelişimi takiben sıklıkla 2-4 yaş arasında başlar. Başlangıç şikayetleri genellikle yürüme bozukluğu şeklindedir. Ardından demans ve daha ileri evrelerde de hastaların üçte birinde

optik atrofi gelişir. Başlangıçtan birkaç yıl sonra ölüm gerçekleşir. Hastalığın tedavisinde enzimi yerine koyma, gen tedavisi ve kemik iliği nakli denenmişse de bu yöntemler kapsamlı bir şekilde değerlendirilememiştir (Eraksoy 2002). MacFaul ve arkadaşları (1982)'nin çalışmasında 24 adet geç infantil tip MLD hastası gözden geçirilmiştir. Bu hastalar 6-25 ay arasında (ortalama 17 ay) yürüme gecikmesi yada gerilemesi şikayetleri ile başvurmuştur. Bunu o zamana kadar elde edilen yetilerin kaybı izlemiştir. Başvuru anındaki nörolojik bulgular çeşitlidir. Danesino ve arkadaşları'nın (1984) olgu sunumunda başvuru 2 yaşında psikomotor gelişme gecikmesi tablosu ile olmuş ve konuşma yetisi kazanılamamıştır. Bu hastada yıkım belirgin ilerleme göstermediğinden yazarlar MLD'nin klasik tanımına uymadığını belirtmektedirler. Bu tip MLD'de epileptik nöbetler tekrarlayıcı ve jeneralize olma eğilimindedir ve böylece nöbet sıklığı da bilişsel durumu etkileyebilmektedir (Balslev ve ark. 1997).

MLD'nin juvenil tipi sıklıkla 6-10 yaş arası başlar ancak başlangıç ergenlik dönemine kadar gecikebilir. Başlangıç sinsidir ve başvuru belirtileri sıklıkla bilişsel gerileme, okul performansında düşme, karşı gelici, saldırgan hatta antisosyal davranışların ortaya çıkması şeklindedir. Disinhibisyon, dürtüsellik, yargı bozukluğu, oynak duygulanım ve dikkat bozukluğu görülebilir (Edmondson 2000, Fluharty 1990, Pavlakis ve Chutorian 1996). Hastalık ilerledikçe demans kötleşir, parkinson benzeri ekstrapiramidal belirtiler ortaya çıkar ve konvülsiyonlar eklenebilir. MLD'nin bu tipinde epileptik nöbetler daha çok fokal olma eğilimindedir ve beraberinde elektroensefalografi (EEG)'de ilerleyici yavaşlama ve paroksizmal deşarjlar görülür. EEG değişikliklerinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Wang ve ark. 2001). Hastalığın başlangıcında epileptik nöbetler geç infantil tiplerde de görülebilir (Mizuno ve ark. 1988). Optik atrofi ve görme kaybı geç bulgulardır (Goodman 2002). Juvenil ve erişkin tip MLD sıklıkla birbiri üstüne biner (Hyde ve ark. 1992). Aynı ailenin çocuklarında farklı formlar bildirilmesi hastalığın başlangıç ve gidişine genotipin dışında modifiye

edici başka faktörlerin etkide bulunduğunu düşündürmüştür (Arbour ve ark. 2000).

Erişkin form MLD ise genellikle 19-46 yaşları arasında başlar. En erken 15 yaşında başladığı bildirilmiştir (Menkes 2000). Bu formda başvuru şikayetleri demans ve psikotik bozukluklar olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu yaş grubunda presenil demans ve şizofreni tanımlanan hastalarda erişkin tip MLD ayırıcı tanıya girebilir (Lishman 2003). Psikiyatrik bulgular nörolojik olanlardan birkaç yıl önce ortaya çıkabileceğinden (Baumann ve ark. 1991) ergenlik ile erken erişkin yaşlardaki psikotik şikayetler bu nedenle önemlidir (Hyde ve ark. 1992). Yazında bildirilen yüzyirmi dokuz olgudan 55'i 10 ve 30 yaşları arasında başlamıştır. Bu vakaların 29'un da (%53) psikotik belirtiler vardır. Tipik psikotik belirtiler; işitsel varsanılar (bazen hastanın davranışları hakkında yorum yapan), karmaşık sanrılar, düşünce parçalanması, uygunsuz duygulanım, bizar davranış ve katatonik postür şeklindedir. Dolayısıyla bu başlangıç tabloları şizofreniyi taklit edebilir. Psikotik belirtisi olan 29 hastadan 15'ine ilk olarak şizofreni, 2'sine mani tanısı konmuş; 3'ü ise kişilik değişikliği olarak değerlendirilmiştir (Lishman 2003). Daha sonra motor bulguların eklenmesi ve önceden edinilmiş yeteneklerin ilerleyici kaybı şizofreniden ayırma yardımcı olabilir (Hermle ve ark. 1997).

