

Kazanılmış Becerilerin Kaybı ile Başvuran İki GM2 Gangliosidoz Vakası

Barış EKİCİ *, Seher KOYUN *, Mine ÇALIŞKAN *

Kazanılmış Becerilerin Kaybı ile Başvuran İki GM2 Gangliosidoz Vakası

GM2 gangliosidozlar olan Sandhoff ve Tay Sachs hastalığı ender görülen lizozomal depo hastalıklarındandır. Hastalık tablolarında en ağır formu olan sütçocuğu formundan, juvenil ve erişkin forma kadar değişen geniş bir klinik spektrum gözlenir. Hastalığın sütçocuğu formu genellikle 6-18 ay arası ortaya çıkan klinik semptomlarla karakterize olur.

Bu makalede, kazanılmış becerilerin kaybı ile başvuran ve farklı GM2 gangliosidoz tanısı konan 15 aylık iki ayrı vakayı sunuyoruz. Kazanılmış becerilerin kaybı çocuk nörolojisi polikliniğine başvuru nedenlerinden biri olup, ayırıcı tanıda öncelikle nörodejeneratif hastalıklar düşünülmelidir. Tanı için kranyal görüntüleme yöntemleri, göz dibi incelemesi ve hastalığa spesifik enzim düzeyi ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi yönlendirici olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Sandhoff hastalığı, Tay-Sachs hastalığı, GM2 gangliosidoz

Çocuk Dergisi 2011; 11(2):94-96

Two Cases of GM2 Gangliosidosis Presented with Loss of Gained Skills

GM2 gangliosidosis, Sandhoff and Tay-Sachs diseases, are among rare lysosomal storage diseases. There are three clinical forms of the disease: infantile, juvenile, and adult. The infantile form, which has the most severe course is characterized by clinical symptoms emerging between the ages of 6 to 18 months.

In this report, two cases presented with loss of acquired skills who were diagnosed as GM2 gangliosidosis at 15 months of age. Loss of gained skills is one of the reasons of referrals to outpatient clinics of pediatric neurology, neurodegenerative diseases should be priority considered in the differential diagnosis. Cranial imaging techniques, fundus examination and the levels of disease-specific enzymes are helpful diagnostic tools.

Key words: Sandhoff disease, Tay-Sachs disease, GM2 gangliosidosis

J Child 2011; 11(2):94-96

GİRİŞ

Sütçocuklarında normal gelişimin gözleendiği bir dönemin ardından kazanılan becerilerin kaybına sıklıkla nörometabolik hastalıklar yol açar. Ender görülen bir lizozomal depo hastalığı olan GM2 gangliosidozlarda ilk belirtiler 7.-8. ayda başlar. Hastalarda hiperakuzi, nöromotor gelişimde gerileme, spastisite ve konvulziyonlar görülebilir ⁽¹⁾.

Bu yazıda GM2 gangliosidoz tanılı iki vaka sunuyor ve nörometabolik hastalık şüphesi olan hastalarda gözdibi muayenesi ve görüntüleme yöntemlerinin tanıya yönelik özgün bulgular açısından değerlendirilmesinin önemine vurgu yapmak istiyoruz.

Alındığı tarih: 31.03.2011

Kabul tarihi: 08.08.2011

* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Barış Ekici, Fatih, İstanbul

