

Bir GM1 Gangliosidozis Tip 2 Olgusu

A CASE OF GM1 GANGLIOSIDOSIS TYPE 2

Can FIÇICIOĞLU*, Halit ÇAM*, Ahmet AYDIN**,
Cengiz YALÇINDAĞ***, Şerare MIKLA*, Gülen DOĞUSOY****

* Uz.Dr.Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

** Prof.Dr.Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Metabolizma ve Beslenme BD Başkanı,

*** Doç.Dr.Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Pediatrik Nöroloji BD,

**** Doç.Dr.Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji ABD, İSTANBUL

ÖZET

Hayatın ilk yaşından sonra progressif mental-motor retardasyonu gelişen ve kemik iliği aspirasyonunda depo hücreleri saptanan bir GM1 gangliosidoz tip 2 olgusu sunuldu. İlk tanı olarak Gaucher hastalığı düşünüldü; fakat beta-glükosidaz aktivitesi normal olarak saptandı. Daha sonra beta-galaktosidaz aktivitesi ölçülerek düşük bulundu. Sonuç olarak metabolik hastalıkların tanısında enzim çalışmalarının önemi vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: GM1 gangliosidoz tip 2, Beta-galaktosidaz

TKlin Pediatri 1995, 4:80-82

SUMMARY

A case of Gm gangliosidosis type 2 was presented with progressive mental-motor retardation after the first year of life and storage cells in bone marrow aspiration. At first, the suspected diagnosis was Gaucher disease but beta-glucosidase activity was found in normal range. Then, beta-galactosidase enzyme activity was measured and found low. In conclusion, the importance of enzyme studies in inborn errors of metabolism was pointed out.

Key Words: GM1 gangliosidosis type 2, Beta-galactosidase

TKlin J Pediatr 1995, 4:80-82

GM1 gangliosidoz asit beta-galaktosidaz eksikliğine bağlı ve otozomal resessif geçiş gösteren nadir bir genetik bozukluk olup, Tay Sachs hastalığından sonra en sık görülen lizozomal lipid depo hastalığıdır (1,2). Türkiye'den de olgular bildirilmiştir (3). GM1 gangliosidozların 3 ayrı subtipi; 1. Enfantil (tip 1) 2. Jüvenil (tip 2) 3. Erişkin (tip 3) tanımlanmıştır (1,2).

Bu yazıda GM1 gangliosidoz tip 2 tanısı konulan 18 aylık bir erkek çocuğun klinik ve laboratuvar özellikleri tartışılmış ve ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Olgumuz 18 aylık erkek çocuk olup, aralarında 1. dereceden akrabalık olan anne-babanın 3. çocuğu İdi. Gebelik ve doğum öyküsü ile soy geçmişinde bir özellik olmayan hastanın ilk bir yıl içinde gelişmesinin normal olduğu, daha sonra giderek hareketlerinin azaldığı, yürüyemediği ve konuşamadığı öğrenildi.

Geliş Tarihi: 23.1.1995

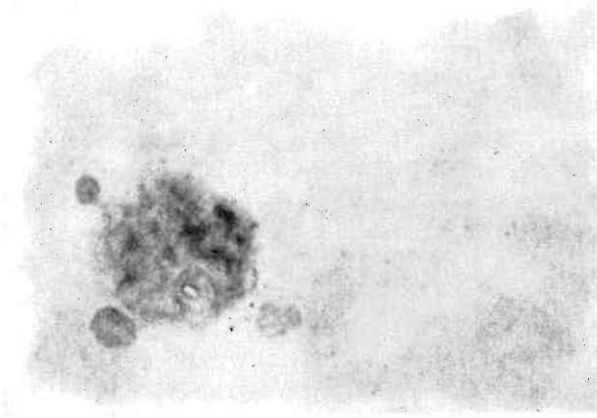
Yazışma Adresi: Dr.Can FIÇICIOĞLU
istanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları ABD, İSTANBUL

Fizik incelemede ağırlık, boy ve baş çevresi normal persantiller içinde idi. Hasta ağırlı ve sesli uyarılara yanıt vermesine karşın, çevresindekilere ilgi göstermiyordu. Başta dorsifleksiyon, alt ekstremitelerde hiper-ekstansiyon mevcuttu. Yüzde dısmorik özellikler yoktu. Karaciğer ve dalak kosta kenarını 2 cm geçiyordu. Görme normaldi ve göz incelemesinde patolojik bir bulgu saptanmadı.

