

Canavan Hastalığı

CANAVAN DISEASE

Dr.Vildan ERTEKİN* , Dr.Ayşe SELİMOĞLU**, Dr.Pınar POLAT***, Dr.Sevin ALTINKAYNAK****

* Arş.Gör., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
** Yrd.Doç., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
*** Yrd.Doç., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD,
**** Prof., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ERZURUM

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, makrosefali, hipotoni, nöromotor gelişme geriliği olan hastalarda nadir görülen lökodistrofik hastalıkların hatırlanması gerektiğini vurgulamaktır.

Olgu sunumu: Bu makalede, makrosefali ile birlikte, hipotoni ve baş kontrolü olmayan Canavan Hastalığı tanısı alan altı aylık kız hasta sunuldu. Hastanın beyin manyetik rezonans görüntülemesinde özellikle T2- ağırlıklı kesitlerde şiddetli lökodistrofiyi düşündüren beyaz cevher değişiklikleri ve manyetik rezonans (MR) spektroskopisi çalışmasında N asetil aspartik asit seviyesinde normalin yaklaşık beş katı artış tespit edilmiştir.

Sonuç: Yahudi olmayan toplumlarda çok nadir görülen otozomal resesif taşınan bu hastalığın makrosefali, hipotoni, nöromotor gelişme geriliği olan hastalarda hatırlanması gerektiği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Canavan Hastalığı, Makrosefali, Hipotoni

T Klin Pediatri 2001, 10:159-162

Summary

Purpose: The aim of this study is to emphasize the need of being kept in mind leukodystrophic diseases which are rarely seen in patients with psychomotor retardation, macrocephaly and hypotonia.

Case report: in this article, a six month - old girl with macrocephaly, hypotonia and poor head control who was diagnosed as Canavan Disease is presented. On cranial MRI, white matter changes consistent with leukodystrophy especially on T2- weighted images was detect. On MR spectroscopy the level of NAA was determined approximately five times of normal

Conclusion: We believe that, this autosomal recessive disease which is rarely seen in Non-Jewish populations should be kept in mind in infants with macrocephaly, hypotonia and psychomotor retardation.

Key Words: Canavan Disease, Macrocephaly, Hypotonia

T Klin J Pediatr 2001, 10:159-162

Canavan hastalığı (CH) otozomal resesif olarak geçen, aspartoasilaz enzimi eksikliği olarak isimlendirilen nadir görülen bir hastalıktır (1). Hastalıkta aspartoasilaz eksikliği sonucunda beyinde N Asetil Aspartik Asit (NAA) düzeyi artar. CH 'da sünger dejenerasyonun önde olduğu, beyaz cevherin etkilendiği saptanmıştır (2). CH'lı çocukların çoğu yaşamın birinci dekadında kaybedilmektedir. Şiddetli lökodistrofi bu çocuklarda makrosefali karakteristiktir (3). Bir çok

vakanın yahudi popülasyonunda etnik yayılım gösterdiği rapor edilmiştir. Yahudi popülasyonunda CH' lı vakaların %98'inde hastalıktan sorumlu iki mutasyon bulunmuştur (4). CH yahudi olmayan popülasyonda çok nadir olarak farklı mutasyonlarla görülmektedir. Tip I (Neonatal Form), Tip II (Infantil Form), Tip III (Juvenil Form) olarak tiplere ayrılır. Klinik bulgular tiplere göre değişmektedir (4).

Bu yazıda yahudi olmayan (Türk) hastada saptanan CH sunulmuş, ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Olgu Sunumu

Altı aylık kız hasta başını dik tutamama şikayeti ile getirildi. Doğumdan itibaren başını hiç dik tutamadığı, çok hareketsiz bir bebek

Geliş Tarihi: 26.04.2000

Yazışma Adresi: Dr.Vildan ERTEKİN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
ERZURUM

T Klin J Pediatr 2001, 10

159

olduğu öğrenildi. 30 yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden 40 haftalık olarak normal spontan vaginal yolla doğan bebeğin beşinci ve onuncu dakika Apgar skorları bilinmiyor idi. Hastanın doğar doğmaz ağladığı, morarmasının olmadığı ifade edildi. Prenatal öyküsünde annenin gebelik sırasında önemli bir hastalık geçirmediği, herhangi bir ilaç kullanmadığı, anne baba arasında ikinci dereceden akrabalık olduğu, birincisi dokuz yaşında kız, ikincisi beş yaşında erkek iki sağlıklı kardeşi olduğu ve ailede benzer hastalık olmadığı öğrenildi.