Hageman ve arkadaşları (1995) ASA aktivitesi çok düşük olan 25 erişkin hastayı incelemiş, bunların 13'üne MLD tanısı koymuşlardır. Ana belirtiler demans, davranışsal anormallikler, ataksi ve polinöropati olarak saptanmıştır. Fukutani ve arkadaşları'nın (1999) sunumunda 26 yaşında bir kadın hasta künt duygulanım ve duyarsızlığı takiben gelişen mental yıkım nedeniyle dezorganizasyonlu şizofreni olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), EEG, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (Single Photon Emission Computed Tomography-SPECT) ve sinir iletici çalışmaları yapılarak MLD tanısı konabilmiştir. Shapiro ve arkadaşları (1994) 11 ve 33 yaş arasında tanı konan 9 hastayı incelemiş, davranış ve nöropsikolojik test sonuçlarına göre bu hastalardaki demansın hem frontal hem de beyaz madde anormallikleri taşı-

diğini belirtmişlerdir. MLD tanısı konmadan önce bu hastaların tümüne psikotik olmayan psikiyatrik bozukluk tanısı konmuştur. Hyde ve arkadaşlarının 1992 çalışması MLD'de özellikle subfrontal beyaz maddede dismyelinizasyon bulunduğunu göze alarak, bu hastalardaki psikozu özellikle frontal lobları tutan kortikokortikal ve kortikosubkortikal bağlantıların yıkımına bağlamıştır. MLD'nin her üç formunda da benzer MRG lezyonları olmasına rağmen psikozun sadece ergenlik ve genç erişkinlikte görülmesini yazarlar başka bir nörobiyolojik faktörün etkisi ile açıklamışlardır.

Frontal bölgenin işlevleri için çeşitli tanımlar olmakla birlikte, bütün bu tanımlar 4 ana özelliğe indirgenebilir. Bunlardan ilki dikkatin sürdürülebilmesidir (perseverans). Diğer özellik bireyin belli bir cevap durumundayken başka bir uyararla cevap kategorisini değiştirebilmesidir (kategori değiştirme). Dolayısıyla frontal işlevlerde bozulmalar görülen hastalarda, alışılan belli bir uyarana ve tepki çiftinden yeni bir uyarana ve tepki durumuna geçiş zorlaşmaktadır. Üçüncü işlevsel özellik uygun olmayan cevap türünün ketlenebilmesidir (inhibisyon). Birey içinde bulunduğu duruma uygun olmayan tepkiyi bastırabilmelidir. Son işlevsel özellik ise, koşullardan gerekli çıkarımları yapabilmektir. Bu kapsamda planlama, sınıflama, soyutlama, kavramlar oluşturma, anlık ve gelecekteki uyarılara tepki verme yer alır (Beyazkürk 2003). Bu özellikler doğrultusunda frontal hasarlar bellek bozukluğunun ardından dikkati sürdürme ve yönlendirme, mantıksal çıkarım yapma, kurulum oluşturma, kategori değiştirebilme ve esneklik gibi işlevleri etkiler.

Alves ve arkadaşları (1986) aynı aileden 4 MLD vakasını incelemiştir. Bu vakalarda başlangıç 15-21 yaş arası mental yıkım ile olmuş, tüm vakalar sonuçta demans tablosuna ilerlemişlerdir. Rentrop ve arkadaşları (1999) ilk belirtisi cinayet olan ve hastaneye kabulünde uygunsuz duygulanım, düşünce bozukluğu ve davranışsal değişiklikler nedeniyle hebefreni benzeri sendrom olarak değerlendirilen bir vaka sunmuşlardır. Hermle ve arkadaşlarının sunduğu olguda (1997) ise başvuru belirtileri paranoid varsanılar ve ciddi diski-

nezilerdir. Finelli'nin (1985) olgusunda ise 12 yıldır şizofreni tanısı ile izlenen 32 yaşındaki hastaya bilgisayarlı tomografi (BT)'de simetrik bifrontal ve biparietal hipodensiteler izlenmesi üzerine sural sinir biyopsisi ile MLD tanısı konmuştur. Erişkin başlangıçlarda hastaların psikiyatrik bulgular olmadan sadece nörolojik bulgularla başvurmaları çok nadirdir.

