

HEXB Geninde Yeni Bir C.1341delt Homozigot Mutasyonu Saptanan Fotosensitif Nöbetli Bir Kız Çocuğu Vakası *Case Report of A Novel C.1341 Delt Homozygous Mutation in the HEXB Gene in A Girl with Photosensitive Seizure*

¹Gonca Kılıç Yıldırım, ²Coşkun Yarar, ²Kürşat Bora Çarman, ³Hikmet Başmak

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Sandhoff hastalığı otozomal resesif geçişli, nadir rastlanan lizozomal depo hastalıklarından biridir. Progresif nörolojik gerileme ve makulada kiraz kırmızısı nokta (Cherry red spot) görünümü tipiktir. Total β -hekzozaminidaz A ve B enzim aktivitelerinde azalmanın ve HEXB geninde mutasyonun gösterilmesi ile tanı doğrulanır. 14 aylık kız hasta gelişme geriliği ve makulada kiraz kırmızısı nokta görünümü saptanması üzerine yönlendirildi. Öyküsünden aralarında birinci dereceden akrabalık olan anne babanın tek çocuğu olduğu, baş boyun kontrolünün hiç olmadığı, anneyi tanımadığı öğrenildi. Hastanın nörolojik muayenesinde göz teması ve baş boyun kontrolü yoktu. Sese karşı aşırı irkilmesi ve hipotonisitesi mevcuttu. Hepatosplenomegali saptanmadı. Enzim çalışmasında Total β -Hekzozaminidaz A ve B 29 nmol/saat/mg protein (N: 1223 \pm 273 nmol/saat/mg protein), genetik çalışmasında HEXB geninde c.1341delT homozigot mutasyonu saptandı. Hastaya Sandhoff hastalığı tanısı konuldu, aileye hastalık hakkında bilgi ve genetik danışma verildi. İzleminde tek taraflı fotosensitif nöbet ve elektroensefalografide fokal bulgu saptandı. Bu olgu ile metabolik hastalık şüphesi olan hastalarda göz dibi muayenesinin tanıda önemine; Sandhoff hastalığının atipik bulgular ile de seyredebileceğine dikkat çekilmek istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: sandhoff hastalığı, makulada kiraz kırmızısı nokta görünümü, fokal EEG bulgusu, fotosensitif nöbet, ketojenik diyet

Yıldırım Kılıç G. 2019. HEXB Geninde Yeni Bir C.1341delt Homozigot Mutasyonu Saptanan Fotosensitif Nöbetli Bir Kız Çocuğu Vakası, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 41(3):289-293 **Doi:** 10.20515/otd.571345

Abstract: Sandhoff disease is one of the rare lysosomal storage diseases with autosomal recessive inheritance. The progressive neurological decline and the appearance of a cherry red spot on the macula is typical. Diagnosis is confirmed by a decrease in total β -hexosaminidase A and B enzyme activities and by showing the mutation in the HEXB gene. A 14-month-old girl was referred to our clinic for developmental delay and the appearance of a cherry red spot on the macula. It was learned that she was the only child of parents who had first degree relatives among them, she had no head and neck control and did not recognize the mother. In the neurological examination, there was no eye contact and head-neck control. She had excessive irritation against noise and hypotonicity. Hepatosplenomegaly was not detected. In the enzyme study, Total β -Hexosaminidase A and B 29 nmol / hour / mg protein (N: 1223 \pm 273 nmol / hour / mg protein) and in the HEXB gene study c.1341delT homozygote mutation was detected. The patient was diagnosed with Sandhoff disease, the family was informed about the disease and genetic counseling. Unilateral photosensitive seizure and electroencephalography revealed focal findings. In this case, the importance of diagnosis of ocular examination in patients with suspected metabolic disease; It was aimed to draw attention to the fact that Sandhoff disease may also be observed with atypical findings.

