

NADİR GÖRÜLEN NÖRODEJENERATİF LİZOZOMAL DEPO HASTALIĞI: SCHINDLER HASTALIĞI

A Rare Neurodegenerative Lysosomal Storage Disease: Schindler Disease

Duygu KURT GÖK¹, Mehmet Fatih GÖL², Füsün Ferda ERDOĞAN¹

ÖZET

Schindler hastalığı ilk kez 1987 yılında iki Alman kardeşte α -N-asetilgalaktozaminidaz (α -NAGAL) eksikliğinin neden olduğu nöbetler, entelektüel disabilite, dekortike postür, körlük ile giden bir hastalık olarak bildirilmiştir. Otozomal resesif kalıtılan, nadir görülen lizozomal depo hastalığı olan Schindler hastalığı tip I (infantil başlangıçlı bir nöroaksonal distrofi), tip II (hafif entelektüel yetersizliği olan yetişkin başlangıçlı bir bozukluk), tip III (hafif-orta dereceli nörolojik tutulumun eşlik ettiği bir ara fenotip) olarak üç ana fenotipe sahiptir. Bu olgu sunumunda 5 yaşına kadar herhangi bir şikayeti olmayan ardından görme ve konuşma bozukluğu, yürüme güçlüğü, idrar kaçırma, davranış problemi ve nöbetleri başlayan hasta sunuldu. Kliniği ile birlikte değerlendirilen hastanın nörometabolik hastalıklar yönünden gönderilen tetkiklerinde NAGA geninde mutasyon saptanan hastaya Schindler hastalığı tip 3 tanısı konuldu. Bu hastalık nadir olmasına rağmen ayırıcı tanıda düşünülmeli ve gerekli genetik danışmanlık aileye verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi; Lizozomal Depo Hastalığı; Schindler Hastalığı

ABSTRACT

Schindler's disease was first described as a disease in 1987 following the reports of two German siblings with seizures caused by the deficiency of α -N-acetylgalactosaminidase (α -NAGAL), intellectual disability, decorticate posture, and blindness. Schindler's disease which is a rare lysosomal storage disease with autosomal recessive inheritance is categorised into three main phenotypes: Schindler disease Type I (a neuroaxonal dystrophy with onset in infancy), Type II (mild intellectual impairment with onset in adulthood), and Type III (an intermediate phenotype with mild to severe neurological involvement). We herein report a case of a patient with no initial symptoms until the age of 5, followed by the presentation of symptoms such as visual and speech impairments, intellectual disability and seizures. Upon the examination of the patient with the clinic, the genetic tests revealed mutations in the NAGA gene, and the patient was diagnosed with Schindler disease type III. Although this disease is rare, it should be considered as a differential diagnosis in the children of consanguineous families and the family should be provided with the necessary genetic counselling.

Keywords: Epilepsy; Lysosomal Storage Disease; Schindler Disease

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Kayseri, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Trabzon, Türkiye

Duygu KURT GÖK, Uzm. Dr.
(0000-0003-0994-0325)
Mehmet Fatih GÖL, Uzm. Dr.
(0000-0001-7773-641X)
Füsün Ferda ERDOĞAN, Prof. Dr.
(0000-0002-6315-7529)

İletişim:

Uzm. Dr. Mehmet Fatih GÖL
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD.,
Trabzon/Türkiye
Telefon: +90 554 827 0372
e-mail: m-fatih-gol@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 05.01.2020
Kabul tarihi/Accepted: 18.02.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.670405

Bozok Tıp Derg 2020;10(4):115-118
Bozok Med J 2020;10(4):115-118

Giriş

Schindler hastalığı ilk olarak Detlev Schindler ve arkadaşları tarafından 1987 yılında 2 Alman kardeşte tanımlanmıştır. Bu kardeşler Schindler'e entelektüel bozulma, körlük, dekortikasyon postürü sebebi ile başvurmuşlardır. Yapılan incelemelerde idrarda oligosakkaridüri saptanmış ve sonrasında alfa n-asetil galaktozaminidaz(-NAGAL) enziminin eksik olduğu tespit edilmiştir (1). α -NAGAL aynı zamanda α -galaktozidaz B olarak da bilinir. Bu enzimi kodlayan NAGA geni 22q13.2 bölgesine lokalize olup %46 oranında GLA geni ile benzer sekanslar içerir. GLA geni α -galaktozidaz A enzimini kodlar ve bu enzim Fabry hastalığında eksiktir. Her 2 gen de ortak atadan gelmektedir (2).