Görüntüleme çalışmalarına bakıldığında Kim ve arkadaşlarının (1997) MRG çalışmasında geç infantil tip MLD'de dismyelinizasyonun oksipital bölgede daha belirgin olduğu, periventriküler ak madde, korpus kallosum, internal kapsül ve kortikospinal traktus'un tutulduğu gözlenmiştir. Hastalık ilerledikçe ak madde tutulumunun önlere doğru da yayılarak genişlediği dikkati çekmiştir. Ergenlik psikozlarında nörodegeneratif bir bozukluk şüphesi beyin MRG'si için en belirgin endikasyonlardan biridir (Fenichel 2001, Hollis 2002). Şizofrenisi olan ergenlerde gri maddede göreceli olarak fazla olmak üzere; hem gri hem akmadde de azalma olur; oysa MLD frontal ve oksipital ak madde yıkımı ve dismyelinizasyonu ile karakterizedir. T2 ağırlıklı MRG'de periventriküler ak maddede simetrik hiperintensiteler ile beraber serebellar ve beyin sapı tutulumu görülür. BT'de ise periventriküler alanlarda simetrik hipodensiteler ile tipik olarak jeneralize atrofi saptanır (Barkhof ve Scheltens 2002). Salmon ve arkadaşları (1999) demans şikayeti ile başvuran ve bu yönden aile anamnezi bulunan bir erişkin MLD hastasında pozitron emisyon tomografisi (PET) ile talamik bölgelerde, medial ve frontopolar alanlarda ve oksipital loblarda metabolik bozukluk saptayarak bu örüntünün diğer demanslardan farklı olduğunu belirtmişlerdir.

Demans gelişimi çocukluk çağının başka bir dismyelinizan hastalığı olan Pelizaeus-Merzbacher lökodistrofisinde (PML) göreceli olarak daha hafiftir. Bu hastaların MRG'sinde saptanan tigröid patern MLD'de de görülebilir (Faerber ve ark. 1999). Diffüzyon MRG'sinde sınırlı diffüzyon paterni ve MR-spektroskopide kolin azlığının saptanması ise spesifik olmayan diğer görüntüleme bulgularındır (Sener 2002, 2003, Yapıcı ve ark. 2003). Çocukluk çağının başka bir dismyeli-

nizan hastalığı olan ALD'de ise mental belirtilerin varlığının MRG'deki tutulumun yerleşiminden çok yaygınlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Riva ve ark. 2000). Bununla beraber MRG'de seçici olarak frontal dismiyelinizasyon gösteren ve DSM-IV'e göre bipolar duygulanım bozukluğu tanısı alan olgular da bildirilmiştir (Yapıcı ve ark. 2001). Çocukluk çağının MLD, ALD ve PML gibi lökodistrofileri gerçekten de başlangıç evrelerinde klinik ve MRG incelemelerinde benzer özellikler gösterebilirler. Fakat hastalığın ilerleme sürecinde klinik, tanı koydurucu laboratuvar özellikleri ve tipik MRG bulguları belirgin hale gelir. Çocuk ve ergenlik psikozlarında ayırıcı tanı gerektiğinde MLD'nin tanısında kullanılan lökositlerde ASA aktivitesi ölçümü yapılabilecek laboratuvar araştırmaları arasındadır (Hollis 2002). Ancak ASA aktivitesi klinik ile doğrudan ilişkili değildir (Fluharty 1990). Dolayısıyla bu incelemeden önce beyin MRG'sinin yanı sıra periferik sinir ileti hızı düşüklüğü ve idrarla sülfatid atımının artışının saptanması (Eraksoy 2002) oldukça yol göstericidir.

#### **Arilsülfataz A'nın Yalancı eksikliği (ASA-Ye) ve Psikiyatrik Bulgular**

ASA-Ye alelinin farklı popülasyonlarda insidansı değişken olarak bulunmuştur. Genel olarak MLD'den 10-20 kat daha sık görülür ve Türkiye'de insidansı %11.5 olarak saptanmıştır (Emre ve ark. 2000). ASA-Ye'de enzim aktivitesi normalin %15-50'si arasındadır ve MLD'nin aksine idrarda artmış sülfatid atılımı saptanmaz (Alessandri ve ark. 2002).

Erişkin hastalarda ASA-Ye ve nöropsikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki konusunda bir çok çalışma yapılmış ancak çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bognar ve arkadaşları (2002) 125 sağlıklı bireyde, 18 Alzheimer tipi demans ve 21 Down sendromu hastasında ASA aktivitesini karşılaştırmış fakat anlamlı bir fark bulamamışlardır. Herska ve arkadaşları (1987) rastgele seçilen 295 nörolojik ve psikiyatrik hastada ASA aktivitesini taramış ancak 2'sinde ASA-Ye gösterebilmiştir. Yazarlar çeşitli çalışmalarda gösterilen ASA-Ye'nin top-lumdaki normal dağılımı gösterdi-

