

Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 184-187

Otizm ile takip edilen nadir bir kas-göz -beyin hastalığı tanısı alan iki kardeş: B3GALNT2 gen mutasyonu

 **Esra Sarıgeçili¹**

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji, Adana

Öz

Beta-1,3-N-acetylgalactosaminiltransferase 2 (B3GALNT2) geni alfa distroglükonopatiler (a-DGP) içinde yer alan ve hastalığa sebep olan genlerden biridir. Distroglükonların O-glukolizasyonundan sorumlu olan tek tip karbonhidrat yapısını oluşturan, nitroasetilgalaktozamin-b-1,3-nitroasetilglukozamini (GalNAc-b-1-3GlcNAc) oluşturan enzimi kodlayan genidir. Bu yazıda çocuk psikiyatri kliniğinde uzun süreler otizm nedeni ile takip edilen, çocuk metabolizma bölümünün de araştırdığı ve sonrasında kas-göz-beyin hastalığının da nadir bir sebebi olan B3GALNT2 gen mutasyonu saptanan iki kardeş vaka sunuldu. Kognitif gerilik özellikle de dil alanında geriliği olan, otizm bulguları bulunan hastalarda kreatin kinaz değerlerine mutlaka dikkat edilmeli ve sınırda olsa yükseklik var ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lökodistrofik değişiklikler eşlik ediyorsa bu hastalarda Beta-1,3-N-acetylgalactosaminiltransferase 2 (B3GALNT2) gen mutasyonu saptanma olasılığı akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: kas-göz-beyin, B3GALNT2 gen mutasyonu, otizm

Yazının geliş tarihi: 09.02.2022

Yazının kabul tarihi: 10.03.2022

Sorumlu Yazar: Esra Sarıgeçili, Uzman Doktor, SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Bölümü, Adana, Tel: 0507 9241778, E-posta: sarigeciliesra@gmail.com

Two siblings follow-up with autism were diagnosed with a rare muscle-eye-brain disease: B3GALNT2 gene mutation

Abstract

Beta-1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase 2 (B3GALNT2) gene is involved in alpha dystroglycanopathies (a-DGP) and causes disease. It is the gene that encodes the enzyme that creates nitroacetylgalactosamine-b-1,3-nitroacetylglucosamine (GalNAc-b-1-3GlcNAc), which creates a single type of carbohydrate structure responsible for the O-glycosylation of dystroglycan. In this article, two siblings who were followed for a long time in the pediatric psychiatry clinic for autism, investigated by the pediatric metabolism department, and later found to have B3GALNT2 gene mutation, which is an extremely rare cause of muscle-eye-brain disease, are presented. In patients with cognitive retardation, especially in the language area, and autism findings, creatine kinase values should be evaluated, and if there is a borderline elevation in the creatine kinase values and leukodystrophic changes in brain magnetic resonance imaging (MRI), the probability of detecting a (B3GALNT2) gene mutation should hold in mind.

Key words: Muscle-eye-brain, B3GALNT2 gene mutation, autism

Giriş

Konjenital muskuler distrofi tanımı doğumdan itibaren olan kas güçsüzlüğü ve kas biyopsisinde distrofi bulgularının saptanmasıdır. Bunlar beyinde yapısal anormallik bulunmayan merozin negatif/merozin pozitif tip ile beyinde yapısal anormallik saptanan alfa distroglükonopatileri kapsar.¹ Alfa distroglükonopatiler; alfa distroglükonların veya diğer proteinlerin defektif posttranslasyonel modifikasyonuna sebep olur. Vücutta multipl sitem etkilenimine neden olur.² Otozomal resessif olarak kalıtılır. Ana patoloji a-DGP'de post-translasyonel O-glikolizasyondur. a-DGP geniş bir klinik spektruma sahiptir. Bunlar çok ciddi klinikleri olan Walker-Warburg sendromu (WWS), kas-göz-beyin hastalığı (MEB) ve Fukuyama konjenital muskuler distrofiden daha hafif bir kliniği olan limb-girdle muskuler distrofiye değişmektedir.^{3,4} Bu hastalıklar genelde, konjenital katarkt, ciddi kas güçsüzlüğü, okuler anormallikler, lizensefali, optik sinir atrofi, polimikrogri, serebellar kist, displazi ya da kaldırım taşı kortikal malformasyonlar gibi daha ağır bir klinik gösterirler. Beta-1,3-N-asetilgalaktoz aminiltransferaz 2 (B3GALNT2) geni a-DGP içinde yer alan ve patolojiye sebep olan nadir bir genidir. Distroglükonların O-glikolizasyonundan sorumlu olan tek tip

karbonhidrat yapısını oluşturan, nitroasetilgalaktozamin-b-1,3-nitroasetilglukozamini (GalNAc-b-1-3GlcNAc) oluşturan enzimi kodlayan genidir.⁵