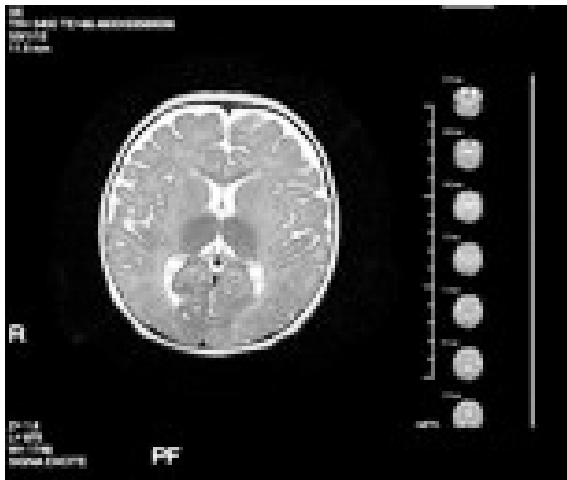
e-posta: ekicibarıs@yahoo.com

VAKA 1

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne babanın tek çocuğu olan 15 aylık erkek hasta 3 aylıkken başlayan sese aşırı hassasiyet, sıçrama, son 1 aydır başını tutamama ve yürüyememe yakınmasıyla çocuk nörolojisi polikliniğine getirildi. İkinci ayda başını tutabilen, 7. ayda desteksiz oturabilen hastanın 9. aydan itibaren desteksiz oturamadığı, son 1 aydır da başını tutamadığı öğrenildi. Hastanın nörolojik muayenesinde göz teması ve baş kontrolü yoktu, sese karşı irkilmesi ve hipotonisitesi mevcuttu. Elektroensefalogramında (EEG) yaşa göre düzensiz zemin aktivitesi, gözdibi incelemesinde "Japon Bayrağı" görünümü saptandı. Kranyal magnetik rezonans görüntülemesinin (MRG) T2 ağırlıklı kesitlerinde bilateral talamus hipointensitesi ve T1 ağırlıklı kesitlerinde talamus hiperintensitesi saptandı (Resim 1 ve 2). Denver II gelişim testinde kişisel-sosyal gelişimi:



Resim 1. MRG T1 ağırlıklı kesitte talamus hiperintensitesi.



Resim 2. MRG T2 ağırlıklı kesitte talamus hipointensitesi.

geri, dil gelişimi: çok geri, kaba ve ince motor beceri: çok geri olarak değerlendirildi. Enzim çalışmalarında Beta heksoaminidaz A: 4 umol/l/saat (N:50-200), Total Beta heksoaminidaz: 17 umol/l/saat (N:600-3500) olup, bariz düşük saptanarak Sandhoff hastalığı tanısı kondu. Aileye prenatal tanı ile ilgili genetik danışma verildi.

VAKA 2

Ailesi tarafından daha öncesinde sağlıklı olduğu belirtilen 15 aylık erkek hasta 8. aydan sonra motor gelişiminde gerileme yakınmasıyla çocuk nörolojisi polikliniğine getirildi. Öyküsünde 6 aylıktan destek-siz oturabildiği halde 8. aydan sonra destekle oturabildiği, son 2 aydır başını tam tutamadığı öğrenildi. Hastanın nörolojik muayenesinde baş kontrolü yoktu, derin tendon refleksleri artmış olup, klonusu vardı. EEG'sinde zemin aktivitesinde yavaşlama, gözdibi

incelemesinde “Japon Bayrağı” görünümü saptandı. Kranyal MRG’de T2 ağırlıklı kesitlerde bilateral talamus hipointensitesi ve T1 ağırlıklı kesitlerde talamus hiperintensitesi saptandı. Enzim çalışmalarında Beta heksoaminidaz A: 3,7 umol/l/saat (N:50-200) olup, düşük Total Beta heksoaminidaz: 694 umol/l/saat (N:600-3500) olup, normal saptanarak Tay-sachs hastalığı tanısı kondu. Aileye prenatal tanı ile ilgili genetik danışma verildi.

TARTIŞMA

GM 2 gangliosidozlar heksoaminidaz aktivitesinde çeşitli fonksiyonel bozukluklar sonucu gelişen lizozomal depo hastalıklarının bir grubudur. Üç formu vardır. Sandhoff hastalığında total heksoaminidaz (A ve B komponentleri) aktivitesinde eksiklik ile beta subünitesinde gen mutasyonu söz konusudur⁽²⁾. İkinci form olan Tay Sachs’da alfa subünite mutasyonları heksoaminidaz A eksikliğine neden olur. Üçüncü formda GM2 aktivatör protein mutasyonları söz konusudur.

Bu hastalık tablolarında en ağır formu olan sütçocuğu formundan, juvenil ve erişkin forma kadar değişen geniş bir klinik spektrum gözlenir. Hastalığın sütçocuğu formu genellikle 6-18 ay arası ortaya çıkan klinik semptomlarla karakterizedir. GM2 gangliosid ve beraberinde diğer sialoglikolipidler beyinde ve bazı dokularda birikir. Hastalık yapılan tahminlere göre Türkiye’de her 700.000 canlı doğumdan birinde görülmekte olup, genellikle 3 yaşından önce ölümlerle sonuçlanmaktadır⁽³⁾.