ğinden klinikte bir önemi bulunmadığını öne sürmüşlerdir. Hageman ve arkadaşları (1995) ise 12 ASA-Ye vakasında özgün bir klinik sendrom saptayamamışlardır. Propping ve arkadaşları (1986) bir nöropsikiyatri hastanesine ayaktan başvuran 1728, aynı hastanede yatan 379 hasta ve 519 kontrolde ASA aktivitesini taramışlardır. ASA aktivitesi kronik hastalıkla ilişkisiz, ancak ardışık başvurularla ilişkili bulunmuştur. Mihaljevic-Peles ve arkadaşlarının (2001) çalışmasında 66 şizofrenik, 59 majör depresyonlu ve 61 demans hastasında lökosit ASA aktivitesi karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu 102 sağlıklı bireyden oluşmuştur. Bu çalışmada düşük ASA aktivitesi psikiyatrik hastalarla kontrol grubundan anlamlı ölçüde daha sık ilişkili bulunmuştur. Yazarlar majör depresyon ve şizofreninin klinik tiplerinin düşük ASA aktivitesi ile ilişkilendirilebileceği sonucuna varmışlardır. Majör depresyonla ilişkili olabilecek ASA değişikliği Ricketts ve arkadaşları (1996) tarafından 2 hastada gösterilmiştir. Heavey ve arkadaşları (1990) farklılaşmamış şizofreni, paranoid şizofreni ve şizoaffektif psikoz tanısı alan 45 hastada ASA aktivitesini değerlendirmiş ve bu hastaların sadece 3'ünde (%6.67) enzim aktivitesini düşük bulmuştur. Gruplar arası aktivite farklılığı saptanmamıştır. Yazarlar şizofreni yönünden aile anamnezi bulunmayan hastaların bulunana göre ASA seviyesinin daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Galbraith ve arkadaşlarının (1989) çalışmasında ise 77'si şizofrenik olan 99 hospitalize kronik psikiyatrik hastada ASA düzeyleri ölçülmüş ve 13'ünde düşük ASA seviyeleri saptanmıştır. Bu hastalardan 4'ü daha sonra takipten çıkmış, 9 hastadan 1'inde ASA-Ye saptanmıştır. Shah ve arkadaşları (1985) 145 psikiyatrik hastada ve 30 kontrolde ASA aktivitelerini karşılaştırmış; hasta grubun 39'unda, kontrol grubunun ise 1'inde ASA-Ye belirlemişlerdir. Yazarlar hastaların bir kısmının bulgu vermeyen taşıyıcılar olduğunu ve rahatsızlıklarının bir kısmının enzim eksikliğine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Psikiyatrik hastalardaki ASA seviyelerinin sadece genetik faktörlerden etkilendiği, çevresel faktörlerin bir etkide bulunmadığı ortaya konmuştur (Shah ve ark. 1995).

Park ve arkadaşlarının (1996a, 1996b) çalışmalarında alkolikler, alkolik olmayan psikiyatrik hastalar ve normal kontroller arasında ASA aktivitesi açısından karşılaştırma yapılmış; Ye düzeyinde aktivite gösteren ASA'nın alkolik popülasyonda 12 kat daha sık olduğu gösterilmiştir. Yazarlar bu durumun alkolizmde bağımlılığa katkıda bulunabileceğinden bahsetmişlerdir. Tüm bildirilerden yola çıkarak erişkin hastalarda ASA-Ye ve nöropsikiyatrik bozukluklar arasında kesin bir ilişki bulunamadığı yorumu yapılabilir.

Çocuklarda Ye düzeyinde ASA aktivitesini çeşitli araştırmalarda gecikmiş psikomotor gelişme (Danesino ve ark. 1984), Sneddon sendromu (Parmeggiani ve ark. 2000), özgün olmayan davranış bozuklukları (Naylor ve Alessi 1989), hareket bozuklukları (Kappler ve ark. 1991) ve epilepsi (Sangiorgi ve ark. 1991) ile ilişkili bulan çalışmalar vardır. Sangiorgi ve arkadaşları (1991) nörolojik rahatsızlığı olan 140 çocuk ile 71 sağlıklı kontrolü karşılaştırmışlardır. Örneklem 93 epilepsi hastası ve 47 psikomotor gelişme gecikmesi yada zeka geriliğinden oluşmaktadır. Nörolojik rahatsızlığı olan çocuklardan 36'sında (% 25.7) düşük ASA aktivitesi saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran %1.4'tür. Bu sonucu göze alan yazarlar, düşük ASA aktivitesinin çocuklarda nörolojik ya da nöropsikiyatrik rahatsızlık geliştirme riskini arttırdığını öne sürmüşlerdir. Alessandri ve arkadaşları (2002)'nin çalışmasında 1-18 yaş arası 130 hasta ve 100 kontrolde ASA aktivitesi değerlendirilmiştir. Hasta popülasyonu 30 epilepsi, 37 mental retardasyon ve 39 yaygın gelişimsel bozukluk (YGB)'dan oluşmaktadır. Önceki çalışmalardan daha kesin bir ayırım sağlamak için yazarlar zihinsel bozukluklar için DSM-IV tanı ölçütlerini kullanmışlardır. Diğer gruplardan farklı olarak YGB grubundaki çocukların % 25'inde ASA aktivitesi Ye düzeyinde saptanmıştır. Yazarlar normalin % 50'si ve % 70'i arasındaki ASA aktivitesini hafif ASA eksikliği (ASA-He) olarak tanımladığında ise YGB grubunun % 48.7'si bu sınırdadır. ASA-He olan grubun % 38.46'sı ise YGB grubundan oluşmuştur. YGB grubundaki zeka geriliği ile ASA aktivitesi ilişkili bulunmazken en kuvvetli

ilişki otistik özellikler ile saptanmıştır. ASA-He ile ilişkili olan YGB grubunda hastalığın 1 ve 3 yaşlar arasında başlaması ve ailelerinde psikiyatrik bozuklukların prevalansının yüksekliği ortak özellikler olarak saptanmıştır. Yazarlar bu sonuçları göz önüne alarak ASA-He'nin YGB'nin bir alt grubu için karakteristik olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Alessandri ve ark. 2002).

