



Canavan Hastalığı: 3 Olgu Sunumu

Canavan Disease: Three Cases Report

Faruk İncecik¹, Efsun Gargun Sızmaç¹, M. Özlem Hergüner¹, Şakir Altunbaşak¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, ADANA

Cukurova Medical Journal 2013; 38 (3): 495-498.

ABSTRACT

Canavan disease, is an autosomal recessive disorder caused by decreased function of the enzyme aspartoacylase. The clinical symptoms include macrocephaly, hypotonia, developmental delay, seizures, optic atrophy and dystonia. We reported three patients with psychomotor developmental delay, hypotonia and macrocephaly, who was diagnosed as Canavan disease after the investigations.

Key Words: Canavan disease, macrocephaly, developmental delay

ÖZET

Canavan hastalığı, aspartoasilaz enziminin yetersiz fonksiyon göstermesine bağlı olarak gelişen otozomal resesif bir hastalıktır. Makrosefali, hipotoni, gelişme geriliği, nöbetler, optik atrofi ve distoni gibi klinik bulgular eşlik edebilmektedir. Psikomotor gelişme geriliği, hipotoni ve makrosefalisi olan, yapılan tetkikleri sonucunda Canavan hastalığı tanısı alan 3 hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: Canavan hastalığı, makrosefali, gelişme geriliği.

GİRİŞ

Canavan hastalığı, OR kalıtılan, aspartoasilaz enzim eksikliği sonucu gelişen, nadir görülen bir hastalıktır. Aspartoasilaz enziminin eksikliği sonucunda beyinde N-asetil aspartik asit (NAA) düzeyi artar ve serebral beyaz cevherde süngersi dejenerasyon meydana gelir. Etkilenen bireyler yaşamın ilk yıllarında makrosefali ve spastisite ile başvururlar. Zayıf baş kontrolü ve körlük diğer bulgulardır. Genellikle ilk birkaç yıl içinde ölümler sonlanır¹. Canavan hastalığı, serebrum ve daha az sıklıkla serebellumda yaygın olarak subkortikal beyaz cevher yollarının vakuolizasyonu ile karakterizedir. Nadiren kortikal gri cevher tutulumu da görülebilir².

Bu çalışmada makrosefali, hipotoni ve nöromotor gelişme geriliği ile başvuran hastalarda,

bir lökodistrofi tipi olan Canavan hastalığına dikkat çekmek amaçlanmıştır.

OLGU 1

Yedi aylık erkek hasta, başını dik tutamama ve desteksiz oturamama yakınması ile getirildi. Doğumdan itibaren başını dik tutamadığı, hareketlerinin az olduğu ve halen desteksiz oturamadığı öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık olduğu; 12 günlükken Canavan hastalığı tanısı alan ve 11 aylıkken ölen bir erkek kardeşi olduğu saptandı.

Fizik muayenede baş çevresi 97 persentilin üzerindeydi. Hasta başını tutamıyor, destekli oturamıyordu; hipotoni mevcuttu, derin tendon refleksleri (DTR) hiperaktif idi. Göz ve diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, kan biyokimyası, amonyak ve kan gazı normaldi. İdrar organik asit taramasında NAA atılımında artış tespit edildi.

Serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile beyaz cevherde T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens alanlar izlenmekteydi. Spongiform lökodistrofi ile uyumlu değişiklikler mevcuttu. Beyin sapı, bilateral serebellar ve serebral beyaz cevherde simetrik yerleşimli, beyaz cevheri yaygın olarak tutan sinyal patolojileri saptandı. Benzer değişiklikler bilateral bazal gangliyonlarda da izlenmekteydi.

Hasta, nörogelişimsel açıdan incelendiğinde ağır mental retardasyon saptandı. Fizik muayene ve radyolojik bulgular ışığında Canavan hastalığı tanısı alan hasta izleme alındı.

OLGU 2

Altı aylık erkek hasta başını dik tutamama ve başının büyük olması yakınması ile getirildi.

Doğduğundan beri anlamlı gülümseme ve göz temasının olmadığı öğrenildi. Anne-baba arasında akrabalık olduğu ve 6, 8 ve 9 aylık üç kardeşinin bilinmeyen nedenlerle öldüğü belirtildi.

Fizik muayenede makrosefalisi mevcuttu. Hasta başını tutamıyor ve destekli oturamıyordu; hipotoni mevcuttu, DTR'ler hiperaktif idi. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemesinde idrar organik asit taramasında NAA atılımında artış tespit edildi.

