

Geç infantil nöronal seroid lipofusinoz: Bir olgu sunumu

Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: A case report

Uluç Yiş, Semra Hız Kurul*, Candan Özoğul**, Eray Dirik*

Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye

***Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*

****Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

Özet

Nöronal seroid lipofusinozlar, otozomal çekinik kalıtım, epileptik nöbetler, ilerleyici psikomotor bozulma, görme kaybı ve erken ölüm ile belirgin çocukluk çağında en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardır. Çocukluk çağında nöronal seroid lipofusinozların en az yedi alt tipi tanımlanmış olup, bunların içinde geç infantil nöronal seroid lipofusinoz genetik olarak en heterojen tipidir. Bu yazıda ilerleyici psikomotor gerilik, ataksi ve epilepsi ile getirilen ve geç infantil nöronal seroid lipofusinoz tanısı alan bir olgu sunulmaktadır. Palmitoyil protein tyoesteraz aktivitesi çok düşük olup, CLN2 geninde homozigot mutasyon saptanmıştır. (*Türk Ped Arş 2010; 45: 155-7*)

Anahtar sözcükler: CLN2 geni, elektron mikroskopisi, nöronal seroid lipofusinoz

Summary

Neuronal ceroid lipofuscinoses are the most common neurodegenerative childhood-onset disorders characterized by autosomal recessive inheritance, epileptic seizures, progressive psychomotor deterioration, visual failure, and premature death. At least seven subtypes of childhood-onset neuronal ceroid lipofuscinoses have been identified of which the late-infantile-onset forms are genetically the most heterogeneous. We present a five-year-old girl with late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis who presented with progressive psychomotor retardation, ataxia and epilepsy. Palmitoyl protein thioesterase activity was very low and a homozygous mutation was identified in CLN2 gene. (*Turk Arch Ped 2010; 45: 155-7*)

Key words: CLN2 gene, electron microscopy, neuronal ceroid lipofuscinosis

Giriş

Nöronal seroid lipofusinoz, otozomal çekinik (resesif) geçiş, ilerleyici psikomotor gerilik, görme kaybı, ataksi ve epilepsi ile belirgin bir lizozomal depo hastalığıdır (1). Çocukluk çağında en sık karşılaşılan nörodejeneratif hastalık özelliğini taşımasından ötürü ayrı bir öneme sahiptir. Tüm dünyada görülebilmesine karşın özellikle Finlandiya'da sıklığı çok yüksektir. Son yıllarda ülkemizde görülen ayrı bir şekli tanımlanmıştır (2). Serebral ve serebellar kortekste ve retinada ilerleyici nöronal kayıp hastalığının en önemli bulgusudur (3). Hastalığın klasik geç infantil tipi alt gruplar arasında genetik olarak en heterojen tipidir. Bu genetik değişkenlikten ötürü bu alt gruptaki

hastaların tanısı daha zor konmaktadır. Genetik analiz yanında, nöroradyolojik bulgular, enzim çalışmaları ve elektron mikroskopisi bulguları tanıya ulaşmaya yardımcı diğer incelemelerdir.

Olgu

Beş yaşında kız hasta ilerleyici psikomotor gerilik, nöbet geçirme ve yürürken dengesizlik yakınmaları ile polikliniğimize getirildi. Öyküsünden aralarında birinci dereceden akrabalık bulunan 25 yaşındaki sağlıklı anne ve babanın ilk çocuğu olduğu, motor ve zekâ gelişiminin üç yaşına kadar normal olduğu, bu dönemden sonra yürümesinin bozulduğu ve konuşma yetisini kaybettiği, daha

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Uluç Yiş, Gaziantep Çocuk Hastanesi, Kadı Değirmeni, Gaziantep, Türkiye