Bu yazıda çocuk psikiyatri kliniğinde uzun süreler otizm nedeni ile takip edilen, çocuk metabolizma bölümünün de araştırdığı ve sonrasında kas göz beyin hastalığının da nadir bir sebebi olan B3GALNT2 gen mutasyonu saptanan 2 kardeş vaka sunuldu.

Olgu Sunumu

Birinci hasta altı yaş erkek, üç senedir çocuk psikiyatri ve çocuk metabolizma kliniğinde otizm nedeni ile takip edilip araştırılıyordu. Fizik muayenede istemsiz ve anlamsız el, kol ve kafa hareketleri var, göz teması hiç yok, mental olarak geri, konuşması yaşlarına göre oldukça yetersiz olup hastanın etrafa sosyal ilgisi yoktu ve tipik otizm özellikleri göstermekte idi.

İkinci kardeş, 19 ay erkek, fizik muayenede tipik otizm bulguları gösteriyor, göz teması oldukça kısıtlı, konuşma anlamsız sesler çıkarma düzeyinde, istemsiz hareketleri mevcut, yürüme dengesiz ve parmak ucu basarak, derin tendon refleksleri (DTR) 3+ idi. H

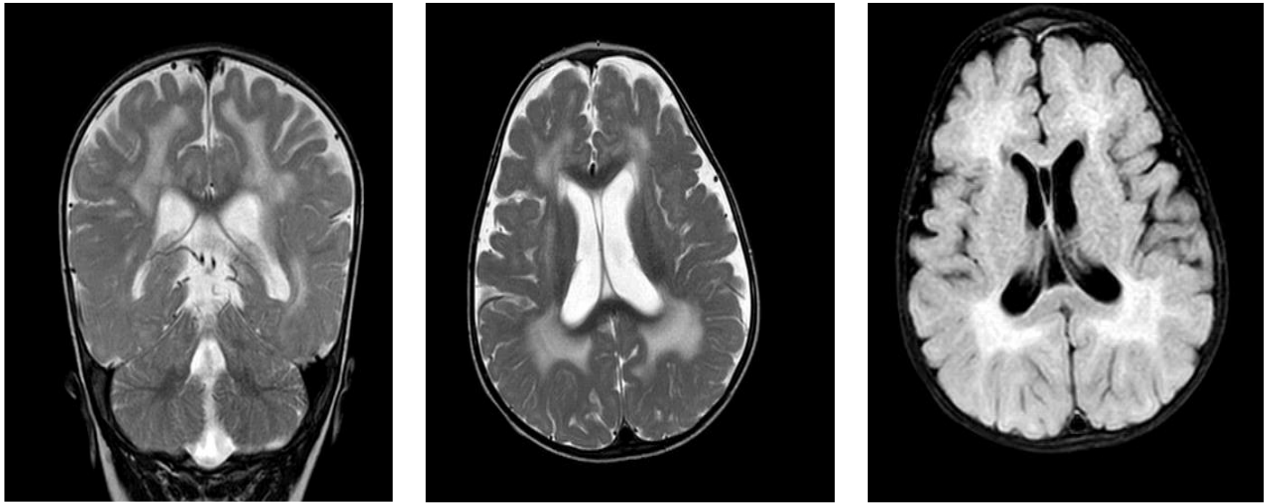
Hastaların özgeçmişlerinde miad doğum, küvöz öyküsü yok, prenatal ya da postnatal özellik bulunmamakta idi. Soy geçmişte anne ve baba birinci derece kuzen evliliği idi. Ailede kalıtsal bir hastalık öyküsü yok idi.