Beyin MRG'de internal kapsülün ön ve arka boynuzları hiperintens izlenmekte olup, arka boynuz gerisinde nodüler hipointensiteler dikkat çekmekteydi; serebellar traktus ve beyin sapı hiperintens görünümdeydi; supratentoryel bölgede hastanın yaşı ile uyumlu olmayan miyelinizasyon mevcuttu (Resim 1).

Fizik muayene ve laboratuvar bulguları ışığında Canavan hastalığı tanısı alan hasta mental-motor gelişimi ve beslenme sorunları için izleme alındı.



Resim 1: T2 ağırlıklı aksiyel MRG kesitlerinde beyaz cevherde yaygın hiperintens demiyelizan alanlar izlenmektedir (oklarla gösterilmiştir).

OLGU 3

İki yaşında oturamama, yürüyememe ve nöbet yakınması ile başvuran hastanın 3 aylıktan itibaren etrafla ilgisiz olduğu, hareketlerinin az olduğu ve 1 yaşından itibaren nöbet geçirdiği öğrenildi. Anne ve babanın akraba olduğu ve ailede benzer hastalık olmadığı bildirildi.

Fizik muayenede, hasta başını tutamıyor, destekli oturamıyor ve yürüyemiyordu; makrosefali ve hipotoni mevcuttu, DTR'ler hiperaktifti. Nistagmus mevcuttu.

Laboratuvar incelemesinde idrar organik asit taramasında NAA atılımında artış tespit edildi.

Beyin MRG'de T2 ağırlıklı kesitlerde posterior fossada, orta ve inferior serebellar dentat nükleuslarda, derin beyaz cevherde hiperintens alanlar izlendi. Supratentoryal kesitlerde subkortikal U lifleri ve derin beyaz cevherde hiperintens demiyelinizan alanlar mevcuttu.

Fizik muayene, klinik ve radyolojik bulgular ışığında Canavan hastalığı tanısı alan hasta izleme alındı.

TARTIŞMA

Canavan hastalığı erken dönemde başlangıç gösteren OR geçişli, beyin beyaz cevherinin süngersi dejenerasyonu ile karakterize bir lökodistrofi formudur^{1,2}. Canavan hastalığı, diğer etnik gruplara göre Eşkenazi Yahudilerinde daha sık görülür. Hastalık klinik olarak erken dönemde hipotoni; ilerleyen dönemde spastisite, makrosefali, baş kontrolünün olmaması, ilerleyici ağır mental retardasyon ve nöbetlerle karakterize bir hastalıktır³.

Bu hastalıktaki esas defekt aspartoasilaz enzim eksikliğidir. Yalnızca beyin hücrelerinde sentezlenen ve ilk kez 1956'da keşfedilen aspartoasilaz enzimi NAA'ı aspartat ve asetata hidrolize eder^{3,4}. Aspartoasilaz enzimi eksikliği beyin dokusunda ve idrarda NAA atılımının artışı ile sonuçlanır. Demiyelinizasyon ve glial hücre yıkımı gelişir^{5,6}. Aspartoasilaz geni 17. kromozomun kısa koluna lokalize olarak belirlenmiştir.

Tanı klinik olarak megalensefali, gelişme geriliği ve klinik seyirde gerileme ile başvuran bir hastada idrar, kan ve BOS'da NAA artışı; beyin dokusunda MRG'de diffüz beyaz cevher kaybı ve U liflerinin tutulması; MR spektroskopide artmış NAA düzeyinin gösterilmesi ile konur^{5,6}.

Manyetik rezonans görüntülemeye T2 ağırlıklı kesitler, özellikle beyaz cevherdeki değişiklikleri saptamada hassastır. MRG'de ilk saptanan bulgu subkortikal U liflerinin tutulmasıdır. Derin beyaz cevher, özellikle internal-eksternal kapsül ve korpus kallozum korunur. İleri evrelerde derin beyaz cevher tutulumu da saptanabilir. MR spektroskopisinde NAA, kreatin, kolin ve laktata ait değişiklikler incelenen beyin volümünde spektral olarak saptanır. MR spektroskopisinde NAA seviyesinde artış görülür. Ayırıcı tanıda Alexander hastalığı, Tay Sachs hastalığı, metakromatik lökodistrofi, glutarik asidemi ve çeşitli nörodegeneratif hastalıklar akla gelir. Canavan hastalığı haricindeki diğer lökodistrofli hastalarda NAA'in düzeyinde belirgin artış görülmez⁷.

