

Yaygın mongol lekelerinin eşlik ettiği GM1 gangliosidosis türü: Bir vaka takdimi

Deniz Yüksel¹, Şebnem Öksüz², Nesrin Şenbil³

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Pedatri Uzmanı, ²Pedatri Asistanı, ³Pediatric Nöroloji Uzmanı

SUMMARY: Yüksel D, Öksüz Ş, Şenbil N. (Department of Pediatrics, Dr. Sami Ulus Children's Hospital, Ankara, Turkey). Extensive mongolian spots associated with GM1 gangliosidosis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 189-192.

Generalized gangliosidosis, or GM1 gangliosidosis, is associated with the lysosomal storage of the monosialoganglioside GM1. This disorder results from a deficiency of the enzyme β -galactosidase. In the infantile form, dysmorphic facial features, hypotonia, feeding difficulties, hepatosplenomegaly, bone deformities, and macular cherry red spots may be present. Ultimately patients with infantile GM1 gangliosidosis develop spasticity. Seizures can occur in the later stage of disease. Mongolian spots are birth marks with irregular shapes. The sacral area is the classic site of involvement and spots usually disappear in a few years. Extensive Mongolian spots involve large areas over the entire posterior and anterior aspects of the extremities and trunk. This condition is associated with inborn errors of metabolism such as mucopolysaccharidosis and GM1 gangliosidosis. We present an infant with extensive Mongolian spots in association with GM1 gangliosidosis.

Key words: GM1 gangliosidosis, extensive Mongolian spots, hypotonic infant.

ÖZET: Jeneralize gangliosidosis veya GM1 gangliosidosis, monosialogangliosid GM1'in lizozomal depolanması ile ilişkilidir. Bu bozukluk β -galaktosidaz enziminin eksikliği sonucunda oluşur. İnfantil şeklinde dismorfik yüz özellikleri, hipotoni, beslenme zorlukları, hepatosplenomegali, kemik deformiteleri, makulada kiraz kırmızısı lekeler olabilir. İlerleyen dönemlerde infantil GM1 gangliosidosisli hastalarda spastisite gelişebilir. Nöbetler hastalığın ileri evrelerinde oluşabilir. Mongol lekesi düzensiz şekilli doğumsal bir ışılettir. Klasik olarak sakral bölgede yer alır ve birkaç yılda kaybolur. Yaygın Mongol lekesi gövde ve ekstremitelerin ön ve arka yüzünde geniş bir alanı tutar. Bu durum mukopolisakkaridozlar ve GM1 gangliosidozis gibi doğuştan metabolizma bozuklukları ile birliktelik gösterebilir. Bu makalede yaygın Mongol lekesi ile birliktelik gösteren GM1 gangliosidosisli bir bebek sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: GM1 gangliosidosis, yaygın mongol lekeleri, hipotonik infant.

İnfantil GM1 gangliosidozis beta-galaktozidaz enziminin eksikliği sonucunda ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtım gösteren, lipid depo hastalığıdır. Enzimin geni kromozom 3p21 bölgesinde belirlenmiştir. Hastalığın belirti ve bulguları yenidoğan döneminde başlamakla birlikte tipik olarak 6-18 ay arasında ortaya çıkmaktadır. Psikomotor gelişme geriliği, hipotoni, hepatosplenomegali, ödem, kaba yüz görünümü, iskelet deformiteleri ve makulada kiraz kırmızısı leke varlığı tanıyı düşündüren

klirik bulgulardır. İlerleyen dönemlerde hipotoni spastisiteye dönüşür ve klinik tabloya konvülsiyonlar eklenir. Prognozu kötü olup, erken çocukluk çağında ölümle sonuçlanır¹. Bu hastalıkta nedeni tam olarak bilinmese de vücutta yaygın kalıcı Mongol lekelerinin izlendiği bildirilmiştir²⁻⁶. Burada sunulan gelişme geriliği nedeniyle getirilen, sırtında yaygın mongol lekeleri bulunan beş aylık erkek hastaya, klinik ve laboratuvar bulguları ile GM1 gangliosidozis tanısı konulmuştur.

Vaka Takdimi

Beş aylık erkek hasta başını tutamama ve hareketlerinin az olması nedeniyle getirildi. Yirmi yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, zamanında doğan hastanın; doğum öncesi ve doğumu ile ilgili bir özellik belirlenmedi. Anne-baba arasında birinci dereceden akrabalık vardı. Doğduğunda sadece kalça bölgesinde görülen mavi/mor renkli lekelerin zaman içerisinde vücudunun diğer bölgelerine yayıldığı öğrenildi. Ailede benzer hastalık öyküsü yoktu.