Oldukça nadir rastlanan bu lizozomal depo hastalığının prevalansı tanısının zor olması ve sıklıkla atlanabilen bir hastalık olması sebebi ile tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber tahmini prevalansının $<1/1.000.000$ olduğu düşünülmektedir. Hastalık otozomal resesif olarak kalıtılır (3).

Bu yazıda kliniğimize piramidal bulgular, nöbetler ve entelektüel kayıp ile başvuran ve yapılan incelemeler sonucunda Schindler hastalığı tanısı konulan bir vaka sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

7 yaşında bilinen sistemik hastalığı olmayan erkek hasta kliniğimize 2 yıl önce başlayan ve zaman içerisinde giderek artan konuşma bozukluğu, nöbetler, görme bozukluğu son aylarda belirginleşen yürüme güçlüğü ve dengesizlik, idrar kaçırma ve ilerleyici kognitif bozukluk sebebi ile başvurdu.

Özgeçmişinde ikiz eşi olduğu, ikizinin sağlıklı olduğu, zamanında doğduğu, kuvöz öyküsü olmadığı, 2 yıl öncesine dek gelişiminin normal seyrettiği öğrenildi. Soygeçmişinde anne ve babası amca çocuklarıydı. Ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü mevcut değildi. Yapılan nörolojik sistem muayenesinde dizatri, gövde ataksisi ve her dört ekstremitede spastisite saptandı. Gelişim testi yaşitlarına göre geriydi. Göz dibi bakısı ve işitme testi normal olarak değerlendirildi.

Ayrırcı tanıda ön planda nörometabolik hastalıklar, spinoserebellar ataksiler ve subakut sklerozan panensefalitin araştırılması planlandı. Rutin tam kan sayımı ve biyokimya incelemeleri normal sınırlarda

idi. Beyin MR incelemesinde yaygın kortikal ve serebellar atrofi, beyin sapı atrofi, bazal gangliyalarda ve talamusta heterojen görünüm ve lateral ventrikül hornlarında genişleme saptandı(Resim 1 ve 2). EEG incelemesinde yavaş aktiviteden oluşan zemin ritmi düzensizliği yanı sıra uykuda ve özellikle uykunun 2.evresinde sık sık jeneralize 1.5-2 hz diken-dalga, keskin-yavaş dalgaların 1-8 sn süreli paroksizmleri saptandı(Resim 3 ve 4).

Metabolik hastalıklara yönelik yapılan taramada tandem MS ile açıl/karnitin analizi normal, kantitatif plazma aminoasit analizi normal ve idrar organik asit taraması normal sınırlardaydı. Genetik bölümüne konsulte edilen hastaya diğer taramalarda kesin bir tanı konulamaması sebebi ile tüm ekzom dizi analizi (whole exome sequencing-WES) yapılması önerildi. Yapılan incelemelerde NAGA geninde mutasyon tespit edildi. Olgu Schindler hastalığı tip 3 olarak tanındı.

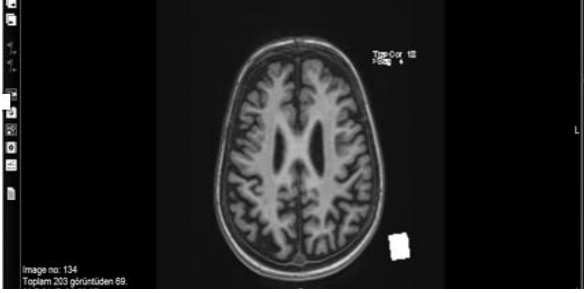
Nöbetlerini kontrol altına almak için tedavisi levetirasetam 20 mg/kg/gün olacak şekilde düzenlendi, eşlik eden diğer bulgularına yönelik fizik tedavi ve rehabilitasyon önerildi. Göz ve kardiyoloji kliniklerinde de değerlendirilen hasta takibe alınarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Schindler hastalığı oldukça nadir rastlanan kalıtsal lizozomal depo hastalığıdır. Bu hastalıkta mevcut olan α -NAGAL enzim defekti vücutta birçok dokuda ve idrarda terminal ve preterminal N-asetil galaktozaminil rezidülerinden oluşan bazı kompleks birleşiklerin (oligosakkarid, glikosfingolipid ve gliokproteinler) anormal birikimine yol açar (3). Bu nadir hastalığın 3 ana tipi mevcuttur. Tip 1 erken başlangıçlı infantil nöroaksonal lökodistrofi, tip 2 erişkin başlangıçlı anjiokeratomlar ile karakterize hafif entellektüel bozukluk ve tip 3 ise hafiften ortaya nörolojik semptomlar ile açığa çıkan çocukluk başlangıçlı ara formdur. Schindler hastalığının semptomlarının şekli ve ciddiyeti bireyler arasında farklılık gösterebilir (4).

