

Makrosefali ayırıcı tanısında Canavan hastalığı: Olgu sunumu

Canavan disease in the differential diagnosis of macrocephaly: Case report

Erhan BAYRAM¹, Yasemin TOPCU¹, Pakize KARAKAYA¹, Uluç YIŞ¹, Handan ÇAKMAKÇI²,
Semra HIZ KURUL¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Canavan hastalığı, genetik mutasyonlar sonucunda aspartoasilaz enziminin yetersiz fonksiyon göstermesine bağlı olarak gelişen otozomal resesif bir hastalıktır. En sık olarak Askenazi yahudilerinde görülmektedir. Makrosefali, hipotoni, gelişme geriliği, nöbetler, optik atrofi ve distoni gibi klinik bulgular eşlik edebilmektedir. Psikomotor gelişme geriliği, hipotoni ve makrosefalisi olan, yapılan tetkikleri sonucunda Canavan hastalığı tanısı alan beş aylık erkek olgu, erken çocukluk çağında makrosefali ayırıcı tanısında nörodejeneratif hastalıkların da düşünülmesi gerektiğini vurgulamak için sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Canavan hastalığı, makrosefali, gelişme geriliği

ABSTRACT

Canavan disease, is an autosomal recessive disorder caused by decreased function of the enzyme aspartoacylase due to genetic mutations. The highest prevalence is among Ashkenazi jewish. The clinical symptoms include macrocephaly, hypotonia, developmental delay, seizures, optic atrophy and dystonia. A patient with psychomotor developmental delay, hypotonia and macrocephaly, who was diagnosed as Canavan disease after the investigations is presented to highlight the neurodegenerative diseases in the differential diagnosis of early childhood macrocephaly.

Key words: Canavan disease, macrocephaly, developmental delay

Alındığı tarih: 15.05.2012

Kabul tarihi: 22.06.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Erhan Bayram, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, 35340-Narlıdere-İzmir

e-mail: dr.erhanbayram@yahoo.com

GİRİŞ

Canavan hastalığı, aspartoasilaz enzim eksikliği sonucu gelişen, progresif lökodistrofi ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır ⁽¹⁾. ASPA geninde, Canavan hastalığına neden olan elliden fazla tanımlanmış mutasyon bulunmaktadır ⁽²⁾. Aspartoasilaz enzimi, N-asetil-aspartik asitin, aspartik asit ve asetik asite hidrolizinden sorumlu olan ve en çok da beyindeki oligodentrositlerin sitozollerinde ekspres edilen bir enzimdir ⁽³⁾. Enzimin eksikliği

sonucunda santral sinir sisteminde artan N-asetil-aspartik asit, miyelin sentezini azaltmakta ve beyin prekürsör hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır ⁽⁴⁾. Yahudi olmayan toplumlarda 1/200.000-400.000 sıklıkta görülmektedir. Olgular genellikle, 2-4. aylarda makrosefali, baş kontrolünün zayıf olması, nöbetler, hipotoni/hipertonsite, gelişme geriliği ve optik atrofi bulguları ile başvururlardır. Tanı alan hastalar, santral sinir sisteminin progresif, spongiosöz atrofisine ve gelişen infeksiyonlara bağlı olarak genellikle 5-10 yaşları arasında kaybedilmektedirler ⁽⁵⁾. Şu ana

kadar kanıtlanmış bir tedavisi bulunmamakla birlikte, amniyon sıvısında N-asetil-aspartik asit düzeyinin tayini ile prenatal tanı konulabilmektedir ⁽⁶⁾. Bu makalede, Canavan hastalığı tanısı alan bir olgu, ender görülmesi ve makrosefali ayırıcı tanısında Canavan hastalığının da göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamak açısından sunulmuştur.

