

Geç İnfantil GM1 Gangliosidozis

Late Infantile GM1 Gangliosidosis: Case Report

Murat ÖZKALE,^a
İlknur EROL^b

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bPediyatrik Nöroloji BD,
Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve
Araştırma Merkezi,
Adana

Geliş Tarihi/Received: 02.03.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 24.06.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Murat ÖZKALE
Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve
Araştırma Merkezi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Adana,
TÜRKİYE/TURKEY
drkaramurat@gmail.com

ÖZET GM1 gangliosidozis, lizozomal bir enzim olan beta galaktosidaz eksikliği sonucu beyinde ve diğer organlarda glikozid, glikoprotein ve glikozaminoglikanların birikimi ile karakterize nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Hastalık mevcut olan enzim düzeyi, klinik bulgular ve bu bulguların ortaya çıkış yaşına göre üç tipe ayrılmaktadır. İnfantil ve geç infantal (juvenil) formu ölümcüldür. Bu yazıda, konuşamama şikâyeti ile başvuran klinik ve laboratuvar bulguları ile geç infantal (juvenil) GM1 gangliosidozis tanısı alan 2,5 yaşında bir kız hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gangliosidozis, GM1; zihinsel engelli

ABSTRACT GM1 gangliosidosis is a rare metabolic disorder due to deficiency of the lysosomal enzyme β -galactosidase, resulting in accumulation of glycoside, glycoproteins and glycosaminoglycans in the brain and visceral organs. The clinical forms are related to the residual activity of enzyme, clinical findings and age of onset. The disease is lethal in the infantile and late infantile forms. In this report we presented a 2.5 year old female patient who admitted to our hospital because of aphasia and diagnosed GM1 gangliosidosis with clinical and laboratory findings.

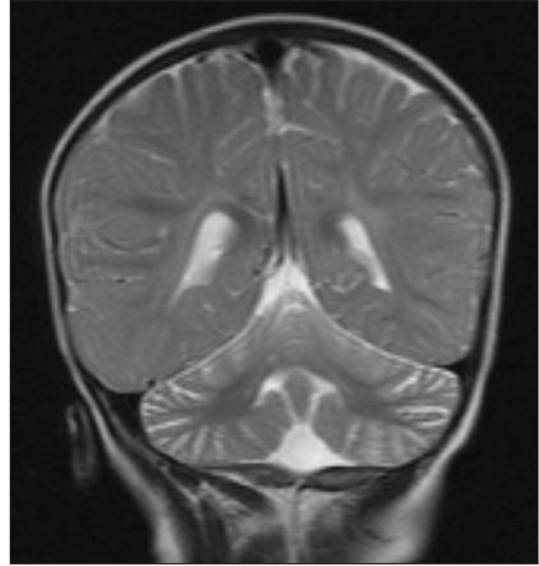
Key Words: Gangliosidosis, GM1; intellectual disability

