

## GM2 Gangliosidoz (\*)

Suar ÇAKI (\*\*), Özlem BAŞOĞLU ÖNER (\*\*\*), Banu BAL (\*\*\*), Müferet ERGÜVEN (\*\*\*\*)

### SUMMARY

#### GM2 Gangliosidosis

*GM2 gangliosidosis are neurodegenerative disorders, characterized with hexosaminidase or GM2 activator protein deficiency. All are transmitted by autosomal recessive inheritance. Hexosaminidase activity measurement is necessary for the diagnosis. A five-year old girl is referred to our clinic with hypotonia, neuromotor retardation, coarse facial feature and hepatosplenomegaly. Her parents are relatives and with these features storage disease is thought. Hexosaminidase deficiency is found with blood leukocyte enzyme analyse and GM2 gangliosidosis diagnosis is made. Gangliosidoses are rare diseases. Relative marriages are common in our country. With this case report we want to pay attention to the patients with neuromotor retardation and hepatosplenomegaly, gangliosidosis must be thought in the differential diagnosis. Because there isn't any effective therapy, prenatal diagnosis is essential for the disease.*

**Key words:** GM2 gangliosidosis, hexosaminidase, Sandhoff

**Anahtar kelimeler:** GM2 gangliosidoz, heksosaminidaz, Sandhoff

GM2 gangliosidozlar, GM2 gangliosidlerin ve bunlarla ilişkili glikosfingolipidlerin lizozomal depolanmasına bağlı gelişen, serbral dejenerasyona neden olan otozomal resesif geçişli hastalıklardır. Beta heksosaminidaz enziminin veya GM2 aktivatör proteininin eksikliği sonucunda oluşurlar. Heksozaminidaz enziminin A ve B olmak üzere iki tip izoenzimi vardır. A izoenziminin eksikliğinde Tay Sachs, A ve B izoenzimlerinin eksikliğinde Sandhoff hastalığı ortaya çıkar. Prenatal tanı imkanı olan bu hastalık grubunun tedavisi yoktur.

### OLGU

5 aylık kız hasta kliniğimize 3 gündür devam etmekte olan ateş, öksürük, nefes almada güçlük şikayetleri ile başvurdu. Öyküsünden hastanın doğumundan itibaren aktivitesinin az

olduğu, baş kontrolünün ve göz kontağının olmadığı öğrenildi. Anne-baba arasında ikinci derece akraba evliliği vardı. Fizik muayenede; boy 65 cm (10-25 p), ağırlık 5200 g (<3 p), baş çevresi 41 cm (<3 p), ateş 39.2°C (R), KTA 180/dak/R, TA 80/55 mmHg, SS 60/dk, suuru açık, dispneikti. Hastada hipotonisite, kaba yüz görünümü, bilateral ekspiryum uzunluğu ve krepitasyon, 4 cm hepatomegali, 3 cm splenomegali mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde; BK 4180/mm<sup>3</sup>, Hb 8.1 g/dl, trombosit 191.000/mm<sup>3</sup> ve akut faz reaktanları yüksekti. Biyokimyasal değerleri normal sınırlardaydı. Akciğer grafisi bronşiolit ve bronkopnömoni ile uyumlu. Telegrafide kardiomegali saptanması üzerine yapılan ekokardiografide mitral valv prolapsusu ve hafif mitral yetersizlik bulundu. Büyüme, gelişme geriliği ve hepatosplenomegali ayırıcı tanısı için istenen viral belirteçler negatifti ve idrarda ve kanda yapılan selektif metabolik taramada özellik saptanmadı. Göz dibi incelemesi normaldi. Mukopolisakkaridoz da olabileceği düşünülen hastanın idrar glukozaminoglikan düzeyi istendi ve normal sınırlarda bulundu. Kemik iliği aspirasyonunda patoloji saptanmadı. Kranial MRG'de bazal ganglionlarda perivasküler mesafede genişleme saptandı. Muayene ve laboratuvar bulgularıyla depo hastalığı düşünülen hastanın karaciğer biyopsi materyali lipid depo hastalığı ile uyumlu idi. Kan lökosit enzim analizi sonucunda heksozaminidaz eksikliği saptanarak hastaya GM2 gangliosidoz tanısı konuldu.

### TARTIŞMA

GM2 gangliosidozlar, beta heksozaminidaz enziminin veya GM2 aktivatör proteininin eksikliği sonucunda oluşan, otozomal resesif geçişli, nörodejeneratif hastalıklardır. Heksozaminidaz enziminin A ve B olmak üzere iki tip izoenzimi vardır. A izoenziminin eksikliğinde Tay Sachs, A ve B izoenzimlerinin eksikliğinde Sandhoff hastalığı ortaya çıkar. Her ikisinde de klasik, geç infantil, erişkin klinik formları belirlenmiştir (1-3). 1983 yılında Conzelmann tarafından rezidüel heksozaminidaz A enzim aktivitesi ile klinik arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Enzim aktivitesi % 0.1 ile klasik tip, % 0.5 ile geç infantil tip, % 2-4 ile erişkin tip Tay Sach hastalığı ortaya çıkarken, % 11-20 ile sağlıklı bireylerde düşük enzim düzeyi gözlenir (4).