Alın bölgesi belirgin, burun kökü basık ve geniş, kaba yüz görünümü olan hastanın; sırtında, gluteal bölgelerinde, üst ve alt ekstremitelerinde irili ufaklı, yer yer yama şeklinde mavi/mor renkli lekeler vardı (Şekil 1). Ayına göre baş kontrolü geri, obje ve ışık izlemi yetersizdi. Yüze bakmıyor, gülümsemedi. Her iki gözde horizontal eksende nistagmus vardı. Fundus muayenesinde her iki makulada kiraz kırmızısı leke görüldü. Kas tonusu tüm ekstremitelerde ve gövdede azalmış, derin tendon refleksleri normoaktif olarak belirlendi. Karaciğer kasta altında 5 cm, dalak 2-3 cm ele geliyordu.

Kreatin kinaz dahil kan biyokimyasal incelemeleri düzeyleri; kan gazları, tiroid fonksiyon testleri ve hemogram incelemesi normal sınırlarda bulundu. Ultrasonografik incelemede diffüz hepatosplenomegali saptandı. İdrar ve kan amino asitleri, idrarda organik asit taramaları,

idrarda mukopolisakkarit atılımı normal sınırlarda bulundu. Kemik iliği incelemesinde depo hücresine rastlanmadı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi normal olarak değerlendirildi. Periferik kan lökositlerinin lizozomal enzim taramasında beta-galaktozidaz enzim düzeyi 4 nmol/s/mgpr (normal değeri 50-1025) olarak belirlendi. Klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları ile hastaya erken infantil GM1 gangliosidozis tanısı konuldu. İzlemlerinde konvülsiyonları gözlenen hastanın elektroensefalografi incelemesinde multifokal epileptik aktivite tesbit edilerek fenobarbital tedavisi başlandı ve nöbetleri kontrol altına alındı. Genç aileye genetik danışma ve prenatal tanı vermek üzere tıbbi genetik bölümü ile ilişkiye geçildi.

Tartışma

Beş aylık hastada gözlenen hipotoni santral veya periferik nedenli olabilir. Nöromotor gelişiminin geri kalması, çevreyle ilgisinin olmayışı, göz kontağı kurmayıp, tanımamasına ek olarak derin tendon reflekslerinin korunmuş olması ve konvülsiyonlarının varlığı santral tipte hipotoniye desteklemektedir. Bu nedenle hastadan elektromiyografi ve kas biyopsisine gerek görülmemiştir.

Bebeklik döneminde hepatosplenomegali belirlenen hastada glikojen depo, lizozomal depo hastalıkları, mukopolisakkaridozlar,



Şekil 1. GM1 gangliosidosis tanılı hastamızın yaygın Mongol lekeleri.

fruktoz metabolizması bozukluğu, tirozinemi, mannozidoz, propionik asidemi, metilmalonik asidemi, üre siklus defektleri, peroksizomal hastalıklar etiolojide düşünülmüştür. Buna yönelik olarak yapılan arter kan gazları, kan şekeri, idrar ve kan amino asitleri, idrar organik asit taramaları normal sınırlarda bulunmuş, depo hastalıklarına yönelik yapılan kemik iliği incelemesinde de patolojik bulgu saptanmamıştır.

Hastada gözlenen nöromotor gelişim geriliği, hipotoni dışında en çarpıcı bulgulardan birisi de sırtta, kalçada, gövde ön yüzünde, kol ve bacaklarda yaygın olarak görülen mavi/gri renkli deri lezyonlarıdır. Hastanın yaşı ve deri lekelerinin lokalizasyonu yönünden Mongol lekeleri olduğu düşünülmüştür. Mongol lekeleri, Asyalı esmer tenli bebeklerin %80'inde lumbosakral bölgede mavi/gri renkte makül şeklinde görülmekte, doğumda veya hemen sonrasında ortaya çıkmakta ve genellikle bir yaşına doğru kaybolmaktadır. Bu lekelerin dermisin derin kısımlarında iç biçimindeki melanositlerin birikimiyle oluştuğu bildirilmektedir. Klasik doğuştan Mongol lekesi, herhangi bir hastalıkla birliktelik göstermemektedir⁷. Yaygın Mongol lekeleri, vücudun ön ve arka yüzünde, gövdede ve ekstremitelerde geniş bir dağılımın gözleendiği (hastanın fotoğrafında da görüldüğü gibi) zamanla renginde koyulaşmaların olabileceği bir durumdur. Bu kadar yaygın Mongol lekesinin doğuştan metabolizma bozuklukları ile birliktelik gösterdiği ve literatürde sıklıkla mukopolisakkaridozlar ve GM1 gangliosidozis ile sıklıkla gözleendiği bildirilmektedir. Bu kalıtsal depo hastalıkları ile ilişkisinin nedeni tam olarak bilinmemektedir². Yaygın Mongol lekeli 39 hastalık bir seride, 24 hastanın Hurler hastalığı, 11 hastanın GM1 gangliosidozis tip1 olduğu bildirilmiştir³. Bunun yanı sıra literatürde Niemann-Pick Hastalığı, Hunter, α -mannosidozis ile birliktelikleri de tanımlanmıştır^{8,9,10}.