Aspartoasilaz geni saptanmış ve Canavan hastalığına yol açan mutasyonlar tanımlanmıştır. Eşkenazi yahudilerinde başlıca iki mutasyon (C693A ve A854C) saptanmıştır. Yahudi olmayan populasyonlarda daha farklı mutasyonlar belirlenmiştir. Türk hastalarda D114ER168C ve Y231C mutasyonları tespit edilmiştir^{8,9}.

Hastalığın üç tipi vardır. Bu tanımlamalar enzim defektinin bulunmasından önce yapılmıştır. Tip I: (Neonatal form), Tip II: (İnfantil form) ve Tip III (Juvenil form). Tip I formunda başlangıç doğumdan itibaren ve yaşamın ilk birkaç haftasında ölüm gözlenir. Hipotoni, letarji, emme, yutma, beslenme zorluğu ve irritabilite gibi nörolojik bulgular mevcuttur. Tip II Canavan hastalığının en sık görülen formudur. Hayatın 3-6. aylarından sonra ortaya çıkar ve ölüm 3-4 yaşlarında gözlenir. Nörolojik bulgular hipotoni, letarji, zayıf baş-boyun kontrolü, nöbetler ve yutma bozukluğudur. Yaşamın altıncı ayında makrosefali, nistagmus ve sonrasında optik atrofiye sekonder görme kaybı gelişir. Tip III'de başlangıç 5 yaşından sonra olur

ve ölüm adelasan dönemde gelişir. Nörolojik bulgular pitosis, ataksi, tremor, mental retardasyon şeklinde başlar, sonra disartri, demans, spastisite, optik atrofi, anormal retinal pigmentasyon şeklinde ilerler³. Üç olgumuzda da, makrosefali, başını dik tutamama, destekli oturamama, anlamlı gülümsememe, anne ile göz teması kuramama ve fizik muayene ile hipotonisite tespit edildi. Olgularımız bu klinik özelliklerle, Canavan hastalığı'nın en sık görülen formu olan Tip II Canavan hastalığı ile uyumluydu. Klinik bulgulara ek olarak, MRG ile beyinde miyelinizasyonun bozulduğu gösterilmiş ve idrarda NAA düzeyinin artmış olduğu saptanmıştır.

Canavan hastalığında tedavi yaklaşımları semptomatik olup, nöbetler ve spastisitenin kontrol edilmesi esasına dayanmaktadır. Koruyucu yaklaşımlar, taşıyıcılığın saptanması, genetik danışmanlık, prenatal tanı konulması, amniyon sıvısının NAA için test edilmesi ve moleküler çalışmaların yapılması önemlidir. Literatürde, topiramate kullanımının (1-2 mg/kg), baş çevresi büyüme hızını yavaşlattığı bildirilmiştir¹⁰. Bizde olgularımızda baş çevresi büyümesinin kontrolü için topiramate tedavisi başladık.

Bu çalışmada, makrosefali, hipotoni, baş-boyun kontrolü zayıflığı ve zeka geriliği gibi yakınmalarıyla gelen hastalarda Canavan hastalığının akılda tutulması gerektiği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Rady LP, Vargas T, Tyring SK, Matolon R. Novel missense mutation (Y231C) in a patient Canavan Disease. *Am J Genet.* 1999; 87: 273-5.
2. Gerald M, Fenichel MD. Aspartoacylase Deficiency (Canavan Disease). *Clinical Pediatric Neurology USA Third Edition.* 1997; 141-2.
3. Matalon R, Michals K, Kaul R. Canavan Disease: Spongy degeneration to molecular analysis. *J Pediatr.* 1995; 127: 511-7.
4. Perlman SJ, Mar S. Leukodystrophies. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 724:154-71.
5. Gordon N. Canavan disease: a review of recent developments. *Europ J Pediatr Neurol.* 2001; 5: 65-9.
6. Patay Z. Diffusion-weighted MR imaging in leukodystrophies. *Eur Radiol.* 2005; 15: 2284-2303.
7. Matalon R. Canavan disease diagnosis and molecular analysis. *Genet Test.* 1997; 1: 21-5.
8. Kaul R, Gao PG, Matalon R, Aloya M, Su Q, et al. Identification and expression of eight novel mutations among non-jewish patients with Canavan Disease. *Am J Hum Genet.* 1996; 59: 95-102.
9. Topçu M, Yalnızoğlu D, Saatci I, et al. Effect of topiramate on enlargement of head in Canavan disease: a new option for treatment of megalencephaly. *Turk J Pediatr.* 2004; 46: 67-71.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Faruk İncecik
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
01330 Balcalı-ADANA
e-mail: fincecik@yahoo.com

geliş tarihi/received :06.11.2012

kabul tarihi/accepted:26.12.2012