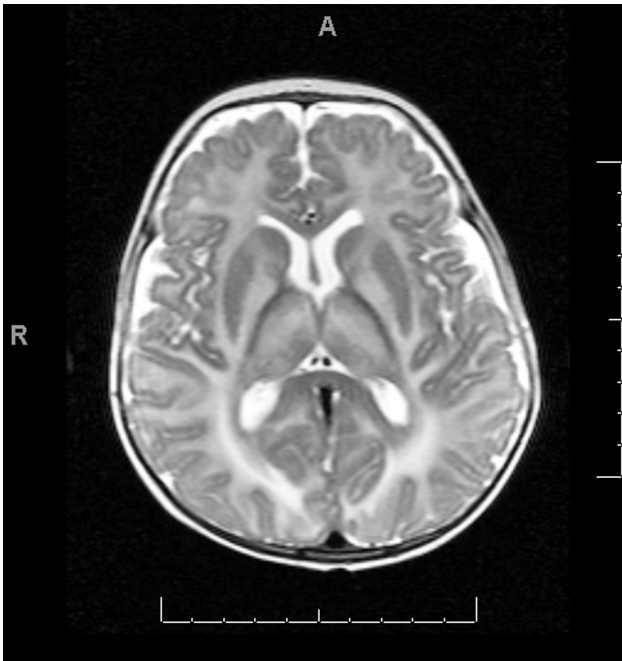
OLGU SUNUMU

Aralarında ikinci derece akrabalık bulunan anne-babadan, sorunsuz bir gebeliği takiben, sezaryen ile, miadında, 3800 g olarak doğan olgu başını tutamama ve gelişme geriliği yakınmaları ile hastanemize başvurdu. Olgunun fizik muayenesinde; kilosu 7,5 kg (0.52 SDS), boyu 63 cm (-0.49 SDS) ve baş çevresi 47 cm (3.32 SDS) olarak saptandı. Ön fontaneli 2x1.5 cm normal bombelikteydi. Başını tutamayan olgunun ışık ve obje takibi de yoktu. Derin tendon refleksleri canlı olarak alınan olgunun, alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere dört yanlı spastisitesi mevcuttu. Yapılan tetkiklerinde; hemogram, kan şekeri, elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan gazı, amonyak, laktik asit, pirüvik asit,

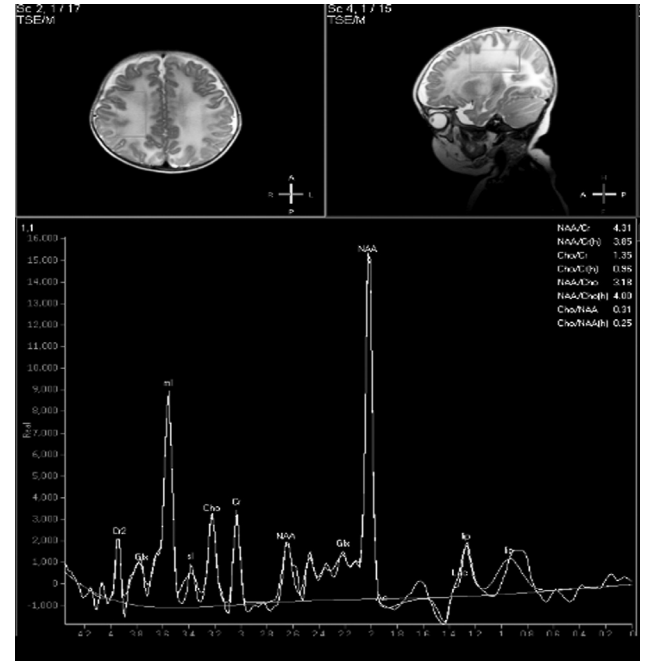
tandem mass, plazma ve idrar amino asit değerleri normal sınırlardaydı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG); talamus, beyin sapı ve diffüz olarak bütün serebral beyaz cevherde T2 sinyali artmış olarak tespit edildi (Resim 1). MR-spektroskopisinde; N-asetil aspartik asit/ kreatin pikinde belirgin derecede artış saptandı (Resim 2). Tanıyı doğrulamak açısından gönderilen idrar organik asit analizinde, N-asetil aspartik asit atılımının masif olarak arttığı tespit edildi. Olgunun bir yıllık izleminde epileptik nöbetlerinin gözlenmesi ve çekilen elektroensefalografisinde zemin ritmi düşük amplitüdü ve sağ hemisfer temporo-parietal bölgesinde belirgin epileptiform aktivite saptanması nedeniyle fenobarbital tedavisi başlandı. Beslenme güçlüğü bulunan ve yutma disfonksiyonu tespit edilen olguya perkütan gastroenterostomi aracılığıyla beslenme desteği sağlandı.

TARTIŞMA

Çocukluk çağında makrosefali saptanan olgular; edinsel (intrauterin infeksiyon, travma, hidrosefali), genetik (Sotos sendromu, iskelet displazileri,



Resim 1. T2 aksiyel kesitlerde serebral beyaz cevherde diffüz T2 sinyal artışı



Resim 2. MR-spektroskopide N-asetil aspartik asit piki.

Silver Russel sendromu) ya da metabolik (Canavan hastalığı, Glutarik asidüri, megalensefalik lökodistrofi, Alexander hastalığı) hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Nörodejeneratif hastalıklar içerisinde sayılabilecek; lizozomal hastalıklar, peroksizomal hastalıklar, mitokondriyel hastalıklar ya da aminoasit ve organik asit metabolizma defektlerinde santral sinir sistemi tutulumu bulguları görülebilmektedir (7). İntrauterin dönemi de içeren detaylı bir öykü, klinik ve laboratuvar bulgular, özellikle de radyolojik incelemelerde santral sinir sistemi bulgularının özelliği, dağılımı ve progresyonu tanıda önemli yer tutmaktadır. Canavan hastalığında diffüz beyaz cevher tutulumuna ilave olarak MR-spektroskopide artmış N-asetil aspartik asit pikinin saptanması, hastalığın progresyonu ile birlikte spongiform serebral atrofinin varlığı ve psikomotor etkilenmenin erken ve hızlı ilerleyici özellikte olması önemlidir. Van Der Knaap hastalığında (megalensefalik lökodistrofi) ise yine diffüz beyaz cevher tutulumu, hastalık için tipik temporal bölgelerde subkortikal kistlerin varlığı ancak MR-spektroskopi bulgularının normal olması ve hastalığın yavaş seyri tanıda önemlidir. Makrosefali ve psikomotor gelişme geriliği ayırıcı tanısında önemli bir diğer hastalık da, Alexander hastalığıdır. Gri cevher, beyin sapı ve servikal-spinal kordların tutulduğu, hipointens T2 sinyallerin görüldüğü ve özellikle frontalden başlayan ciddi serebral atrofinin varlığı hastalığın tanısına önemli katkılar sağlamaktadır (8). Glutarik asidüri hastalığında ise, idrar organik asit ya da tandem mass analizinde glutarik asit, 3-hidroksi glutarik asit, glutakonik asit ya da glutaril karnitin düzeylerinin artışının saptanmasına ilave olarak, yaygın beyaz cevher tutulumu, bazal ganglionlarda sinyal değişiklikleri ve özellikle frontal ve temporal bölgelerde atrofinin varlığı tanısaldır (9,10).

