

Makrozominin Eşlik Ettiği Bir İnfantil GM1 Gangliosidozis Olgusu

A Case of Infantile GM1 Gangliosidosis Associated with Macrosomia

Dr. İlnur EROL,^a
Dr. Füsün ALEHAN^a

^aÇocuk Nörolojisi BD
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 03.10.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 08.02.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. İlnur EROL
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nörolojisi BD, Ankara
TÜRKİYE/TURKEY
ilknur_ero1@yahoo.com

ÖZET GM1 gangliosidozis beta-galaktosidaz enzim eksikliğine bağlı, kalıtsal nadir bir nöroviseral depo hastalığıdır. Hastalığın üç klinik tipi (infantil, juvenil ve erişkin başlangıçlı) tanımlanmıştır. Başlangıç yaşı hastalardaki beta-galaktosidaz enzim aktivitesi ile ilgili olup, infantil ve juvenil başlangıçlı tiplerde enzim bulunmaz iken, erişkin başlangıçlı tipte ölçülebilir düzeydedir. İnfantil GM1 gangliosidozis de yenidoğan dönemi veya hemen sonrasında başlayan somatik ve kemik değişikliklerini, ilerleyen nörolojik bozulma ve ilk iki yaş içinde ölüm izlemektedir. İlerleyici nörolojik bozulma, psikomotor gerileme, maküladada Japon bayrağı görünümü, fasyal dismorfik bulgular, hepatosplenomegali ve iskelet displazisi hastalığın karakteristik bulgularıdır. Buna karşın, hastalarda makrozomi sadece iki yazıda bildirilmiş nadir bir bulgudur. Bu yazıda makrozomi ile giden bir infantil GM1 gangliosidozis olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: GM1 gangliosidozis; fetal makrozomi

ABSTRACT GM1 gangliosidosis is a rare, inherited, neurovisceral lysosomal storage disorder caused by a deficiency of β -galactosidase. Three clinical forms (infantile-, juvenile-, and adult-onset) of the disease are recognized. The β -galactosidase activity in affected individuals correlates with disease onset, ranging from little or no activity in the infantile- and juvenile-onset forms, to measurable activity in the adult-onset form. Patients with infantile GM1 gangliosidosis present at birth or shortly thereafter with somatic and bony changes, followed by severe neurological deterioration ultimately leading to death within the first 2 years of life. Progressive neurologic deterioration, developmental regression, cherry-red spots at the macula, facial dysmorphism, hepatosplenomegaly and skeletal dysplasia are hallmarks of the disease. However macrosomia in patients with infantile GM1 gangliosidosis have been reported in only two reports. In this report, we present a patient with infantile GM1 gangliosidosis and macrosomia.

Key Words: Gangliosidosis, GM1; fetal macrosomia

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18(1):64-6

GM1 gangliosidozis otozomal resesif geçişli, lizozomal enzim olan beta-galaktosidaz eksikliğine bağlı, beyinde GM1 gangliosit ve diğer organlarda GM1 gangliosidle birlikte galaktozil oligosakkarid ve ke-ratan sülfat yıkım ürünleri birikimiyle karakterize nadir bir metabolik hastalıktır. Hastalığın üç klinik tipi (infantil, juvenil ve erişkin başlangıçlı) mevcuttur. Başlangıç yaşı hastalardaki beta-galaktosidaz enzim aktivitesi ile ilgili olup infantil tipte aktivite hiç yok iken, juvenil tipte çok az ve erişkin tipte ölçülebilir düzeydedir. İnfantil GM1 gangliosidozis yenidoğan döneminde hepatosplenomegali, ödem, döküntü, altı aydan sonra gelişmede du-

raklama, ilerleyici psikomotor gerilik, tonik-klonik nöbet, atipik yüz görünümü, göz dibi incelemesinde Japon bayrağı görünümü, hepatosplenomegali, iskelet deformitesi, bir yaş ve üzerinde sağırılık, körlük, deserebre rijidite ile karakterizedir.¹ Makrozomi ise GM1 gangliosidozisin literatürde sadece iki yazıda bildirilmiş çok nadir bir bulgusudur.^{2,3} Bu yazıda makrozomi ile giden bir infantil GM1 gangliosidozis olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yedi aylık kız hasta, karında şişlik ve gelişme geriliği yakınması ile başvurdu. Öyküsünden aralarında ikinci derecede akrabalık olan anne ve babanın üçüncü gebeliğinden üçüncü yaşayan çocuk olarak