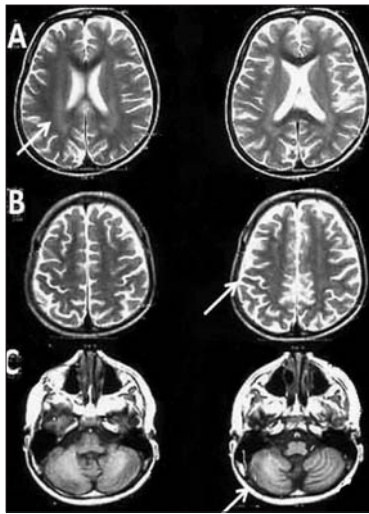
Tel.: +90 342 230 78 09 Faks: +90 342 231 13 82 E-posta: uluis@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 13.11.2008 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.09.2009

sonra irkilme tarzında bazen çocuğun düşmesine neden olan nöbetlerin başladığı ve elektroensefalografisinin bozuk olması üzerine valproik asit başlandığı, üç yaş altı aylık iken yapılan beyin manyetik rezonans incelemesinde serebellar atrofi saptandığı ve göz dibi bakısının normal olduğu öğrenildi.

Yürüme ve konuşma yetisini kaybeden hastanın dış uyaranlara karşı olan tepkileri azalmıştı. Göz teması kurulamamakta ve ancak destekli olarak oturabilmekteydi. Dört ekstremitede derin tendon refleksleri artmıştı ve spastisitesi mevcuttu. Beyin sapı refleksleri normal olan hastanın serebellar muayenesinde intansiyonel tremor saptandı. Ayağa destekle kaldırıldığında özellikle trunkal tipte ataksisi ortaya çıkmaktaydı.

Elektroensefalografik incelemesinde özellikle fotik uyarıyla oksipital bölgelerde epileptiform deşarjları gözlenen hastanın laktik asit, pürvik asit, "TANDEM mass spektrometri", idrarda organik asit, izoelektrik transferin odaklama ve kas biyopsisi incelemelerinde patoloji saptanamadı. Tekrarlanan beyin manyetik rezonans incelemesinde serebellar atrofiye ek olarak kortikal atrofi ve periventriküler hiperintens lezyonlar eklendiği görüldü (Resim 1 a,b,c). Göz dibi bakısında ise optik atrofi ile beraber maküler dejenerasyon saptandı. Deri biyopsisinin elektron mikroskopik incelemesinde nöronal seroid lipofusinoz için anlamlı olan ozmofilik birikimler görüldü (Resim 2) ve yapılan enzimatik incelemede palmitoyl protein tioesteraz aktivitesi çok düşük düzeylerde bulundu. Hastanın periferik kandan elde edilen DNA'sının genetik incelemesinde CLN2 geninin ekson 10 kısmında E402X tipinde homozigot mutasyon saptanırken, anne ve babanın bu mutasyon için taşıyıcı olduğu görüldü. Hastanın genetik incelemesi Almanya Göttingen Üniversitesi Nöropediyatri bölümünde yapıldı.



Resim 1. Hastanın beş yaşında çekilen beyin manyetik rezonans incelemesinde a) Periventriküler hiperintens lezyonlar b) Serebral atrofi c) Serebellar atrofi izlenmektedir (oklar)

Hastamız halen polikliniğimizde geç infantil nöronal seroid lipofusinoz tanısı ile izlenmekte, fizik tedavi ve rehabilitasyon programına devam etmektedir.

Tartışma

Nöronal seroid lipofusinoz, serebral ve serebellar korteks ve retinada ilerleyici nöronal kayıp ile belirgin nörodegeneratif bir hastalıktır. Şu ana kadar nöronal seroid lipofusinozun yedi alt tipi tanımlanmış olmakla birlikte, geç başlangıçlı infantil şekli grup içinde en heterojen olan tiptir. Bu tipte bulgular 2,5-5 yaş arasında başlamaktadır. Kazanılmış yetilerin kaybı, ataksi, epilepsi ve görme kaybı en önemli bulgulardır (4). Mitokondriyal hastalıklar, subakut sklerozan panensefalit, metakromatik lökodistrofinin intermitan formu, doğuştan glikozilasyon bozuklukları ve organik asidürilerin bazı intermitan tipleri de aynı bulgulara neden olabileceğinden ayırıcı tanıda dışlanması gereken hastalıklardır. Olgumuzun ayrıntılı yapılan metabolik taraması ve kas biyopsisi ile bu hastalıklar dışlanmıştır.