Çocuklarda ASA-Ye aktivitesi için geniş tarama çalışmaları Sangiorgi ve ark. (1991) ve Alessandri ve ark. (2002) dışında yapılmamıştır. Yapılan çalışmaların çoğu olgu sunumları şeklindedir. Bu çalışmalarda nörolojik belirtiler üzerine daha çok eğilinmesi, tanı kriterlerinin standardize edilmemesi ve laboratuvar incelemelerinin eksik yapılması üzerinde durulması gereken konulardır.

### **Sözel Olmayan Öğrenme Bozuklukları (Nonverbal Learning Disabilities-NVLD) ve Metakromatik Lökodistrofi**

Asperger sendromunda, her biri hem anlamada hem de ifade etmede yardımcı olan el-kol hareketleri, vücut konumu, yüz ifadesi, göz göze gelme gibi sözel olmayan bir çok davranışta bozulmanın normal dil gelişimi ile beraber olması karakteristikdir. Bu çocuklarda törensel, saplantılı davranışlar siktir (APA 1994, Duane 1996) ve toplumsal iletişim bozulmuştur. Bu sendroma benzer bir durum öğrenme yetersizliği açısından 1960-1970'lerde tanımlanmış, daha sonra Rourke tarafından geliştirilerek 1989'da Sözel Olmayan Öğrenme Bozuklukları (Non-verbal Learning Disabilities-NVLD) olarak adlandırılmıştır. Bu durum matematiksel bozukluk, görsel-motor yetersizlik, düşük IQ skorları, sol vücut yarısında motor bulgular ve sol vücut yarısının ihmali ile beraber sosyal iletişimde zorlanmayı kapsamaktadır (Duane 1996). NVLD etyolojisi heterojendir ve prevalansı hesaplanmamıştır. Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görüldüğü düşünülmektedir. Bu durumun Asperger sendromu ile ilişkisi konusunda çok az çalışma yapılmıştır. Klin ve arkadaşları (1995) 21 Asperger sendromlu ve 19

yüksek fonksiyonlu otistik hastayı NVLD ölçütleri açısından karşılaştırmış ve NVLD ile Asperger sendromunun büyük ölçüde örtüştüğünü saptamışlardır. Sol hemisferde daha çok özelleşmiş alanlar bulunduğu ve sağ hemisfer ilişkilendirme ve duyarları bütünleştirme görevini yerine getirdiği için bozukluğun özellikle sağ hemisferdeki beyaz maddede olduğu öne sürülmüştür (McDonald 2002). Nitekim bazı kaynaklarda bu bozukluk 'Sağ hemisfere bağlı öğrenme bozukluğu' olarak adlandırılmaktadır (Caine ve Lyness 2000). Weber Byars ve arkadaşları (2001) bir MLD hastasının ailesinden 8 heterozigot taşıyıcıyı incelemiş ancak 1'inde normal MRG'ne rağmen NVLD saptayabilmiştir. Tytki-Szymanska ve arkadaşları (2002) Benton testinde MLD heterozigotlarında anlamlı değişiklik saptamış ancak bunun klinik açıdan önemli olmadığını belirtmişlerdir. Shapiro ve arkadaşları (1992) tarafından 57 aylık iken geç infantil tip MLD nedeniyle kemik iliği nakli yapılan ve bilişsel yıkımı durup NVLD için karakteristik bazı özellikleri gösteren 10 yaşında bir çocuk sunulmuştur. Hastanın ezber yapma, okuma ve dil yeteneğindeki üstünlüklerine karşın görsel-uzaysal, matematiksel ve soyut problem çözmede yetersizlikleri olduğu bulunmuştur. Genelde NVLD ile ilişkili bulunan konuşma prozodisi ve toplumsal yetersizlikler saptanmamıştır. Kohn ve arkadaşları (1988) Tay-Sachs hastalığı ve MLD için heterozigot olan 2 grubu standart nörolojik muayene, EEG ve nöropsikolojik testler açısından karşılaştırmıştır. Bu iki grup sadece nöropsikolojik testlerde farklı bulunmuştur. Tay-Sachs grubunda testlerde anormallik gösterilememiştir. Buna karşın MLD heterozigotları dil testlerinde normal, uzaysal yapılandırma testlerinde ise anormal olarak değerlendirilmişlerdir.