Fizik muayenede genel durum orta, vital bulgular stabildi. Vücut ağırlığı 7300 gr (10-25. persentil), boy 68 cm (25- 50 persentil), baş çevresi 45.7 cm (97 persentilin üzerinde) idi. Hasta halen başını tutamıyor, destekli oturamıyordu. Hipotonikti ve anlamlı gülümseme, anne ile göz kontağı kurma yoktu. Göz muayenesi ve diğer sistem bulguları normaldi.

Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, periferik kan yayması, idrar incelemesi, kan biyokimyası, idrar ve kan aminoasitleri, amonyak ve kan gazı normaldi. Radyolojik incelemelerde kafa grafisi, elektroensefalogram (EEG) normal, kranial ultrasonda (US) ventriküler yapılarda ve giruslarda belirginleşme izlendi. Manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ile değerlendirilmesi planlandı. Beyin MRG' de T2- ağırlıklı kesitlerinde, posterior fossada orta ve inferior serebellar dentat nükleuslarda derin beyaz cevherde hiperintens alanlar izlendi .Supratentoriyal kesitlerde sup-

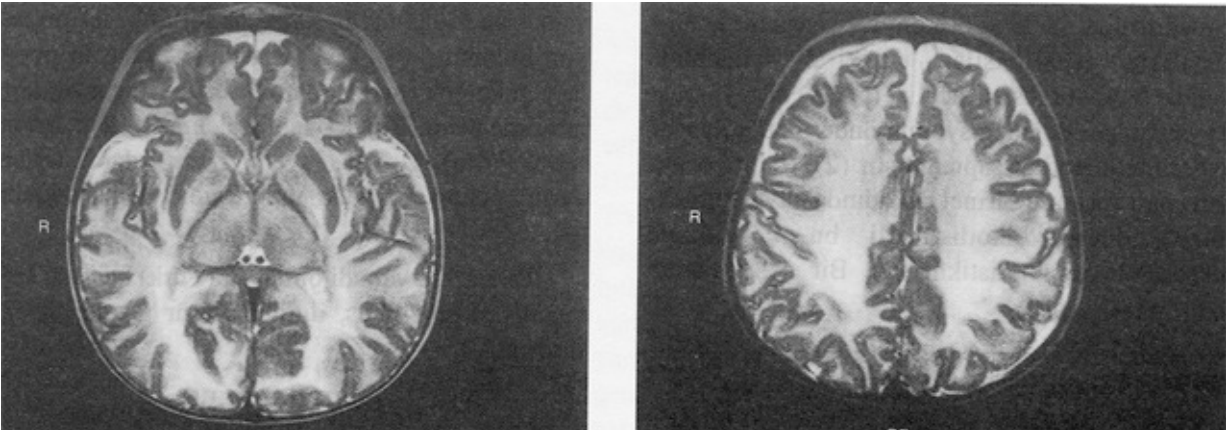
kortikal U liflerinde ve derin beyaz cevherde hiperintens demyelizan alanlar izlendi. T1- ağırlıklı kesitlerde sulkus ve giruslar hipointens özellikle belirlendi. Bazal ganglionlar bilateral normal olarak izlendi (Şekil 1a,1b, 2a, 2b). Paryetal ak madde düzeyinden alınan MR spektroskopisi kesitlerine kolin ve kreatin değerleri fizyolojik sınırlarda görülmekle beraber NAA değerleri normalin yaklaşık beş katı düzeyine ulaşmakta, şiddetli bir pik göstermekteydi. Elektromiyelografi (EMG)'de normal elektrofizyolojik bulgular elde edilmiştir. İdrarda NAA düzeyi bakılması, doku fibroblastlarında aspartoasilaz enzim aktivitesi ölçümü planlanan olguda, bu tetkiklerin Türkiye 'de çalışılmaması nedeniyle neticeye ulaşılamadı.