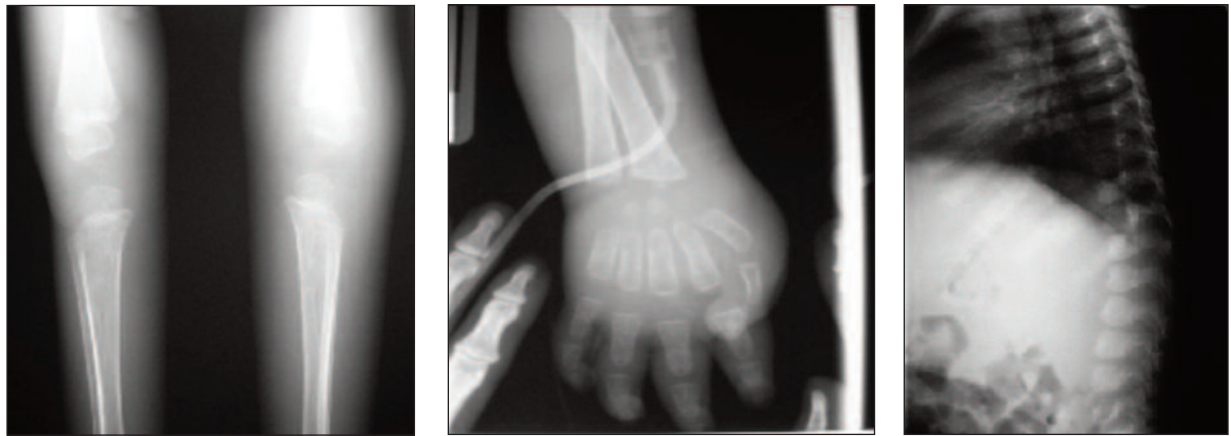


RESİM 1: Makrozomi, geniş ve basık burun kökü ve hepatosplenomegali bulguları izleniyor (resim için aileden izin alınmıştır).

4700 g (> 97 p) ağırlığında ve 56cm (> 97 p)boyunda doğduğu, iki aylıkken fark edilen karın şişliği ve mental motor gelişim geriliği nedeni ile başka bir merkezde hepatosplenomegali ve Weaver sendromu tanısı ile takip edildiği öğrenildi. Sistem incelemesinde vücut ağırlığının 10 kg, boyunun 76 cm ve baş çevresinin 45 cm olup, tüm ölçülerinin 97 persentilin üzerinde olduğu, geniş ve basık burun kökü, mikrognati, geniş alveoler ark ve hepatosplenomegali saptandı (Resim 1). Nörolojik incelemesinde çok belirgin hipotoni, canlı derin tendon refleksleri ve bilateral ekstansör plantar yanıt olduğu görüldü. Fundoskopik incelemede Japon bayrağı görünümü saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normal olan hastanın periferik yaymasında lenfositlerde vakuolizasyon ve kemik taramasında dizostosis multipleks ile uyumlu bulgular tespit edildi (Resim 2a,b,c). Tiroid fonksiyon testleri normal olan olgunun periferik kan lökositlerinin lizozomal enzim taramasında beta-galaktosidaz enzim aktivitesi 4 nmol/s/mgpr (normal değeri 50-1020) saptanarak infantil GM1 gangliosidozis tanısı konuldu. Hasta 2 yaşında aspirasyon pnömonisi nedeni ile kaybedildi.

TARTIŞMA

GM1 gangliosidozis beta-galaktosidaz enzim eksikliğine bağlı, kalıtsal nadir bir nörovisseral depo hastalığı olup, lizozomlarda GM1 gangliosid birikimi ile karakterizedir. Depolanan materyalin organ ve



RESİM 2: a, b, c: Belirgin subperiosteal kemik oluşumu, diafizlerde genişleme, demineralizasyon ve vertebralarda hipoplazi veya gagalaşma.