### Tartışma ve Sonuç

ASA eksikliğinin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisini ortaya koymak üzere yapılan genetik, biyokimyasal, nörolojik ve psikiyatrik çalışmalarda gerek erişkinlerdeki klinik özelliklerin heterojenite göstermesi ve gerekse metodolojik sorunlar nedeniyle tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir. Hastalığın nadir de olsa çocukluk ça-

ğı demanslarında, ergenlik ve erken erişkinlikteki psikoz benzeri tablolarda ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gerektiği açıktır. Geniş örneklemeler ile yapılan çalışmalar ve nöropsikolojik testler yaygın gelişimsel bozukluklar ve öğrenme güçlükleriyle ilişkisi olduğu izlenimini vermektedir. Şimdiye kadar çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda geniş taramalar yapılmaması, salt nörolojik belirtiler üzerine eğilimesi ve tanı kriterlerinin standardize edilmemesi dikkat çekici sorunlardır. Gelecekte beyaz madde tutulumuyla birlikte görülen yaygın gelişimsel bozukluk, Asperger bozukluğu ve mental retardasyon gruplarında çok yönlü olarak, iyi kurgulanmış, klinik ve laboratuvar çalışmaları bu ilişkiyi çocuklar ve ergenlerde daha iyi anlamamızda yardımcı olacaktır.

### Teşekkür

Yazının ilk halini gözden geçirerek değerli önerilerde bulunan Uzm. Dr. Zuhal Yapıcı' ya yaptığı yardımlar için teşekkür ederim.

### KAYNAKLAR

- Alessandri MG, De Vito G, Fornai F (2002) Increased prevalence of pervasive developmental disorders in children with slight arylsulfatase A deficiency. *Brain Dev* 24:688-692
- Alves D, Pires MM, Guimaraes A ve ark. (1986) Four cases of late onset metachromatic leukodystrophy in a family: clinical, biochemical and neuropathological studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49(12):1417-1422
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV)*. American Psychiatric Association, Washington D.C
- Arbour LT, Silver K, Hechtman P ve ark. (2000) Variable onset of metachromatic leukodystrophy in a Vietnamese family. *Pediatr Neurol* 23(2):173-176
- Baumann N, Mason M, Carreau V ve ark. (1991) Adult forms of metachromatic leukodystrophy: clinical and biochemical approach. *Dev Neurosci* 13(4-5):211-215
- Baumann N, Turpin J-C, Lefevre M ve ark. (2002) Motor and psycho-cognitive clinical types in adult metachromatic leukodystrophy: genotype/phenotype relationships? *J Physiol Paris* 96:301-306
- Balslev T, Cortez MA, Blaser SI ve ark. (1997) Recurrent seizures in metachromatic leukodystrophy. *Pediatr Neurol* 17(2):150-154
- Barkhof F, Scheltens P (2002) *Imaging of white matter lesions*. *Cerebrovasc Dis* 13 Suppl 2:21-30