Fizik muayene ve radyolojik bulgularla CH tanısı alan hasta, mental motor gelişimi ve beslenme sorunları için izleme alındı.

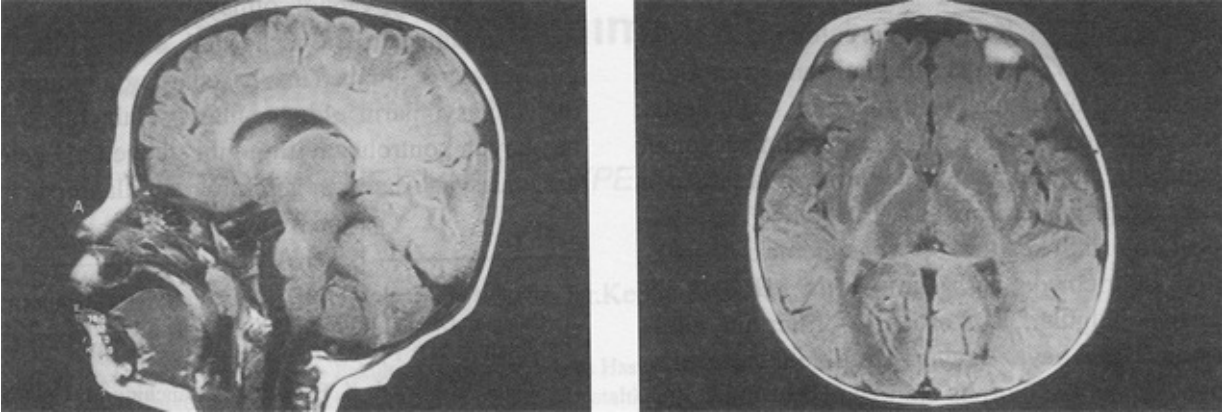
Tartışma

CH ilk defa Canavan tarafından 1931 yılında beynin ak maddesindeki sünger dejenerasyonun histolojik bulguları olarak tanımlandı (5).

CH otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu hastalıktaki temel defekt aspartoasilaz enzim eksikliğidir (2). Yalnızca beyin hücrelerinde sentezlenen ve ilk kez 1956'da memeli beyinde keşfedilen aspartoasilaz enzimi NAA'yı aspartat ve asetata hidrolize eder (4). NAA seviyesi normal insan beyinde relatif olarak yüksektir (8mmol/gm doku) (4). Bu miktar normal beyin dokusunda stabildir ve MRG çalışmalarında tamamlayıcı referans



Resim 1A-1B. T2 ağırlıklı aksiyel MRG kesitlerinde supkortikal U lifleri ve derin beyaz cevherde yaygın hiperintens demyelizan alanlar izlenmektedir.



Resim 2A-2B. T1- ağırlıklı sagittal ve aksiyal MRG kesitlerinde sulkus ve giruslarda genişleme izlenmektedir.

olarak faydalanılmaktadır. NAA'in beyin dokusundaki yüksek miktarına rağmen, beyin metabolizmasındaki rolü halen tam olarak bilinmemektedir. Aspartoasilaz enzimi eksikliği beyin dokusunda ve idrarda NAA atılımının artmasına neden olur (4). Aspartoasilaz geni 17. kromozomun kısa koluna lokalizedir. Yahudi popülasyonunda CH'lı vaka-ların %98'inde hastalıktan sorumlu olarak iki mutasyon (C693A ve A854C) moleküler çalışmalarla bulunmuştur (7).

CH ılığ yahudi olmayan popülasyonda farklı mutasyonlarla çok nadir olarak görülmektedir. CH 'lı hastalar arasında moleküler çalışmalarla sekiz yeni mutasyon bulunmuştur (8). Türk hastadaki mutasyon D114E R168C olarak tespit edilmiştir. Yine farklı bir çalışmada CH'lı bir Türk hastada farklı bir mutasyon (Y231C) bulunmuştur (3). Olgumuzda sosyoekonomik problemler nedeniyle mutasyon analizi yapılamadı.