Rutin kan ve idrar tetkikleri, kan biyokimyası kan ve idrar aminoasitleri normal bulundu. Periferik kan hücrelerinde patolojik bir özellik olmayıp, radyolojik incelemede lomber vertebralarda inferior gagalaşma saptandı.

Kemik iliği aspirasyonunun mikroskopik incelemesinde; sitoplazması mavi-gri boyanan ve çizgilenmeler gösteren, çekirdekleri yuvarlak ve kaba kromatinli, nükleollerine belirgin olmayan çok sayıda depo hücreleri saptandı (Şekil 1). Bu hücreler Sudan III negatif, NSE ve PAS pozitif olup, asit fosfataz aktivitesi gösteriyorlardı.

Lökositlerde yapılan enzim tayinlerinde; alfa-glükosidaz aktivitesi normal (70 nU/L [normali: 30-189]), beta-glükosidaz aktivitesi hafif düşük (4.3 nU/L [normali: 6.6-20.4]) ve beta-galaktosidaz aktivitesi ise aşırı



Sekili. Kemik iliğinde depo hücreleri (PAS+, ACP+, NSE+, X500)

düşük (4 nU/l [normali: 198-458]) bulundu. Fibroblast kültüründe alfa-nörominidaz ve beta-glükosidaz normal, beta-galaktosidaz ise düşük (34.39 (391-2379)) bulundu. Ölçümler Institute of Child Health, Great Ormond Hospital for Sick Children, Biokimya ve Genetik bölümünde yapıldı.

TARTIŞMA

Ljzozomal bir lipid depo hastalığı olan GMI gangliosidozun enfantil tipi, doğumdan hemen sonra başlayan gelişme geriliği, generalize spastisite, sensorimotor ve psikoentellektüel bozukluklar ile karakterizedir (4). Olguların birçoğunda kiraz kırmızısı maküla, fasiyal dismorfizm, hepatosplenomegali ve generalize iskelet displazisi gibi özellikler bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. GM1 gangliosidozun değişik tiplerinin özellikleri

	Enfantil (Tip I)	Geç enfantil/ Jüvenil (Tip II)	Kronik/ Erişkin (Tip III)
Başlangıç	0-6 ay	7 ay-3 yıl	3-30 yıl
Prognoz	<2 yıl	1-5 yıl	>30yıl
Merkez sinir sistemi	Generalize	Generalize	Lokalize
Merital	+++	+	+/-
Majör motor	Piramidal	Piramidal	Ekstra- piramidal
Periferik sinir sistemi	—	—	—
Kiraz kırmızısı leke	±	+/-	—
Hepatosplenomegali	+	+/-	—
Dismorfizm	+/-	+/-	—
İskelet sistemi	Generalize	Generalize	Lokalize
Depolanma			
GMI gangliosid	+++		+
Oligosakkarit	+++	++	+
Keratan sülfat	+	+	+
Gen mütasyonu	"Heterojen	R201C	151T

T Klin J Pediatr 1995, 4

GMI gangliosidoz tip 2'de klinik tablo, akut enfantil formdan farklıdır. Başlangıç daha geç, seyir daha yavaştır ve kemik bozuklukları daha hafiftir. Psikomotor gelişim hayatın ilk aylarında genellikle normaldir ve gelişim basamaklarında önemli bir gerilik yoktur. Lökomotor ataksi çoğu kez 1. yılda başlar ve genellikle ilk bulgudur. Başlangıçta internai strabismus, koordine el hareketlerinin kaybı, koreoatetoid hareketler, konuşma kaybı ve ekstremitelerde generalize ve orta derecede müsküler zayıflık vardır; bunları hızla artan mental motor retardasyon izler. Alt ve üst ekstremitelerde progressif spastisite ve zamanla deserebrasyon postürü gelişir. Prénatal tanısı mümkündür (5).