- Beyazkürk DŞ (2003) Yönetici işlevler, frontal lob ve demans. *Beyin ve Nöropsikoloji: Temel ve Klinik Bilimler içinde*, S Karakaş, C İrkeç ve N Yüksel (ed) Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, s:123-131
- Bognar SK, Furac I, Kubat M ve ark. (2002) Croatian population data for arylsulfatase a pseudodeficiency-associated mutations in healthy subjects, and in patients with Alzheimer type dementia and Down syndrome. *Arch Med Res* 33(5):473-477
- Caine ED, Lyness JM (2000) Delirium, dementia and amnesic and other cognitive disorders. *Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry içinde*, BJ Sadock ve VA Sadock (ed) Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, s:875
- Danesino C, D'Azzo A, Arico M ve ark. (1984) Non-progressive psychomotor retardation in a child with severe arylsulphatase A activity. *Clin Genet* 26(5):462-471
- Duane DD (1996) Learning disabilities. *Pediatric Behavioral Neurology içinde*, Y Frank (ed) CRC Press, Florida, s:221-222
- Edmondson JC (2000) Neuropsychiatric aspects of child neurology. *Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry içinde*, BJ Sadock ve VA Sadock (ed) Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, s:369
- Emre S, Topcu M, Terziođlu M ve ark. (2000) Arylsulfatase A pseudodeficiency incidence in Turkey. *Turk J Pediatr* 42(2):115-117
- Eraksoy M (2002) Santral sinir sisteminin dismiyelinizan hastalıkları. *Klinik Nöroloji içinde*, E Ođul (ed) Nobel&Güneş, Bursa, s:198-201
- Faerber EN, Melvin J, Smergel EM (1999) MRI appearances of metachromatic leukodystrophy *Pediatr Radiol* 29(9): 669-672
- Farrell K, Applegarth DA, Toone JR ve ark. (1985) Pseudoarylsulfatase-A deficiency in the neurologically impaired patient. *Can J Neurol Sci* 12(3):274-277
- Fenichel GM (2001) Psychomotor retardation and regression. *Clinical Pediatric Neurology: a sign and symptoms approach içinde*, GM Fenichel (ed) WB Saunders, Philadelphia, s:131-132
- Finelli PF (1985) Metachromatic leukodystrophy manifesting as a schizophrenic disorder: computerised tomographic correlation. *Ann Neurol* 18(1):94-95
- Fluharty AL (1990) The relationship of the metachromatic leukodystrophies to neuropsychiatric disorders. *Mol Chem Neuropathol* 13(1-2):81-94
- Fukutani Y, Noriki Y, Sasaki K ve ark. (1999) Adult type metachromatic leukodystrophy with a compound heterozygote mutation showing character change and dementia. *Psychiatry Clin Neurosci* 53(3):425-428
- Galbraith DA, Gordon BA, Feleki V ve ark. (1989) Metachromatic leukodystrophy (MLD) in hospitalised adult schizophrenic patients resistant to drug treatment. *Can J Psychiatry* 34(4):299-302
- Gieselmann V (2003) Metachromatic Leukodystrophy: recent research developments. *J Child Neurol* 18(9):591-594
- Goodman R (2002) Brain disorders. *Child and Adolescent Psychiatry içinde*, M Rutter ve E Taylor (ed) Blackwell Science, Cornwall, s:241-249
- Hageman AT, Gabreels FJ, de Jong JG ve ark. (1995) Clinical symptoms of adult metachromatic leukodystrophy and arylsulfatase A pseudodeficiency. *Arch Neurol* 52(4):408-413
- Heavey AM, Philpot MP, Fensom AH ve ark. (1990) Leukocyte arylsulphatase A activity and subtypes of chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 82(1):55-59
- Hermle L, Becker FW, Egan PJ ve ark.(1997) Metachromatische leuko-dystrophie mit dem klinischen erscheinungsbild einer schizophreieähnlichen psychose. *Der Nervenarzt* 68(9):754-758
- Herska M, Moscovich DG, Kalian M ve ark. (1987) Arylsulfatase A deficiency in psychiatric and neurologic patients. *Am J Med Genet* 26(3):629-635
- Herz B, Bach G (1984) Arylsulfatase A in pseudodeficiency. *Hum Genet* 66(2-3):147-150
- Hollis C (2002) Schizophrenia and allied disorders. *Child and Adolescent Psychiatry içinde*, M Rutter ve E Taylor (ed) Blackwell Science, Cornwall, s:624-627
- Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR (1992) Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. *Insights into the neurobiology of psychosis. Arch Neurol* 49(4): 401-406
- Kappler J, Watts RW, Conzelmann E ve ark. (1991) Low arylsulphatase A activity and choreoathetotic syndrome in three siblings: differentiation of pseudodeficiency from metachromatic leukodystrophy. *Eur J Pediatr* 150(4):287-290
- Kim TS, Kim IO, Kim WS ve ark. (1997) MR of childhood metachromatic leukodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol* 18(4):733-738
- Kinsbourne M, Graf WD (2000) Disorders of mental development. *Child Neurology içinde*, JH Menkes ve HB Sarnat (ed) Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, s:1188-1189
- Klin A, Volkmar FR, Sparrow SS ve ark.(1995) Validity and neuropsychological characterization of Asperger syndrome: convergence with nonverbal learning disabilities syndrome. *J C Psychol Psychiatry* 36(7):1127-1140
- Kohn H, Manowitz P, Miller M ve ark. (1988) Neuropsychological deficits in obligatory heterozygotes for metachromatic leukodystrophy. *Hum Genet* 79(1):8-12
- Lishman WA (2003) Other disorders affecting the nervous system. *Organic Psychiatry içinde*, Blackwell Publishing, Oxford and Northampton, s:758-759
- MacFaul R, Cavanagh N, Lake BD ve ark. (1982) Metachromatic leukodystrophy: a review of 38 cases. *Arch*

Dis Child 57(3):168-175

McDonald BC (2002) Recent developments in the application of the nonverbal learning disabilities model. *Curr Psychiatry Rep* 4(5):323-330

Menkes JH (2000) Heredodegenerative disorders. *Child Neurology içinde, JH Menkes ve HB Sarnat (ed) Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, s:217-220*

Mihaljevic –Peles A, Jakovljevic M, Milicevic Z ve ark. (2001) Low arylsulphatase A activity in the development of psychiatric disorders. *Neuropsychobiology* 43(2):75-78

Mizuno Y, Nakamura Y, Sugaya A ve ark. (1988) A case of juvenile metachromatic leukodystrophy-the third case in Japan. *Brain Dev* 10(1):50-53

Naylor MW, Alessi NE (1989) Case study: pseudoarylsulfatase A deficiency in a psychiatrically disturbed adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28(3):444-449