Nöromotor gelişme geriliği, hepatosplenomegali, görme azlığı belirlenen, konvülsiyonların eşlik ettiği, birinci dereceden akrabalık ilişkisi olan anne babanın çocuğunda nörometabolik hastalıklar yönünden; idrar ve kan amino asitleri, idrarda organik asit, idrarda mukopolisakkarit taramaları normal sınırlarda bulunurken, periferik kan lökositlerinde yapılan lizozomal enzim taramasında beta-

galaktozidaz enzim düzeyi normal değerlerin çok altında bulunmuştur. Klinik ve laboratuvar bulguları; hastalık belirtilerinin başlangıç zamanı göz önüne alındığında erken infantil GM1 gangliosidoz ile uyumludur. GM1 gangliosidoz, organ tutulumu olması nedeniyle jeneralize gangliosidoz; beta galaktozidaz enziminin eksikliği sonucu nöronlarda monosialogangliosid GM1 birikimi ile karakterlidir. Beta galaktozidaz enziminin aktivitesinin derecesi klinik belirtilerin erken veya geç başlamasını, hastalığın şiddetini belirlemektedir¹.

Erken infantil GM1 gangliosidoz hastalarında, yenidoğan döneminde skrotal ve ekstremitelerde ödem, kaba yüz, frontal bossing, basık ve geniş burun kökü, düşük kulaklar, geniş maksilla, geniş ağız, dişeti ve dilde hipertrofi görülebilmektedir. Eller kaba, parmaklar kısıdır. Torakal kifoz ve kifoskolyoz gelişebilir. Hepatomegali, daha az belirgin splenomegali vardır. Motor ve mental gelişimi doğumdan itibaren geri kalır. Önceleri hipotoni belirginken, derin tendon reflesleri canlıdır, zamanla spastisite ve fleksiyon kontraktürleri yerleşir. Makulada kiraz lekesi hastaların %50'sinde görülür. Sıklıkla hiperakuzi eşlik eder, altı aydan sonra konvülsiyonlar ortaya çıkar. Beyin MRG inceleme bulguları genellikle non spesifiktir. Hastaların büyük bölümü iki yaşından önce kaybedilirler. Kesin tanı lökositlerde beta-galaktozidaz enziminin düşüklüğünün gösterilmesi ile konur. Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Amniosentez ve koryonik villus örneklerinde enzimatik veya moleküler analizler yapılarak prenatal tanı koyulabilmektedir^{1,4,5}.

KAYNAKLAR

1. Pastores GM, Kolodny EH. Lysosomal storage disease. In: Swaiman KF, Ashwall S, Ferriero DM, (eds). Pediatric Neurology: Principles and Practice, (4th ed). Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006: 659-714.
2. Ashrafi MR, Shabani R, Mohammadi M, Kavusi S. Extensive Mongolian spots: a clinical sign merits special attention. Pediatr Neurol 2006; 34:143-145.
3. Hanson M, Lupski J, Hicks J, Metry D. Association of dermal melanocytosis with lysosomal storage disease. Arch Dermatol 2003; 139: 916-920.
4. Leung AK, Robson WL. Mongolian spots and GM1 gangliosidosis type one. J R Soc Med 1993; 86: 120-121.
5. Beattie RM, Harvey D. Extensive and unusual Mongolian blue spots in a child with GM1 gangliosidosis type one. J R Soc Med 1992; 85: 574-575.

6. Weissbluth M, Esterly NB, Caro WA. Report of an infant with GM1 gangliosidosis type I and extensive and unusual mongolian spots. *Br J Dermatol* 1981; 104: 195-200.
7. Jacops AH, Walton RG. Incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 1976; 58: 218-222.
8. Çamur S, Coşkun T, Kiper N, Alpha-mannosidosis: the first Turkish case. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 230-232.
9. Mendez HM, Pinto LI, Paskulin GA, Ricachneusky N. Is there a relationship between inborn errors of metabolism and extensive mongolianspots. *Am J Med Genet* 1993; 47: 456-457.
10. Sapadin AN, Friedman IS. Extensive Mongolian spots associated with Hunter syndrome. *J.Am. Acad. Dermatol* 1998; 39: 1013-1015.