7. Uluslararası Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresinde (11-14 Haziran 2003) poster olarak sunulmuştur\*; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uz. Dr.\*\*; Asist. Dr.\*\*\*; Klinik Şefi Dr.\*\*\*\*

Tay Sachs hastalığı sıklıkla Avrupalı Yahudilerde görülürken; klinik olarak benzerlik gösteren Sandhoff hastalığı her etnik grupta benzer sıklıkta görülür. Heksozaminidaz A izoenziminin eksikliği izole nöronal glikosfingolipid depolanmasına yol açarken; A ve B izoenzimlerinin beraber eksikliği eşlik eden viseral tutulumu neden olur. GM2 gangliosidoz patogeneğinde sfingolipid depolanmasına bağlı nöronal disfonksiyon ve nöron kaybı yer almaktadır. Astrosit ve mikroglial hücrelerden artan genetik aktivite ile proinflatuvar sitokinlerin (IL1, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , nitrotirosin, osteopontin, proteinaz, galektin, osteonektin, PG D2) salınımıyla apoptoz ve nöron kaybı oluşur. Nöronal dokunun yerini gliosis alır<sup>(5)</sup>.

Klinik olarak ilk üç-dört ay normal gelişen çocukta, altıncı aydan itibaren sesle aşırı irkilme, hipotoni, kas güçsüzlüğü, çevreye ilgide azalma ve yaklaşık bir yıllık hızlı ve progresif mental motor bozulmayla sağırılık, körlük, hipertensiyon, yutma disfonksiyonu, konvülsiyon, serebral gliosisle bağlı makrosefali ortaya çıkar. Gri-beyaz görünümü retinal fovea santraliste lipid yüklü ganglionlara bağlı olarak kiraz kırmızısı lekenin meydana gelmesi tipik fundoskopik bulgudur. Sandhoff hastalığında nörolojik bulgulara eşlik eden hepatosplenomegali, iskelet tutulumu, pulmoner infiltrasyon mevcuttur. Geç infantil tip (2-6 yaşlarında) ve erişkin tipi formları kaslarda erime, kas güçsüzlüğü, fasikülasyon, disartri, serebellar ataksi, entellektüel fonksiyonda bozulma ile ortaya çıkar. Tanı, klinik olarak şüphe edilen olgularda heksozaminidaz enzim aktivitesinin ölçülmesi ile konur<sup>(1-3)</sup>.

Taşıyıcıların genetik mutasyonlarının tesbitiyle, korion villuslarında ve amniyositlerden enzimatik analiz ile prenatal tanı yapılabilmektedir<sup>(1)</sup>.

Hayvan modelleri üzerinde tedaviye yönelik birçok çalışma yürütülmesine rağmen günümüzde etkin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır.

Anne ve babası arasında akraba evliliği olan hipotonik 5 aylık kız hastamız, göz kontağı kurmuyor ve başını tutamıyordu. Bu nörolojik bulguların yanısıra hepatosplenomegalisi ve kardiyomegalisi mevcuttu. Nörodejeneratif doğumsal metabolik hastalıkların ayırıcı tanısı sonucunda lökosit enzim analizinde heksozaminidaz eksikliği saptanarak hastaya GM2 gangliosidoz tanısı konuldu. Nörolojik tutulumun yanı sıra organomegalinin olması ile Sandhoff hastalığı düşünüldü. Beslenme-Metabolizma ve Süt çocuğu polikliniklerinden takibe alınan hasta tekrarlayan akciğer infeksiyonları nedeniyle 11 aylık iken kaybedildi.

Büyüme gelişme geriliği, nörolojik disfonksiyonu, hepatosplenomegalisi, akraba evliliği öyküsü olan hastalarda otozomal resesif geçişli depo hastalıkları akla gelmeli ve etkili tedavisi olmayan bu hastalıklar için genetik danışma ve prenatal tanı yöntemleri kullanılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Neyzi O, Ertğrul T: Pediatri. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 723-724, 2002.
2. Blau N, Duran M, Blaskovics ME: Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. Chapman & Hall Medical, London, 1996.
3. Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB: Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunder Company, Philadelphia, 400, 2000.
4. Conzelmann F, Kytzia HS, Navon R et al: Ganglioside GM2 N-acetyl-beta-D galactosaminidase activity in cultured fibroblast of late-infantile and adult GM2 gangliosidosis patients and of healthy probands with low hexoaminidase level. Am J Hum Genet 35(5):900-13, 1983.
5. Myerowits A, Lawson D et al: Molecular pathophysiology in Tay Sachs and Sandhoff disease as revealed by gene expression profiling. Hum Mol. Genet 11(11):1343-50, 2002.