Canavan hastalığı, N-asetil aspartik asidin santral sinir sisteminde birikiminin neden olduğu ciddi, ilerleyici ve dejeneratif bir hastalıktır (11). Erken başlangıçlı klinik bulgular ve tipik radyolojik bulgulara ilave olarak idrar organik asit analizinde N-asetil aspartik asit artışının gösterilmesi tanıya yardımcıdır.

Yahudi toplumu dışında saptanan olgularda, genetik mutasyonlar oldukça farklılık göstermektedir (12,13). Şu ana kadar tanımlanan genetik mutasyonlarda genotip-fenotip korelasyonu oldukça düşüktür (1). Canavan hastalığı için etkinliği kanıtlanmış, destek tedavisi dışında bir tedavi modeli bulunmamaktadır. Hastamızın fizik muayenesinde makrosefali ve psikomotor gelişme geriliğinin bulunması, anne ve babasının 2. dereceden akraba olması, beyin MRG ve MR-spektroskopisinde tipik bulguların saptanmasına ilave olarak idrar organik asit analizinde N-asetil aspartik asidin belirgin olarak artmış atılımı Canavan hastalığı tanısını koydurmuştur.

Sonuç olarak, makrosefali, psikomotor gelişme geriliği ve akrabalık öyküsü bulunan olgularda, tipik MRG bulgularının varlığında MR-spektroskopi, kan ve idrarda yapılan metabolik tarama tetkikleri altta yatan hastalıkların tanısında oldukça yardımcıdır. Makrosefali ve akrabalık öyküsü bulunan olgularda nörometabolik hastalıklar kesinlikle düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Schober H, Luetsch J, Hoeliner I, Kalb S, Simma B. Canavan disease: a novel mutation. *Pediatr Neurol* 2011;45(4):256-8. PMID:21907889
2. Hershfield JR, Pattabiraman N, Madhavarao CN, Namboodiri MA. Mutational analysis of aspartoacylase: implications for Canavan disease. *Brain Res* 2007;1148:1-14. PMID:17391648 PMCID:1933483
3. Zhang H, Liu X, Gu X. Two novel missense mutations in the aspartoacylase gene in a Chinese patient with congenital Canavan disease. *Brain Dev* 2010;32(10):879-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2010.01.001> PMID:20129749
4. Namboodiri AM, Peethambaran A, Mathew R, Sambhu PA, Hershfield J, Moffett JR. Canavan disease and the role of N-acetylaspartate in myelin synthesis. *Mol Cell Endocrinol* 2006;252(1-2):216-23. PMID:16647192
5. Kumar S, Mattan NS, de Vellis J. Canavan disease: a white matter disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006; 12(2):157-65. <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.20108> PMID:16807907
6. Al-Dirbashi OY, Kurdi W, Imtiaz F, Ahmad AM, Al-Sayed M, Tulbah M, et al. Reliable prenatal diagnosis of Canavan disease by measuring N-acetylaspartate in amniotic fluid using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Prenat Diagn* 2009;29(5):477-80.
7. Van der Knaap MS. Magnetic resonance in childhood white-

- matter disorders. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(10):705-12.
<http://dx.doi.org/10.1017/S001216220100127X>
PMid:11665829
8. Labauge P. Magnetic resonance findings in leucodystrophies and MS. *Int MS J* 2009;16(2):47-56.
PMid:19671368
 9. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(3):677-94.
 10. Neumaier-Probst E, Harting I, Seitz A, Ding C, Kolker S. Neuroradiological findings in glutaric aciduria type I (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency). *J Inherit Metab Dis* 2004;27(6):869-76.
PMid:15505394
 11. Janson CG, McPhee SW, Francis J, Shera D, Assadi M, Freese A, et al. Natural history of Canavan disease revealed by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) and diffusion-weighted MRI. *Neuropediatrics* 2006;37(4):209-21.
 12. Elpeleg ON, Anikster Y, Barash V, Branski D, Shaag A. The frequency of the C854 mutation in the aspartoacylase gene in Ashkenazi Jews in Israel. *Am J Hum Genet* 1994;55(2):287-8.
PMid:8037206 PMCID:1918378
 13. Ertecin V, Selimoğlu A, Polat P, Altınkaynak S. Türkiye Klinikleri *J Pediatr* 2001;10:159-62.