Key Words: sandhoff disease, cherry red spot in macula, focal EEG sign, photosensitive seizure, ketogenic diet

Yıldırım Kılıç G. 2019. Case Report of A Novel C.1341 Delt Homozygous Mutation in the HEXB Gene in A Girl with Photosensitive Seizure, *Osmangazi Journal of Medicine*, 41(3); 289-293 **Doi:** 10.20515/otd.571345

ORCID ID of the authors: G.K.Y. 0000-0001-6769-667X; C.Y. 0000-0001-7462-4578;
K.B.Ç. 0000-0002-4629-1873; H.B. 0000-0002-8478-1443

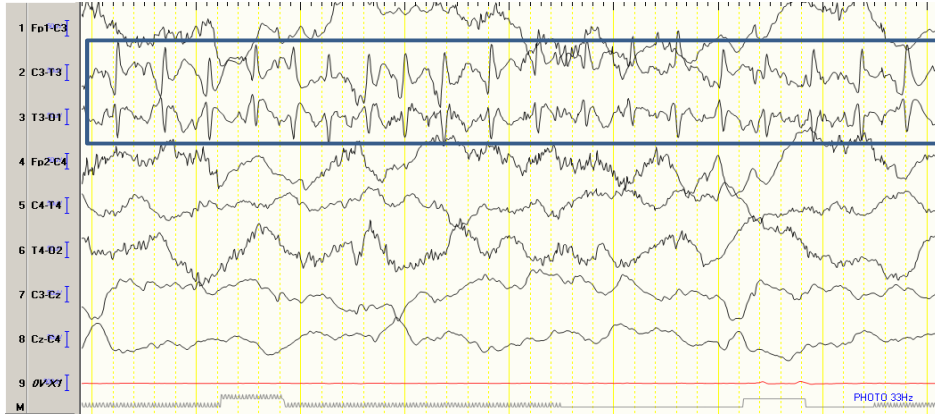
1. Giriş

Sandhoff hastalığı otozomal resesif geçişli, nadir görülen lizozomal depo hastalıklarından biridir. Beyinde ve visseral dokularda GM2 gangliosid birikimi ile karakterizedir. İlk kez Konrad Sandhoff ve arkadaşları (1) tarafından 1968 yılında tanımlanmıştır. Progressif nörolojik gerileme ve makulada kiraz kırmızısı nokta görünümü tipiktir (2). Total β -hekzosaminidaz A ve B enzim aktivitelerinde azalmanın ve HEXB geninde mutasyonun gösterilmesi ile tanı doğrulanır (3). Hastalık Lübnan'da, Arjantin'in kuzeyindeki Cordoba bölgesinde yaygın olarak görülmektedir. Musevi toplumlarda taşıyıcılık oranı 1:500, hastalığın görülme sıklığının ise 1,1 milyonda bir olduğu tahmin edilmektedir (4). Burada atipik bir başlangıç gösteren, tek taraflı ve fotosensitif nöbet geçiren ve daha önce tanımlanmamış bir mutasyon saptanan Sandhoff hastalığı tanısı almış bir olgu sunulmaktadır.

2. Olgu Sunumu

14 aylık kız hasta motor-mental gelişiminde gerilik ve makulada kiraz kırmızısı nokta görünümü saptanması üzerine hastanemiz çocuk beslenme ve metabolizma ünitesine yönlendirildi. Öyküsünden hastanın spontan vajinal yol ile miyadında, 3370 g doğduğu, birinci dereceden akraba olan anne babanın tek çocuğu olduğu, baş boyun kontrolünün hiç olmadığı, anneyi tanımadığı ve sese karşı aşırı duyarlılığının olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 8400 g (<5.p), boyu 77 cm (50-75.p), baş çevresi 45,5 cm (25-50.p), boya göre vücut ağırlığı standardın %80-90'ı arasında idi. Hastanın nörolojik