Schindler hastalığı tip 1 genellikle ilk semptomlarını infantil dönemde verir. Bazen hayatın 2. yılına kadar bulgular fark edilmeyebilir. Vakalarda nörolojik açıdan gelişim geriliği, doğumdan itibaren olan ve giderek belirginleşen hipotoni ve güçsüzlük, zaman içerisinde tabloya eklenen nistagmus, optik atrofi ve körlük, sağırılık, spastisite, rijidite ve en son dekortikasyon

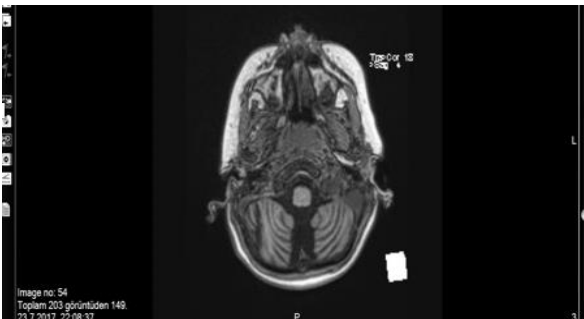
Resim 1. Kraniyal MR'de T1 ağırlıklı sekanslarda diffüz serebral kortikal atrofi



postürü görülür. Epileptik nöbetler eşlik edebilir. Hastalık 6 yaş civarında ölümle sonuçlanır. Vakalardan yapılan sinir biyopsisinde terminal aksonlarda sferoidler görülebilir. Bu bakımdan Seitelberger hastalığını taklit edebilir (4).

Schindler hastalığı tip 2 1989 yılında vücudunda yaygın anjiokeratomları olan 46 yaşında Japon bir kadın hastada Kanzaki ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu hastanın incelemelerinde, daha önce Schindler hastalığında saptanan ile benzer bir glikopeptidüri tespit edilmiştir. Bunun üzerine bakılan α -NAGAL enzim aktivitesi defektif bulunmuştur. Hastalık Kanzaki hastalığı adı ile anılmaktadır. Otozomal resesif kalıtlıdır. Bulgular genellikle yaşamın 3.dekatında başlama eğilimi gösterir. Ciltte telenjektazi ve hiperkeratoz ile karakterize anjiokretomlar görülür. Alt ekstremitelerde lenfatik genişlemeye bağlı lenfödem görülür. Kanzaki hastalarında tabloya hafif düzeyde nöropati, bazen entelektüel yıkım, kardiyomegali, kardiyak interventriküler septal hipertrofi eşlik edebilir. İlk tanımlanan kadın hasta Kanzaki ve arkadaşları tarafından 2004 yılında tabloya eklenen sensorinöral sağırılık ve vertigo atakları ile tekrar sunulmuştur.

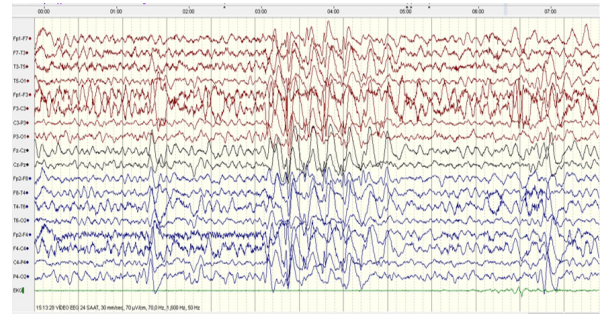
Resim 2. Kraniyal MR'de T1 ağırlıklı sekanslarda serebellar ve beyin sapı atrofi



Daha sonrasında bildirilen diğer vakalarda da benzer bulguların eşlik etmesi hastalığın Meniere hastalığı ile birlikte bulunabileceğini göstermiştir (5,6).