Laboratuvar tetkiklerinde; tam kan sayımı, kreatin, ürik asit, sodyum, potasyum, AST/ALT normal; B12 vitamini, TSH, ST4, ST3, demir, ferritin normal; tüm metabolik testler (Tandem-Mass, İOA, LA/PA, homosistein, biotin, lizozomal tarama ve çok uzun zincirli yağ asitleri) normal idi. İtirme testi, visual evoked potential (vep) ve elektromiyelografi (EMG) normal idi. EEG'de ise hemisferlerin frontosentral kesimlerinden kaynaklanan 2-3 hz frekansta ortaya çıkan diken dalga boşalimleri mevcuttu. Ancak hastaların nöbet tarifi olmadığı için antiepileptik tedavi başlanmadı. Bu açıdan yakın takibe alındı. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise periventriküler lökodistrofi bulguları mevcuttu. Hastanın öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları yeniden değerlendirildiğinde kreatin kinaz değerlerinde 234-274-256-311 gibi sınırdaki yüksekliklerine dikkat edildi. Hastada kas-göz- beyin hastalığına yönelik panel çalıştırıldı ve her iki kardeşte de NM_152490.5: *beta1,3-N acetylgalactosaminyltransferase* 2 (B3GALNT2) geninde c.979G>A

(p.Asp327Asn) homozigot gen mutasyonu saptandı. Anne ve babanın taşıyıcı oldukları belirlendi. Aileye genetik danışmanlık verildi. Hastalar ise özel eğitim ve diğer destek tedaviler ile takibe alındı.

Tartışma

Beta-1,3-n-asetilgalactosaminltransferaz 2 (B3GALNT2) gen mutasyonu konjenital muskuler distrofi distroglikonopati, beyin ve göz anormallığı sendromu tip A, 11' e neden olmaktadır (MDDGA11).⁶ Şimdiye kadar literatürde çok fazla vaka bildirilmemiş olup bildirilen vakaların ortak özelliği kognitif gerilik, özellikle dil gelişme geriliği ve beyin MRG'de lökodistrofik değişikliklerdir. Bu grupta CK yüksekliği normal de olabileceği gibi, çoğunlukla da sınırdaki yüksek bulunur. Genelde spesifik bir tedavisi olmayıp antioksidanların kullanımı denenmektedir. Yazımızda her iki hastada erken dönem kas güçsüzlüğü, psikomotor ve dil gelişiminde gerilik vardı. Her iki hastanın da patolojik göz bulgusu yoktu ancak beyin MRG'de lökodistrofik yaygın değişiklikleri vardı (Resim 1). Ancak klasik a-DGP'de olduğu gibi beyinde ağır yapısal değişiklikler, (kistler, atrofiler, kaldırım taşı), göz bulguları ya da diğer organ anormallikleri yoktu. Daha hafif ve silik bulgular mevcuttu.



Resim 1: Koronal ve aksiyal T2 ile flair görüntüler izlenmekte olup beyin MR görüntüleme periventriküler oldukça yaygın lökomalazi alanları izlenmektedir.

Eğer hastalarda ılımlı CK yüksekliğine lökodistrofik değişiklikler, kognitif gerilik ve dil gelişme geriliği eşlik ediyorsa bu hastalarda *B3GALNT2* gen mutasyonu saptanma olasılığı çok yüksektir ve akılda tutulmalıdır.

Yazar katkısı: Vakanın tamamı Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde Esra Sarıgeçili tarafından takip ve tedavi edilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Mali Destek: Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Pini A, Merlini L, Tome FM et al. Merosin-negative congenital muscular dystrophy, occipital epilepsy with periodic spasms and focal cortical dysplasia. Report of three Italian cases in two families. *Brain Dev.* 1996;18: 316.
2. Messina S, Bruno C, Moroni I, et al. Congenital muscular dystrophies with cognitive impairment. A population study. *Neurology.* 2010;75: 898.
3. Chen XY, Song DY, Fan YB, et al. Novel mutations in *B3GALNT2* gene causing α -dystroglycanopathy in Chinese patients. *Chinese Medical Journal.* 2021;134:1483-1485.
4. Hedberg C, Oldfors A, Darin N. *B3GALNT2* is a gene associated with congenital muscular dystrophy with brain malformations. *European Journal of Human Genetics.* 2014;22: 707-710.
5. Maroofian R, Riemersma M, Jae LT et al. *B3GALNT2* mutations associated with non-syndromic autosomal recessive intellectual disability reveal a lack of genotype-phenotype associations in the muscular dystrophy-dystroglycanopathies. *Genome Medicine.* 2017;9: 118.
6. Steven E, Carss KJ, Cirak S et al. Mutations in *B3GALNT2* Cause Congenital Muscular

Dystrophy and Hypoglycosylation of α -Dystroglycan. *Am J Hum Genet.* 2013;92;(3): 354-365.