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2014;22(1):30-3

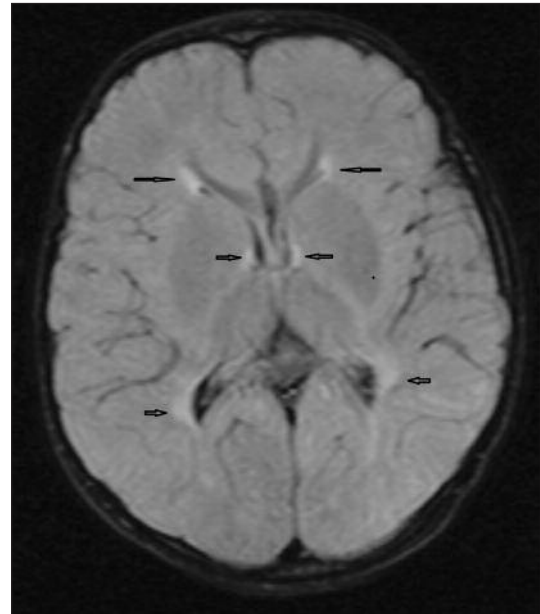
GM1 gangliosidozis; otozomal resesif kalıtım gösteren, beyinde GM1 gangliosit birikimi görülürken diğer organlarda GM1 gangliosid ile birlikte galaktozil oligosakkarid ve keratan sülfat birikimi ile karakterize nadir bir lipid depo hastalığıdır. İnsidansı 1:100 000-200 000 canlı doğum olarak bildirilmekle birlikte Brezilya, Roma, Malta Adası ve Kıbrıs gibi ülkelerde prevalansı çok daha yüksektir.¹ Hastalığın nadir görülen geç infantal formunda; geç yaşta başlayan ilerleyici nöromotor gerilik dikkat çekici olup, infantal tipte belirgin olan dismorfik yüz görünümü ve organomegali yoktur.² Bu yazıda, 1,5 yaşına kadar nöromotor gelişimi normal olan, bir yıl önce geçirdiği adenoidektomi ameliyatı sonrasında konuşması bozulan, konuşma bozukluğu geçirdiği ameliyata bağlanarak uzun süre dış merkezde takip edildikten sonra kliniğimize başvuran, geç infantal GM1 gangliosidozis tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz aylık kız hasta, konuşamama şikâyeti ile kliniğimize getirildi. Öyküsünden aralarında kuzen evliliği olan anne ve babanın ilk gebeliğinden ilk yaşayan çocuk olarak miadında vajinal yolla 4000 g olarak doğduğu; hastanın bir yıl önce adenoidktomi ameliyatı olduğu, ameliyat sonrası var olan kelime söyleme yeteneğinin kaybolduğu ve konuşamadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; ağırlık 16 kg (75-90 p), boy 90 cm (25 p), baş çevresi 50 cm (50 p) idi. Hasta çevreyle ilgisiz ve mental retardede görünümde idi. Seslenildiğinde sese doğru yönelen hastanın baş kontrolü ve obje takibi vardı. Bilateral içe strabismusu ve belirgin aksiyel hipotonisi mevcut olup desteksiz oturamıyor, yürüyemiyordu. Derin tendon refleksleri normoaktifti. Kifoz dışında diğer sistem muayeneleri normaldi. Funduskobik incelemesinde ise “cherry red” (Japon bayrağı) bulgusu dışında patolojik bulgu görülmedi. Yapılan laboratuvar incelemelerinde; tiroid fonksiyon testleri, periferik yayma incelemesi ve tam idrar tetkiki normaldi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)’sinde; T2 ve FLAİR ağırlıklı sekanslarda elde edilen serilerde belirgin serebellar atrofi, her iki kapsula interna posterior bacağında ve periventriküler derin beyaz cevherde patolojik sinyal değişikliği tespit edildi (Resim 1 ve 2). Lateral vertebra grafisinde T12 ve L1 vertebraalarda yükseklik kaybı ve bu seviyede kifoz tespit edilirken, iskelet displazisi açısından kemik taramasında anormal bir bulguya rastlanmadı. Hasta kaba motor, ince motor, dil ve kişisel sosyal testlerin tümünde başarısız oldu. Japon bayrağı görünümü ile giden lizozomal depo hastalıkları açısından gönderilen periferik kan lökositlerinin lizozomal enzim taramasında beta galaktosidaz enzim düzeyi 4 nmol/s/mgpr (normal değeri 100-400) olarak geldi. Klinik bulguları, hastanın yaşı ve laboratuvar sonuçları ile hastaya geç infantil GM1 gangliosidozis tanısı konuldu. İzlemde yürümesi bozulan ve jeneralize tonik klonik tipte nöbet geçiren hastanın elektroensefalografisi normal olup hastaya levitirasetam tedavisi başlandı. Nöbetleri kontrol altına alınan hasta ailesine genetik danışma verilerek izleme alındı.



RESİM 1: Beyin manyetik rezonans incelemesinde koronal T2 sekansa belirgin serebellar atrofi görüldü.



RESİM 2: Beyin manyetik rezonans incelemesinde aksiyel ve FLAİR ağırlıklı sekanslarda her iki kapsula interna posterior bacağında ve periventriküler derin beyaz cevherde patolojik sinyal değişikliği tespit edildi.

TARTIŞMA

GM1 gangliosidozis, beta galaktosidaz enzim eksikliği sonucu glikozid, glikoprotein ve glikozaminoglikanların beyin ve diğer visseral organlarda birikimi ile karakterize nadir görülen bir lizozomal depo hastalığıdır. Beta galaktosidaz enzimi 3. kro-

mozomda yer alan GLB1 geni tarafından kodlanmaktadır. Günümüze kadar GLB1 geni ile ilgili 102 mutasyon bildirilmiş olup, en iyi bilinenler GM1 gangliosidozis ve Morquio B hastalığıdır.²⁻⁴ GM1 gangliosidozis klinik bulgulara, bulguların ortaya çıkış yaşına ve mevcut enzim düzeyine göre üç klinik tipe ayrılmaktadır. İnfantil ve geç infantil formda enzim aktivitesi çok az ya da hiç yokken, erişkin başlangıçlı formda ölçülebilecek düzeyde enzim aktivitesi vardır.^{5,6}

Geç infantil GM1 gangliosidoziste hastalar genellikle yaşamın ilk aylarında asemptomatik olup, ilk dikkat çekici bulgusu, 1-5 yaş arasında başlayan ilerleyici nörolojik bozulma ve psikomotor gerilemedir. İlerleyen dönemlerde spastik tetrapleji gelişmekte, serebellar ve ekstrapiramidal bulgular ortaya çıkmaktadır. Strabismus, kas güçsüzlüğü, konvülsiyon, letarji ve enfeksiyonlara eğilim hastalığın diğer karakteristik bulgularıdır.^{2,7} Bir buçuk yaşına kadar nöromotor gelişimi normal olan hastamız geçirdiği adenoidektomi ameliyatı sonrasında konuşmama şikâyeti ile dış merkezde izlenmiş, takibimize girdikten sonra yürümesi bozulmuş, ardından nöbet geçirmeye başlamıştır. Hastamızda bu semptom ve bulgular geç infantil GM1 gangliosidozis tanısını desteklemektedir. Dismorfik yüz bulgularının yokluğu, organomegali ve kemik bozukluklarının olmaması, hastalığın ileri yaşta başlaması infantil GM1 gangliosidozisi Morquio B, GM2 gangliosidozis ve siyalidozisten ayırır.