Park DS, Poretz RD, Stein S ve ark. (1996a) Association of alcoholism with the N-glycosylation polymorphism of pseudodeficient human arylsulfatase A. *Alcohol Clin Exp Res* 20(2):228-233

Park DS, Manowitz P, Stein S ve ark. (1996b) Structural characterization of variant forms of arylsulfatase A that associate with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 20(2):234-239

Parneggiani A, Posar A, De Giorgi LB ve ark. (2000) Sneddon syndrome, arylsulfatase A pseudodeficiency and impairment of cerebral white matter. *Brain Dev* 22(6):390-393

Pavakis SG, Chutorian AM (1996) Childhood dementia and progressive encephalopathies. *Pediatric Behavioral Neurology içinde, Y Frank (ed) CRC Press, Florida, s:238-241*

Propping P, Friedl W, Huschka M ve ark. (1986) The influence of low arylsulfatase A activity on neuropsychiatric morbidity: a large scale screening in patients. *Hum Genet* 74(3):244-248

Rentrop M, Hakk K, Freisleder FJ ve ark. (1999) Kinds-tötung und hebephrenes syndrom bei metachromatischer leukodystrophie. *Der Nervenarzt* 70(3):276-280

Ricketts MH, Amsterdam JD, Park DS ve ark. (1996) A novel arylsulfatase A protein variant and genotype in two patients with major depression. *J Affect Disord* 40(3):137-147

Riva D, Bova SM, Bruzzone MG (2000) Neuropsychological testing may predict early progression of asymptomatic adrenoleukodystrophy. *Neurology* 54:1651-1655

Salmon E, Van der Linden M, Maerfens Noordhout A ve ark. (1999) Early cortical and thalamic hypometabolism in adult onset dementia due to metachromatic leukodystrophy. *Acta Neurol Belg* 99(3):185-188

Sangiorgi S, Ferlini A, Zanetti A ve ark. (1991) Reduced activity of arylsulfatase A and predisposition to neurolo-

gical disorders: analysis of 140 pediatric patients. *Am J Med Genet* 40(3):365-369

Schiffner RB, Wineman M, Weitkamp LR (1986) Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 143:94-95

Sener RN (2003) Metachromatic leukodystrophy. Diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy. *Acta Radiol* 44(4):440-443

Shah SN, Johnson RC, Stone RK ve ark. (1985) Prevalence of partial cerebroside sulfate sulfatase (arylsulfatase A) defect in adult psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 20(1):50-57

Shah SN, Johnson RC, Minn K ve ark. (1995) Arylsulfatase A and beta-galactosidase activities in leukocytes and lymphocytes from normal and psychiatric subjects. Effects of blood-processing delay and interleukin-2 stimulation. *Mol Chem Neuropathol* 24(1):43-52

Shapiro EG, Lipton ME, Krivit W (1992) White matter dysfunction and its neuropsychological correlates: a longitudinal study of a case of metachromatic leukodystrophy treated with bone marrow transplant. *J Clin Exp Neuropsychol* 14(4):610-624

Shapiro EG, Lockman LA, Knopman D ve ark. (1994) Characteristics of the dementia in late-onset metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 44(4):662-665

Snowling MJ (2002) Reading and other learning difficulties. *Child and Adolescent Psychiatry içinde, M Rutter ve E Taylor (ed) Blackwell Science, Cornwall, s:686-688*

Tylki-Szymanska A, Lugowska A, Chmielik J ve ark. (2002) Investigations of micro-organic brain damage (MOBD) in heterozygotes of metachromatic leukodystrophy. *Am J Med Genet* 110(4):315-319

Wang PJ, Hwu WL, Shen YZ (2001) Epileptic seizures and electroencephalographic evolution in genetic leukodystrophies. *J Clin Neurophysiol* 18(1):25-32

Weber Byars AM, McKellop JM, Gyato K ve ark. (2001) Metachromatic leukodystrophy and nonverbal learning disability: neuropsychological and neuroradiological findings in heterozygous carriers. *Neuropsychol Dev Cogn Sect C Child Neuropsychol* 7(1):54-58

Wu JC, Amen DG, Bracha HS (2000) Neuroimaging in clinical practice. *Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry içinde, BJ Sadock ve VA Sadock (ed) Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, s:380*

Yapıcı Z, Tüzün Ü, Yılmaz R ve ark. (2001) Çocukluk çağı manisi ile başlayan x-geçişli adrenolökodistrofi. 7. Akdeniz Ülkeleri 3. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi ve 5. Çocuk Nörolojisi Günleri, 30 Mayıs-1 Haziran, Crowne Plaza, İstanbul

Yapıcı Z, İsmihanoglu B, Dincer ve ark. (2003) Pelizaeus-Merzbacher Disease: Clinical Profile, VEP, MRI, and MR-Spectroscopy in 8 Turkish Children. *American Academy of Neurology, 55th Annual Meeting, March 29-April 4, Honolulu, Hawaii- Neurology, Volume 60, Supplement 1, Number 5:A442.*