Nöronal seroid lipofusinoz tanısında göz bulguları önemli bir yere sahiptir. Görme kaybı genellikle bulguların başlamasından sonra iki yıl içinde ortaya çıkmaktadır (5). Hastamızda da benzer olarak hastalığın başlangıç evresinde yapılan göz muayenesi normal olmasına rağmen ikinci yılın sonunda optik atrofi ve maküler dejenerasyon ortaya çıkmıştır.

Hastalığın radyolojik olarak takibi de göz incelemeleri kadar önemlidir. Başlangıçta hastamızda sadece serebellar atrofi bulguları varken izlemde bu bulgulara tanıya yaklaştıran kortikal atrofi ve periventriküler hiperintens lezyonlar eklenmiştir (6).

Taniya yardımcı diğer bir inceleme de ciltten, konjuktivadan ve rektumdan alınabilen doku örneklerinin elektron mikroskopisi ile incelenmesidir. Geç infantil nöronal seroid lipofusinoz için "kurvolineer enklüzyon" cisimleri daha özgül olsa da olgumuzda ilginç olarak granüler ozmofilik birikimler saptanmıştır (7).



Resim 2. Derinin elektron mikroskopik incelemesinde ozmofilik birikimler (oklar) görülmektedir

Hastalığın tanısında derinin elektron mikroskopik incelemesi, beyin manyetik rezonans incelemeleri ve göz bulguları önemli bulgular olmasına karşın asıl tanı enzimatik incelemeler ve genetik çalışmalar ile konulmaktadır. Nöronal seroid lipofusinoz bir lizozomal depo hastalığı olup geç infantil tipinde lizozomal palmitoyil protein tiyoesteraz enziminin eksikliği mevcuttur. Bu enzim 11. kromozomun uzun kolunun 15. bölgesinde yer alan CLN2 geninin ürünüdür. Hastamızda da CLN2 geninde homozigot mutasyon saptanmış olup lizozomal palmitoyil protein tiyoesteraz aktivitesi çok düşük olarak saptanmıştır. Son yıllarda ülkemizde geç infantil nöronal seroid lipofusinozun Türk tipi tanımlanmış olup CLN6, CLN8 ve MFSD8 genlerinde mutasyonlar tespit edilebilmektedir (2).

Sonuç olarak görme kaybı gibi özgül olan bulgular, hastalığın başlangıcında olmayıp izlemde ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden nörodejeneratif hastalıklarda hasta yakından izlenmeli ve her yeni eklenen bulgu üzerinde ayrıntılı olarak durulmalı ve ona yönelik tetkikler planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Santavuori P, Lauronen L, Kirveskari E, Aberg L, Sainio K, Autti T. Neuronal ceroid lipofuscinoses in childhood. *Neurol Sci* 2000; 21: 35-41. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
2. Siintola E, Topcu M, Aula N, et al. The novel neuronal ceroid lipofuscinosis gene MFSD8 encodes a putative lysosomal transporter. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 136-46. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
3. Sinha S, Satishchandra P, Santosh V, Gayatri N, Shankar SK. Neuronal ceroid lipofuscinosis: a clinicopathological study. *Seizure* 2004; 13: 235-40. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
4. Carlen B, Englund E. Diagnostic value of electron microscopy in a case of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Ultrastruct Pathol* 2001; 25: 285-8. ([Abstract](#))
5. Bercovic SF, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: Clinical and neurophysiological diagnosis. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 261-74. ([Abstract](#))
6. Petersen B, Handwerker M, Huppertz HI. Neuroradiological findings in classical late infantile neuronal ceroidlipofuscinosis. *Pediatr Neurol* 1996; 5: 344-7. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
7. Elleder M, Franc J, Kraus J. Neuronal ceroid lipofuscinosis in the Czech Republic: analysis of 57 cases. Report of NCL Group. *Eur J Paediatr Neurol* 1997; 4: 109-14. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))