Göz dibinde Japon bayrağı görünümü bulunan lizozomal hastalıklar; Nieman-Pick hastalığı, GM1 ve GM2 gangliosidozis, siyalidozis, metakromotik lökodistrofi ve Farber lipogranülo motozdur. Hastamız göz dibinde Japon bayrağı görünümünün olması nedeniyle gönderilen lizozomal enzim taramasında beta galaktosidaz enzim düzeyi düşük saptanarak geç infantil GM1 gangliosidozis tanısı aldı. Literatürde dismorfik yüz bulguları, organo-

megali ve eşlik eden iskelet displazisi nedeni ile araştırılırken tanı alan infantil GM1 gangliosidozisli hastalar bulunurken, geç infantil GM1 gangliosidozis nedeniyle bildirilen vaka sayısı azdır.

Nöroradyolojik incelemede beyin MRG'de talamusun hiperintens görünümü özellikle GM1 ve GM2 gangliosidozis için tipik olup ayırıcı tanıda önemlidir.⁸⁻¹⁰ Cheng ve ark. bildirdikleri geç infantil GM1 gangliosidozis vakasında beyin MRG'de T1 ağırlıklı görüntülerde talamusun hiperintens, T2 ağırlıklı görüntülerde talamusun hipointens ve beyaz cevher myelinizasyonunda gecikme olduğunu bildirmişlerdir. Aynı hastanın beyin tomografisinde ise talamusta hiperintens ve bazal ganglionlarda hipointens görünüm olduğunu tespit etmişlerdir.² Başka bir çalışmada talamus ve beyaz cevher normal iken globus pallidum tutulumuna dikkat çekilmiştir.³ Beyin MR bulguları hastaların tanı ve ayırıcı tanısında yol göstermektedir. Hastamızın çekilen beyin MRG incelemesinde; literatürden farklı olarak belirgin serebellar atrofi, her iki kapsula interna posterior bacağında ve periventriküler derin beyaz cevherde patolojik sinyal değişikliği tespit edildi.

Metabolik depo hastalıklarında biyokimyasal ve enzimatik incelemeler altın standart olan tanı yöntemleridir. Hastamız da, periferik kanda lizozomal enzim taramasında beta galaktosidaz enzim aktivitesi çok düşük saptanarak geç infantil GM1 gangliosidozis tanısı almıştır. Bu hastaların prenatal tanısı mümkün olup hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Vakaların büyük bölümü enfeksiyon nedeni ile 3-10 yaş arasında kaybedilir.²

Sonuç olarak, bu olgu sunumu ile dismorfik yüz bulguları ve organomegali olmadan, ileri yaşta başlayan nöromotor gelişme geriliğinin ayırıcı tanısında fundoskopik muayenenin önemine dikkat çekmek ve tanıda geç infantil GM1 gangliosidozisin düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab* 2008;94(4):391-6.
2. Chen CY, Zimmerman RA, Lee CC, Chen FH, Yuh YS, Hsiao HS. Neuroimaging findings in late infantile GM1 gangliosidosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(9):1628-30.
3. De Grandis E, Di Rocco M, Pessagno A, Veneselli E, Rossi A. MR imaging findings in 2 cases of late infantile GM1 gangliosidosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(7):1325-7.
4. Caciotti A, Garman SC, Rivera-Colón Y, Procopio E, Catarzi S, Ferri L, et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: an update on genetic alterations and clinical findings. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(7):782-90.
5. Erol İ, Alehan F. [A case of infantile GM1 gangliosidosis associated with macrosomia]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18(1):64-6.
6. Suzuki Y, Sakuraba H, Oshima A. -galactosidase deficiency (-galactosidosis):GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. In: Scriver SC, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 1995. p.2785-823.
7. Gascon GG, Ozand PT, Erwin RE. GM1 gangliosidosis type 2 in two siblings. *J Child Neurol* 1992;7 Suppl:S41-50.
8. Brismar J, Brismar G, Coates R, Gascon G, Ozand P. Increased density of the thalamus on CT scans in patients with GM2 gangliosidosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11(1):125-30.
9. Kobayashi O, Takashima S. Thalamic hyperdensity on CT in infantile GM1-gangliosidosis. *Brain Dev* 1994;16(6):472-4.
10. Erol I, Alehan F, Pourbagher MA, Canan O, Vefa Yildirim S. Neuroimaging findings in infantile GM1 gangliosidosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10(5-6):245-8.