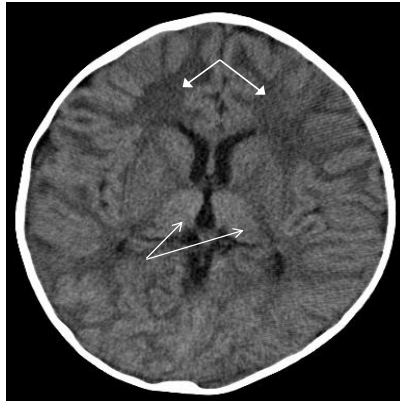
muayenesinde göz teması ve baş boyun kontrolü yoktu. Obje takibi yetersiz, sese karşı aşırı irkilmesi ve hipotonisi mevcuttu. Mental gelişimi yaşlarına göre geri idi. Hepatosplenomegali yoktu. Göz muayenesi tekrarlandı ve bilateral kiraz kırmızısı nokta görünümü saptandı (Resim 1). Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, periferik venöz kan analizi, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, BUN, kreatinin değerleri, tiroid fonksiyon testleri, amonyak, laktat, pirüvat ve idrar-kan aminoasitleri normaldi. Total β -Hekzosaminidaz A ve B 29 nmol/saat/mg protein (N: 1223±273 nmol/saat/mg protein) şeklinde enzim aktivitesi düşük olarak saptandı. Genetik çalışmasında HEXB geninde c.1341delT homozigot mutasyonu tespit edilen hastaya Sandhoff hastalığı tanısı konuldu, aileye hastalık hakkında bilgi ve genetik danışma verildi. Hastanın ilk kez 21 aylıkken sağ fokal konvülziyonları olması üzerine çekilen EEG'si ve kranial MR görüntülemesi normaldi. Topiramet ve okskarbazepin başlandı ancak antiepileptik tedavilere yanıt alınamadı. Tekrarlanan EEG'de sol hemisferde ışık uyarısı ile ortaya çıkan ve sağ tarafında klonik nöbetin eşlik ettiği epileptik aktivite (Şekil 1); kontrastsız BBT'de aksiyel kesitinde her iki talamusta hiperdansite (Türk bıyığı görünümü) ve beyaz cevherde hipodansite saptandı (Resim 1, Resim 2). Tekrarlayan akciğer infeksiyonu öyküsü olan ve ağızdan beslenemeyen hastaya gastrostomi tüpü takıldı. Dirençli nöbetlerine yönelik kullandığı ilaçlara ek olarak ketojenik diyet başlanarak nöbetleri kontrol altına alındı.



Şekil 1. Olgumuzun uyku EEG'sinde sol hemisferde ışık uyarı ile ortaya çıkan ve sağ tarafında klonik nöbetin eşlik ettiği epileptik aktivite ve kas artefaktları



Resim 1. Hastanın göz dibi incelemesinde makulada kiraz kırmızısı nokta görünümü



Resim 2. Olgumuzun kontrastsız BBT aksiyel kesitinde her iki talamusta hiperdansite (ince oklar, Türk bıyığı görünümü) ve beyaz cevherde hipodansite

3. Tartışma

Sandhoff hastalığının başlangıç yaşına göre infantil, juvenil ve erişkin olmak üzere üç tipi vardır. GM2 birikimi infantil formda daha belirgin, juvenil formda daha az, erişkin formda ise en azdır (3).

İnfantil formunda ilk 4-6 ayda normal büyüyen ve gelişen çocuklarda bu dönemden sonra yaşitlarına göre kazanılmış gelişim basamaklarında gerileme başlar. Hipotoni, hiperakuzi ve görmede azalma erken bulgularıdır. Göz dibinde makulada kiraz kırmızısı nokta görünümü tipiktir (2). Sandhoff hastalığında glikolipid ve oligosakkaritlerin visseral organlarda birikimi hepatosplenomegalieye neden olabilir (1,2). Hasta büyüdükçe körlük, sağırılık, spastisite, yutma disfonksiyonu, nöbetler ve 18 aydan sonra makrosefali gelişebilir (2). Başlangıç yaşına göre infantil formda kabul edilen hastamızın klasik olarak bilinenin aksine yenidoğan döneminden itibaren gelişim

basamakları geriydi. Hastalığın tipik bulguları olan hiperakuzi ve göz dibinde makulada kiraz kırmızısı nokta görünümü mevcuttu. İlk başvuruda baş çevresi 25-50. persentiller arasında saptanan hastanın baş çevresi ölçümleri 22 aylıktan itibaren 95.p üzerinde seyretti.

Juvenil form ise 2-10 yaşları arasında görülür; ataksi, disartri, progressif psikomotor gerileme, spastisite, nöbetler ve makulada kiraz kırmızısı nokta görünümü olabilir (5). Piramidal-ekstrapiramidal bulgular, hareket bozuklukları, psikoz, spinoserebellar disfonksiyon ise hastalığın erişkin formunda görülebilen bulgulardır (6).