Hastalığın üç tipi vardır. Bu tanımlamalar en-zim defektinin bulunmasından önce yapılmıştır.

Tip I: (Neonatal Form), Tip II: (İnfanıl Form), Tip III (Juvenil Form) (6). Hastalığın tanısal kriterleri tiplere göre farklılık göstermektedir. Tip I' de başlangıç doğumdan itibaren ve yaşamın ilk birkaç haftasında ölüm beklenir. . Nörolojik bulgular, hipotoni, letarji, emme, yutma ve beslenme zorluğu, irritabilite, Cheyne-Stokes solunumudur.

Tip II CH 'nın en yaygın formudur. Başlangıç

hayatın ilk birkaç ayından sonradır. Ölüm üç dört yaşlarında gözlenir. Nörolojik bulgular başlangıçta infantil hipotoni, letarji, zayıf baş ve boyun kontrolüdür. Hipotoni zamanla dekortike, deserebre postürlü spastisiteye dönüşür. Yaşamın altıncı ayında makrosefali, nöbetler, nistagmus, altıncı - onbi-rinci aylarda optik atrofi görme kaybı ortaya çıkar (1). Altı aylık olgumuzun yaşına göre baş çevresinin 97 persentilin üzerinde olduğu, halen başını dik tutamadığı, destekli oturamadığı, hipotonisite, anlamlı gülümsemediği, anne ile göz kontağı kuramadığı fizik muayene ile tespit edildi. Olgumuz bu bulgularla literatürde de belirtildiği gibi CH' nin en yaygın formu olan Tip II CH'nın klinik özelliklerini taşıyordu.

Tip III'de başlangıç beş yaşın üstündedir. Ölüm adolosan döneminde gözlenir. Nörolojik bulgular pitosis, ataksi, tremor, mental retardasyon şeklinde başlar, sonra disartri, demans, progresif serebellar sendrom, spastisite , optik atrofi, anormal retinal pigmentasyon şeklinde ilerler.

1988' den önce CH tanısı yalnızca beyin biyopsisi ile saptanabiliyordu. Işık mikroskopisinde subkortikal bölgede beyaz cevhere doğru artan sünger dejenerasyonu gözlenir. Elektromikroskopik çalışmalarda CH nin kesin tanısı aspartoasilaz enzim eksikliğinin doku fibroblastlarında gösterilmesi, beyinde ve idrarda NAA düzeyinin artmasıyla konur. MRG yöntemi ve USG, CH'nın tanısında çok önemli yol göstericiler olmakla beraber, hayatın erken döneminde normal olarak yo-

rumlanabilirler (4). Buhrer ve arkadaşları girus ve sulkuslar hemen hemen normal USG bulgusu verirken, dikkat çekici bir şekilde gri cevherde artmış ekojenite bulgusu veren CH'lı vakalar bildirmişlerdir (9). Kontraslı görüntülerde seyri daha uzun olan CH'lı hastalarda genişlemiş ventriküllerin mevcut olduğunu bildirmişlerdir. CH'lı hastaların tümünde beyin MRG'de myelinizasyonun bozulduğu, kontrol değerli çalışmalarda beyinde NAA arttığı gösterilmiştir.(4,9,10) MRG' de özellikle T2 ağırlıklı kesitler, beyaz cevherdeki değişiklikleri belirlemede hassastır. CH'da MRG'de ilk saptanan bulgular, supkortikal U liflerinin tutulmasıdır. Derin beyaz cevher, özellikle internal eks-ternal kapsül ve korpus kallozum korunur. İleri evrelerde derin beyaz cevher tutulumu da saptana-bilir. Ancak beyaz cevherde izlenen bu değişiklikleri özellikle küçük çocuklarda saptamak ve ayırıcı tanı yapmak güç olabilir. Ancak MR spektroskopisi ile N- Asetil aspartat seviyelerinin artışı tanı koydurucudur. MR spektroskopisi, moleküler yapının belirlenmesini sağlayan bir yöntemdir. MR spektroskopisinde NAA, kreatin, kolin ve laktata ait değişiklikler incelenen beyin volümünde spektral olarak saptanır. MR spektroskopisinde NAA seviyesinde artış sadece CH' da saptanır (11,12)