hücre dağılımı hastalığın klinik tipini belirler [infantil (tip 1), juvenil (tip 2), erişkin başlangıçlı (tip 3)]. İnfantil GM1 gangliosidoziste en belirgin semptom ve bulgular; göz dibi incelemesinde Japon bayrağı görünümü, fasiyal dismorfik bulgular (kaba yüz görünümü, geniş ve basık burun kökü), hepatosplenomegali ve iskelet displazisidir.¹ Olgumuzda da bu semptom ve bulgular infantil GM1 gangliosidoz tanısını desteklemektedir. İnfantil GM1 gangliosidozli olgularda beyin MRG'sinde T1 ağırlıklı görüntülerde talamusun hiperintens ve bazı beyaz cevher alanlarının hipointens ve T2 ağırlıklı görüntülerde talamusun hipointens ve bazı beyaz cevher alanlarının hiperintens olduğu bildirilmiştir.⁴ Buna karşın MRG bulgularının normal olduğunun bildirildiği çalışmalar mevcuttur.⁵ Olgumuzda da MRG bulgularının normal olduğu tespit edilmiştir. Olgumuzun periferik yaymasında görülen lenfosit içi vakuolizasyon, genişlemiş lizozomlara işaret etmekte olup, lizozomal depo hastalığı ile uyumludur.¹ Metabolik depo hastalıklarında biyokimyasal ve enzimatik incelemeler halen altın standart olan tanı yöntemleridir.⁶ Olgumuzda periferik kanda lizozomal enzim taramasında beta-galaktosidaz enzim aktivitesi çok düşük saptanarak infantil GM1 gangliosidoz tanısı kesinleştirilmiştir.

Olgunun doğduğu günden beri makrozomisi nedeni ile incelenmekte olması, bu olguda makrozominin en önemli bulgulardan biri olduğunu düşündürmektedir. Öyle ki, olgu başka bir merkezde doğum ve sonrasında belirgin makrozomiye eşlik eden fasiyal dismorfik bulgular nedeni ile Weaver sendromu tanısı ile izlenmekteydi. Weaver sendromu makrozomi, makrosefali, kemik yaşının ileri olması, kısa metafizler, hipertelorizm, el ve ayak-

larda kontraktürler ve psikomotor retardasyon ile karakterize bir hastalıktır.⁷ Olgunun hepatosplenomegalisinin Weaver Sendromu ile açıklanması mümkün değildir.

Makrozomi infantil GM1 gangliosidozisin çok nadir bir bulgusudur.^{2,3} İlk kez Goetting ve ark. makrozomi, serebral atrofi ve deride telanjiektazi bulguları olan bir GM1 gangliosidoz olgusu bildirmişlerdir.² Giugliani ve ark. ise 8 aileden 14 infantil GM1 gangliosidoz olgusunu incelemiş ve artmış düşük ve makrozominin bu hastalığın muhtemel karakteristik özelliklerinden olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar olguların 6/8'inde doğumda makrozomi olduğunu bildirmişlerdir.³ Olgumuzun soygeçmişinde artmış düşük öyküsü saptanmamış olmakla birlikte, makrozominin doğumdan beri mevcut önemli bir klinik bulgu olduğu görülmektedir.

İnfantil GM1 gangliosidoziste makrozominin GM1 gangliosid, galaktozil oligosakkarid ve keratan sülfat yıkım ürünlerinin prenatal depolanması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.³ İnfantil GM1 gangliosidoziste intrauterin makrozomiye yatkınlık olduğu bildirilmiştir.³ Olgunun prenatal izlemleri olmamakla birlikte, doğum boy ve kilosunun 97 persentilin üzerinde olması intrauterin makrozominin mevcut olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, bu olgu sunumu makrozominin infantil GM1 gangliosidozise eşlik edebileceğinin bildirildiği üçüncü yazı olup, makrozominin infantil GM1 gangliosidozisin nadir bulgularından biri olabileceğine dikkat çekmek ve infantil GM1 gangliosidozisin makrozomi ayırıcı tanısında da düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Suzuki Y, Sakuraba H, Oshima A. β -galactosidase deficiency (β -galactosidosis): GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 7th ed.* New York: McGraw Hill; 1995. p.2785-823.
2. Goetting MG, Dasouki MJ. Cerebral atrophy, macrosomia, and cutaneous telangiectasia in GM1 gangliosidosis. *J Pediatr* 1985;107:644-5.
3. Giugliani R, Dutra JC, Pereira ML, Rotta N, Drachler Mde L, Ohlweiller L, et al. GM1 gangliosidosis: Clinical and laboratory findings in eight families. *Hum Genet* 1985; 70(4):347-54.
4. Erol I, Alehan F, Pourbagher MA, Canan O, Yildirim VS. Neuroimaging findings in infantile GM1 gangliosidosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10:245-8.
5. Yüksel D, Öksüz Ş, Şenbil N. Yaygın Mongol lekelerinin eşlik ettiği GM1 gangliosidoz türü: Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:189-92.
6. Ozkara HA, Topcu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev* 2004;26:363-6.
7. Proud VK, Braddock SR, Cook L, Weaver DD. Weaver syndrome: Autosomal dominant inheritance of the disorder *Am J Med Genet* 1998;79:305-10.