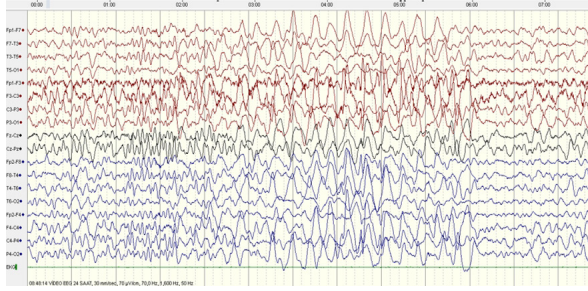
Schindler hastalığı tip 3 ise çok nadir tanımlanmış bir ara formdur. Çocukluk yaş grubunda bulgular verebilir. Nöbetler, nörolojik gelişim basamaklarında gerilik eşlik edebilir. İlk olarak 1993 yılında dirençli jeneralize tonik klonik nöbetler ve nörolojik gelişim geriliği bulunan 8 aylık bir bebekte genetik olarak NAGA gen mutasyonu gösterilmiş, ardından aynı hastanın 8 yaşındaki asemptomatik kadresinde de aynı mutasyon saptanmıştır (7). Daha sonrasında benzer şekilde asemptomatik gen mutasyonu taşıyan kardeşler de bildirilmiştir. Vakamızın da infantil dönemde başlamamış olması ve eşlik eden geç başlangıçlı nöbetler ve diğer nörolojik bulguları sebebi ile Schindler hastalığı tip 3 olabileceği düşünülmüştür (8).

Resim 3. EEG'de 1.5-2,5 hz jeneralize keskin-yavaş dalga paroksizmleri



Schindler hastalığının bugün için bilinen kesin bir tedavisi yoktur. DGJNac(2-asetamido-1,2-dideoxy-D-galactonojirimycin) ve DGJ(1-deoxygalactonojirimycin) gibi şaperonlar potansiyel terapötik ajan olarak denenmektedir (9). Hastalığın tedavisi bizim de hastamızda uyguladığımız gibi eşlik eden bulguların tedavisi şeklinde semptomaya yöneliktir. Hastalık oldukça nadir rastlanmasına rağmen özellikle akraba evliliği öyküsü mevcut ise ve klinik bulgular da destekliyorsa akla gelmelidir. Şüphelenilen vakalarda idrar oligosakkarid düzeyinin değerlendirilmesi ve mümkünse genetik test ile tanının kesinleştirilmesi prenatal tanı ve genetik danışmanlık verilebilmesi açısından büyük önem taşır.

Resim 4. EEG’de 1.5-2,5 hz jeneralize keskin-yavaş dalga paroksizmleri



KAYNAKLAR

1. Van Diggelen OP, Schindler D, Kleijer WJ, Huijmans JM, Galjaard H, Linden HU, et al. Lysosomal alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency: a new inherited metabolic disease. *Lancet*. 1987; 330(8562):804.
2. Tomasic IB, Metcalf MC, Guce AI, Clark NE, Garman SC. Interconversion of the specificities of human lysosomal enzymes associated with Fabry and Schindler diseases. *J Biol Chem* 2010; 285(28):21560-6.
3. Desnick RJ, Schindler D. Schindler Disease: Deficiency alpha-N-acetylgalactosaminidase Activity. In: Rosenberg RN, DiMauro S, Paulson HL, Ptacek L, Nestler EJ, eds. *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. p. 309-316.
4. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis*. 2017; 2(1-2):1-71.
5. Kanzaki T, Yokota M, Mizuno N, Matsumoto Y, Hirabayashi Y. Novel lysosomal glycoaminoacid storage disease with angiokeratoma corporis diffusum. *Lancet*. 1989; 333(8643):875-7.
6. Umehara F, Matsumuro K, Kurono Y, Arimura K, Osame M, Kanzaki T. Neurologic manifestations of Kanzaki disease. *Neurology*. 2004; 62(9):1604-6.
7. De Jong J, van den Berg C, Wijburg H, Willemsen R, van Diggelen O, Schindler D, et al. alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency with mild clinical manifestations and difficult biochemical diagnosis. *J Pediatr*. 1994; 125(3):385-91.
8. Bakker HD, de Sonnaville ML, Vreken P, Abeling NG, Groener JE, Keulemans JL, et al. Human alpha-N-acetylgalactosaminidase (alpha-NAGA) deficiency: no association with neuroaxonal dystrophy? *Eur J Hum Genet*. 2001; 9(2):91-6.
9. Clark NE, Metcalf MC, Best D, Fleet GW, Garman SC. Pharmacological chaperones for human α -N-acetylgalactosaminidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109(43):17400-5.