Ayırıcı tanıda makrosefali, Alexandır hastalığı, Tay Sach hastalığı, metakromatik lökodistrofi, glutarik asidemi ve çeşitli nörodejenaratif hastalıklarda görülür. CH haricindeki diğer lökodistrofili hastalarda NAA'nın aşırı miktarda ekskresyonu olmaz. Beynin sünger dejenerasyonu CH haricinde mitekondrial hastalıklar, metabolik hastalıklar, (nonketotik hiperglisinemi, homosistinüri) ve viral enfeksiyonlarda da görülebilir. Fakat bu sebeplerin hiç birisinde idrarda NAA düzeyinde artış, aspartoasilaz enzim aktivitesinde azalma gözlenmez.

Vakamızda infantil form CH' nın klinik bulgularına ilave olarak, MRG ile beyinde artmış NAA düzeyi, myelinizasyonun bozulduğu gösterilmiş, Türkiye' de çalışılmadığından aspartoasilaz enzim eksikliğinin doku fibroblastlarında gös-

terilmesi, idrarda NAA düzeyinin artışı saptanamamıştır.

Bu yazıda, yahudi olmayan populasyonda oldukça nadir görülen bir hastalık olan CH' nın ilgili literatür ışığında Türk hastalarda da tanımlanmış mutasyonların olduğu, makrosefali, hipotoni, baş-boyun kontrolü zayıflığı gibi şikayetlerle gelen hastalarda hatırlanması gerektiği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Gerald M, Fenichel MD. Aspartoacylase Deficiency (Canavan Disease). Clinical Pediatric Neurology USA Third Edition , 1997; 141-2.
2. Matalon R, Michals K, Sebesta D, Deanching M, Graskoff P, Casonova J. Aspartoacylase deficiency and N-Acetylaspartic aciduria in patients with Canavan Disease. Am J Med Genet 1988; 29: 463-7.
3. Rady L P, Vargas T, Tyring SK, Matolon R. Novel missence mutation (Y231C) in a Turkish patient with Canavan Disease Am J Genet 1999; 87: 273-5.
4. Matalon R, Michals K, Kaul R. Canavan Disease: From spongy degeneration to molecular analysis. J Pediatr 1995 127: 511-7.
5. Canavan MM.Schilder's encephalitis periaxialis diffusa. Arch Neurol Psychiatry, 1931; 25: 299-308.
6. Adachi M, Schneck L, Casara J, Volk BW. Spongy degeneration of the central nervous system (Van Bogart and Bertrand disease.) Human Path 1973; 4: 331-46.
7. Matalon R, Canavan Disease diagnosis and molecular analys. Genet Test,1997; 1: 21-5.
8. Kaul R, Gao PG, Matalon R Aloya M, Su Q at all. Identification and expression of eight novel mutasyons among non - jewish patients with Canavan Disease Am J Hum Genet 1996; 59:95-102.
9. Buhrer C, Bassir C, Von Moers A, Spennner J, Michael T at all. Cranial USG finding in aspartoacylase deficiency . Pediatr Radiol 1993; 23: 395-7.
10. Toft PB, Holtorff GR, Rolland MO, Pryds O, Müller - Forell W, at all. Magnetic resonance imagine in juvenile Canavan Disease Eur j Pediatr 1993; 153-2: 750-3.
11. Barker PB, Bryan RN, Kumar Aj, Naidu S. Proton NMR spectroscopy of Canavan's disease. Neuropediatrics. 1992; 23(5): 263-7.
12. Tzika AA, Ball WS Jr, Vigneron DB, Dunn RS, Kirks DR. Clinical proton MR spectroscopy of neurodegenerative disease in childhood. AJNR Am J Neuroradiol, 1993; 14(6): 1267-81.