Hastamızda bilateral göz dibinde makulada kiraz kırmızısı nokta görünümü saptanması nedeni ile ayırıcı tanıda; Tay-Sachs, Sandhoff hastalığı, GM1 gangliosidozis, Niemann-Pick, siyalidozis, galaktosialidozis, metakromatik

lökodistrofi gibi lipid depo hastalıklar düşünüldü. Hiperakuzi olması nedeni ile de öncelikle Tay-Sachs ve Sandhoff hastalıklarını açısından değerlendirildi. Total β -hekzosaminidaz A ve B enzim aktivitelerinde azalmanın ve HEXB geninde mutasyonun gösterilmesi ile tanı doğrulandı.

GM2 gangliosidozların özellikle infantil formunda konvulsiyon sık görülen bir bulgudur. İlk belirti ses, dokunma veya ani yanıp sönen ışıklara karşı artmış irkilme yanıtı olabilir. Nöbetler yaşamın ikinci yılından sonra daha belirgin hale gelebilir; ses veya dokunma duyusu ile ortaya çıkabilir, jelastik veya miyoklonik özellikte olabilir (7). Hastamızda sese karşı aşırı hassasiyet hayatın ilk aylarından beri mevcuttu. Fotosensitif, sağ vücut yarısında klonik kasılmalar şeklindeki nöbetler 21 aylıktan sonra görülmeye başladı.

Sandhoff hastalığında beynin bilgisayarlı tomografi (BBT) veya manyetik rezonans (MR) ile görüntülemesinde talamusun tipik görünümü ayırıcı tanıda yararlıdır (8). Olgumuzun kontrastsız BBT aksiyel kesitinde her iki talamusta hiperdansite (ince oklar, Türk bıyığı görünümü) ve beyaz cevherde hipodansite dikkati çekmiştir (kalın oklar) (Resim 2). BBT'de kalsifikasyona bağlı olduğu düşünülen, talamus ve putamen dansiteleri arasında farklılık şeklinde kendini gösteren, bilateral homojen talamik hiperdansiteler izlenebilir (8, 9). Talamus MRG'de T1 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görünümündedir; T2 ağırlıklı kesitlerde beyaz cevher tutulumu ile birlikte, talamik hipointensitelerin izlendiği de literatürde tanımlanmıştır (10). T2 ağırlıklı görüntülerde putamen hiperintens izlenebilir (8, 9, 11). Ayrıca serebral korteks belirgin olarak atrofik olmasına rağmen, yaygın olarak tutulmuş beyaz cevher nedeni ile beyin volümü artar ve atrofi bulguları maskelenebilir (11). Nörodejeneratif hastalık kuşkusu bulunan infantlarda, MRG incelemelerinde saptanan bilateral simetrik talamik intensite değişikliklerinin, GM2 gangliosidozlara ait erken bir bulgu olabileceğinin bilinmesi enzim çalışmaları gibi daha spesifik ileri

tetikler ile tanıya ulaşmak açısından faydalı olabilir.

Sandhoff hastalığında tipik elektroensefalografi (EEG) bulgusu olarak hızlı santral dikenler bildirilmiştir (12). Olgumuzun uyku EEG'sinde sol hemisferde ışık uyararla ortaya çıkan, klinik olarak sağ vücut yarısında ve kafada klonik kasılmalar şeklinde olan nöbetin de eşlik ettiği epileptik aktivite ve kas artefaktları izlendi (Şekil 1).

Yalçinkaya ve arkadaşları (12) olgumuza benzer şekilde sol tarafında hemikonvülziyon statusu ve sağ hemisferde nöbet aktivitesi olan Sandhoff hastalığı tanı bir olgu bildirmiştir. Sandhoff hastalığının yaygın tutulum göstermesine karşın bu iki olguda neden tek taraflı nöbet ve EEG bulgularının olduğu bilinmemektedir, literatürde benzer başka bir olguya rastlanmamıştır. Olgumuzda nöbetin ışık uyararla ortaya çıkmış olması, nöbetin fotosensitif özellikte olduğunu düşündürdü.

Sandhoff hastalığında HEXB geninde 40'dan fazla mutasyon gösterilmiştir (2). Hastamızdaki c.1341delT homozigot mutasyon daha önceden tanımlanmamış bir mutasyondur. Anne ve babası bu mutasyon açısından heterozigot olarak bulunmuştur. Olgumuzdaki farklı nöbet şekli nörolojik bulguların HEXB geninde yeni saptanan c.1341delT homozigot mutasyonu ile ilişkili olabilir.