Sandhoff hastalığı ile Tay-Sachs hastalığı karşılaştırıldığında birkaç özellik dışında neredeyse aynı klinik bulgularla seyrettiği belirlenmiştir. Retinal gangliyon hücrelerinde sfingolipid birikimi bu hücrelerin şeffaflığını yitirmesine ve makulada tipik “Japon bayrağı” görüntüsünün oluşmasına neden olur. Hastalığın ileri dönemlerinde optik atrofi ortaya çıkabilir⁽⁴⁾. Japon bayrağı görünümü erken dönemden itibaren bütün vakalarda saptanmaktadır. Bu görünüm GM-1 gangliosidozlarda, Gaucher ve Niemann-pick hastalığında % 50 oranında saptanabilir⁽⁵⁾. Sandhoff hastalığı çoğu zaman organomegali ve kemik deformiteleri varlığıyla Tay-Sachs hastalığından ayrılabilir. Ancak, kesin tanı enzim düzeyleriyle doğrulanır.

Sandhoff ve Tay-Sachs hastalığı her ne kadar gri cevherin hastalığı olarak bilinse de yapılan nöroradyolojik görüntülemeler hastalarda hem gri hem de beyaz cevherde tutulumun olduğunu göstermektedir. Bilateral talamik değişiklikler GM2 gangliosidozlar için erken ve spesifik bir bulgudur ve nörodejeneratif hastalık olduğu düşünülen çocuklarda yapılacak ileri tetkikler açısından yol göstericidir. Bilgisayarlı tomografide talamus hiperdens görünümündedir⁽⁶⁾. MRG incelemesinde ise T2 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T1 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görünümündedir⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Sfingolipid birikiminin görüntüleme yöntemlerinde hangi mekanizmayla değişiklik oluşturduğuna dair birçok teori mevcuttur. Biriken makromoleküller ve lipidlerin doku viskozitesini artırması ve T2 relaksasyon süresini kısaltması T2 de talamusun hipointens görünümünü açıklar. Talamusu da içine alan yaygın distrofik kalsifikasyon ise BT görüntülemesindeki hiperdens görünümünden sorumludur⁽¹¹⁾.

Sonuç olarak, nörometabolik hastalık şüphesi olan vakalarda öyküde regresyonun iyi araştırılması, göz-dibi incelemesinin tanıya yönelik değerlendirilmesi ve MRG'de özgün bulguların varlığı tanı koymayı kolaylaştırmakta ve enzim düzeyi ile kesin tanının konması prenatal tanı konusunda aile için yönlendirici olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Sandhoff K.** The GM2-gangliosidosis and the elucidation of the beta-hexosaminidase system. *Adv Genet* 2001;44:67-91. [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2660\(01\)44072-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2660(01)44072-7)
2. **Kuroki Y, Itoh K, Nadaoka Y, Tanaka T, Sakuraba H.** A novel missense mutation is present in the B-hexosaminidase B-subunit gene of a Japanese patient with infantile Sandhoff disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;212(2):564-71. <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1995.2007> PMID:7626071
3. **Özkara H, Topçu M, Renda Y.** Sandhoff disease in Turkish population. *Brain Dev-Jpn* 1997;19(7):469-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(97\)00061-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(97)00061-2)
4. **Yun Y, Lee S.** A case report of Sandhoff disease. *Korean J Ophthalmol* 2005;19(1):68-72. <http://dx.doi.org/10.3341/kjo.2005.19.1.68> PMID:15929490
5. **Dinç AU, Özdek Ş, Hasanreisöglü B, Başar D.** Kalıtsal metabolik hastalıklarda göz bulguları. *Türk Ophthalmol Derg* 2001;1:43-8.
6. **Çalışkan M, Özmen M, Beck M, Apak S.** Thalamic hyperdensity-is it a diagnostic marker for Sandhoff disease? *Brain Dev-Jpn* 1993;15(5):387-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0387-7604\(93\)90128-U](http://dx.doi.org/10.1016/0387-7604(93)90128-U)
7. **Şenol U, Çevikol C, Haspolat C, Lüleci E.** Sandhoff hastalığında MR bulguları. [MRI Findings in Sandhoff's Disease] *Türk Tanı Giriş Radyol Derg* 2001;7(4):494-6.
8. **Blaser S, Feigenbaum A.** A neuroimaging approach to inborn errors of metabolism. *Neuroimaging Clin N Am* 2004;14(2):307-29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2004.03.013> PMID:15182821
9. **Yüksel A, Yalçınkaya C, Işlak C, Gündüz E, Seven M.** Neuroimaging findings of four patients with Sandhoff disease. *Pediatr Neurol* 1999;21(2):562-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994\(99\)00041-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994(99)00041-7)
10. **Barkovich AJ.** Diagnostic imaging: Pediatric Neurology 1 edition: *Amurysys* 2007;11:61.
11. **Sass K, Wiebe S, Lemire E.** Infantile Sandhoff's disease. *South African Journal of Radiology* 2009;3:66-70.