Olguların birçoğunda 1. tipte olduğu gibi kiraz kırmızısı maküla, fasiyal dismorfizm, hepatosplenomegali ve generalize iskelet displazi gibi özellikler yoktur (6). Bizim olgumuzda kiraz kırmızısı maküla ve fasiyal dismorfizm olmayıp, buna karşılık hafif bir hepatosplenomegali ve lokalize iskelet displazisi (lomber vertebralarda inferior gagalaşma) bulunmaktaydı.

GMI gangliosidoz olgularının birçoğunda, periferik lenfositlerde vakuolizasyon gözlenebilir (7). Ancak geç tiplerde bizim olgumuzda da olduğu gibi bu bulguya daha seyrek rastlanılır. Kemik iliğinde köpük hücreleri mevcuttur. Fakat bu hücrelerin sayısı Gaucher ve Nieman-Pick hastalığında olduğu kadar fazla değildir. Bizim hastamızda köpük hücrelerinin çok sayıda olması nedeniyle başlangıçta öncelikli olarak Gaucher hastalığı olarak düşünüldü. Tanıyı kesinleştirmek amacıyla yapılan enzim ölçümlerinde lökositlerde ve kültürlenmiş deri fibroblastlarında beta glükosidaz aktivitesi normal bulundu ve Gaucher hastalığı ekarte edildi. Kemik iliği preparatlarında köpük hücrelerin var olduğu diğer bir depo hastalığının da GMI gangliosidoz tip 2 olduğu göz önüne alınarak beta galaktosidaz aktivitesi ölçüldü ve eksik olduğu saptandı. Beta galaktosidaz aktivitesindeki düşüklük galaktosialidozda da bulunabildiğinden alfa nörominidaz ölçümü yapıldı ve normal sınırlarda bulundu. Böylece GMI gangliosidoz tanısı kesinleşmiş oldu ve semptomların 1 yaşından sonra başlaması nedeni ile hasta tip 2 olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak bir yaşından sonra başlayan progressif nörolojik bozukluklar nedeni ile GM1 gangliosidoz tip 2 tanısı alan 1.5 yaşındaki bu hastanın sunumu, metabolik hastalıkları tanısında enzim çalışmalarının önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ampola MG. Pediatride metabolizma bozuklukları. Çevirenler: Haktan M, Aydın A. İstanbul: Beta Yayıncılık, 1986:121-5.

2. Haktan M, Aydın A, Aydın T. Çocuklarda kalıtsal metabolizma hastalıkları, İstanbul: Çarhosan Yayınları, 1991:73-4.
3. Oran O, Demirsoy S, Oğuz A, et al. GM1 gangliosidosis type I. Norman-Landing disease. Turk J Pediatr 1980; 3-4:59-64.
4. Suzuki Y, Sakuraba H, Oshima A. Beta-galactosidase deficiency. In: Scriver RC, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Newyork: McGraw-Hill, 1995: 2785-823.
5. Booth CW, Gerbie AB, Nadler HL. Intrauterin detection of Gmi gangliosidosis, type 2. Pediatrics 1973; 52:521-4.
6. O'Brien JS, Ho MW, Veath ML, et al. Juvenil GMI gangliosidosis: Clinical, pathological chemical and enzymatic studies. Clin Genet 1972; 3:219-23.
7. Hoof C, Senesael L, Debleke MJ, et al. The Gmi gangliosidosis. Landing disease. Eur Neurol 1969; 2:225-8.