Günümüzde Sandhoff hastalığının etkin bir tedavisi bulunmamakla birlikte aileye genetik danışma verilmesi ve prenatal tanı olanağının sağlanabilmesi için hastaların tanı alması ve genetik bozukluğun gösterilmesi önemlidir. Adeno virüs ilişkili gen tedavisinin (AAV) santral sinir sisteminde HEX restorasyonunu sağladığı ve Sandhoff'lu fare modellerinde yaygın olan depolanmayı normale döndürdüğü gösterilmiştir (13). Şaperon tedavisi lizozomal depo hastalıklarında son farmakolojik yaklaşımlardan biridir (14). Hastamıza da semptomatik-destekleyici tedavi; ailesine hastalık hakkında ve prenatal tanı olanağı hakkında bilgi verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sandhoff K, Andrae U, Jatzkewitz H. Deficient hexosaminidase activity in an exceptional case of Tay-Sachs disease with additional storage of kidney globoside in visceral organs. *Life Sci* 1968; 7 (6): 283-8.
2. Saudubray, Van den Berghe, Walter. Disorders of sphingolipid synthesis, sphingolipidoses, Niemann-Pick disease type C and neuronal ceroid lipofuscinoses. *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment*. 6 th edition 2016; Chapter 38: 561-2.
3. Maegawa GH, Stockley T, Tropak M et al. The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosidosis: 21 new cases and literature review of 134 previously reported. *Pediatrics* 2006; 118 (5): 1550-62.
4. Nyhan WL, Barshop BA, Al-aqeel A. Sandhoff disease/GM2 gangliosidosis/deficiency of hexosaminidase A and B/hex-B subunit deficiency. *Atlas of Inherited Metabolic Diseases*. Third edition 2012; Chapter 91: 686-93.
5. Hendriksz, C.J, P.C. Corry, J.E. Wraith, Besley, A. Cooper, and C.D. Ferrie. Juvenile Sandhoff disease-Nine New Cases and a review of the literature. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2004; 27 (2): 241-49.
6. Delnooz CC, Lefeber DJ, Langemeijer SM et al. New cases of adult-onset Sandhoff disease with a cerebellar or lower motor neuron phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81 (9): 968-72.
7. Morton LD, selected disorders associated with epilepsy. In: Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE (eds), *Pediatric Epilepsy*, 3rd ed. Demos, New York 2007, 387-399.
8. Çalışkan M, Özmen M, Beck M, Apak S. Thalamic hyperdensity-is it a diagnostic marker for Sandhoff disease? *Brain Dev* 1993; 15 (5): 387-88.
9. Gutierrez SLG, Ruiz FML, Garcia PJJ, Chabas A, Manzano BS, Gomez MG, Lopez T. Evolutive neuroradiological alterations in Sandhoff's disease. *Rev Neurol* 1996; 24: 1263-66.
10. Kumar D, Ramanathan S, Khanna M, Palaniappan Y. Bithalamic T2 hypointensity: a diagnostic clue for Sandhoff's disease. *Neurol India*. 2014; 62 (4): 481- 82.
11. Hittmair K, Wimberger D, Bernert G, Mallek R, Schindler EG. MRI in a case of Sandhoff's disease. *Neuroradiology* 1996; 38 (1): 178-80.
12. Yalçınkaya C. Kalıtsal metabolik hastalıklar ve epilepsi. İçinde: Bora İ, Yeni SN, Gürses C (ed). *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 145-152.
13. McCurdy VJ, Rockwell HE, Arthur JR, Bradbury AM, Johnson AK, Randle AN, Brunson BL, Hwang M, Gray-Edwards HL, Morrison NE, Johnson JA, Baker HJ, Cox NR, Seyfried TN, Sena-Esteves M, Martin DR. Widespread correction of central nervous system disease after intracranial gene therapy in a feline model of Sandhoff disease. *Gene Ther*. 2015 Feb; 22 (2): 181-89.
14. Chiricozzi E, Niemir N, Aureli M, Magini A, Loberto N, Prinetti A, Bassi R, Polchi A, Emiliani C, Caillaud C, Sonnino S. Chaperone therapy for GM2 gangliosidosis: effects of pyrimethamine on β -hexosaminidase activity in Sandhoff fibroblasts. *Mol Neurobiol*. 2014; 50 (1): 159-67.