

Tip II sialidoz: Bir vaka takdimi

Mustafa Kılıç^{1,*}, Deniz Yıldız², Osman Özdemir³, Mesut Koçak⁴, Sacit Günbey⁵, Yaşar Doğan⁶, Esra Kılıç⁷

Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi ¹Pediyatrik Metabolizma Hastalıkları Uzmanı, ²Pediyatri Araştırma Görevlisi, ³Pediyatri Doçenti, ⁴Pediyatri Uzmanı, ⁵Pediyatri Profesörü, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi ⁶Pediyatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ⁷Pediyatri Uzmanı *İletişim: kilickorkmaz@yahoo.com.tr

SUMMARY: Kılıç M, Yıldız D, Özdemir O, Koçak M, Günbey S, Doğan Y, Kılıç E. (Keçiören Training and Research Hospital, Pediatric Metabolism Unit, Ankara, Turkey). Infant with type II sialidosis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 181-183.

Sialidosis is a lysosomal storage disease caused by deficiency of alpha-N-acetyl neuraminidase-1. Sialidosis is classified into two main clinical variants: Type I, the milder form of the disease, and Type II, which can in turn be subdivided into three forms as congenital, infantile or juvenile. We report herein the clinical and biochemical characteristics of one infant with the congenital form of Type II sialidosis. Edema is the distinctive clinical sign in the congenital form of Type II sialidosis among the other lysosomal storage diseases that are on the list of differential diagnoses.

Key words: sialidosis, edema, coarse facies.

ÖZET: Sialidoz α -N-asetil nöraminidaz-1 eksikliği sonucu oluşan bir lizozomal depo hastalığıdır. Tip I (hafif şekil) ve Tip II olmak üzere iki ana şekli vardır. Tip II şekil konjenital, infantil ve juvenil olmak üzere üç alt gruba ayrılır. Bu yazıda Tip II sialidoz konjenital şekil tanısı alan bir bebek klinik ve biyokimyasal özellikleri ile tartışılmıştır. Tip II sialidoz konjenital şekilde ödem, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer lizozomal depo hastalıklarından ayırt etmede en önemli klinik bulgudur.

Anahtar kelimeler: sialidoz, ödem, kaba yüz görünümü.

Sialidoz (Mukolipidoz Tip I) α -N-asetil nöraminidaz-1 (lizozomal sialidaz; NEU1) eksikliği sonucu oluşan otozomal resesif geçişli bir lizozomal depo hastalığıdır. NEU geni 6p21.3'de yerleşim gösterir. Tip I sialidoz geç başlangıçlı, dismorfik olmayan daha hafif klinik bulgularla karakterize iken, tip II sialidoz kaba yüz görünümü, organomegali, dizostozis multipleks ve ağır mental retardasyon gibi mukopolisakkaridoz benzeri ilerleyici bulguları vardır. Tip II sialidoz, konjenital (intrauterin asit veya hidrops fetalisin eşlik ettiği yenidoğan şekli, hidropik şekil), infantil ve juvenil olmak üzere üç alt gruba ayrılır; ayrıca nefrosialidoz ayrı bir şekil olarak tanımlanmıştır.^{1,2} Bu yazıda konjenital tip II sialidoz tanısı alan bir bebek sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Üç aylık kız hasta vücutta şişlik ve solunum sıkıntısı ile başvurdu. Öyküsünden iki aylık

iken benzer şikayetlerle bir başka merkezde bir ay süreyle yatırılarak incelendiği, pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliğine yönelik tedavi aldığı, lizozomal depo hastalığı ön tanısı ile hastanemize gönderildiği öğrenildi. Soygeçmişinde anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği ve benzer bulgularla kaybedilen kardeş öyküsü olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde kaba yüz görünümü, burun kökü basıklığı, jinjiva hipertrofisi gibi dismorfik bulguları, sol gözde katarakt, solunum seslerinde azalma, hepatosplenomegali, tibia ve ayak sırtında ödem, deride telenjektazi, hipotoni bilateral iştme kaybı ve gelişim geriliği dikkat çekti (Şekil 1). Laboratuvar bulgularında periferik kan yaymasında 1-2 adet vakuollü lenfosit, direkt grafide dizostozis multipleks, (vertebrada yassılaşma ve gagalaşma, kostalarda genişleme) abdominal ultrasonografide karaciğer parankim ekojenitesinde hafif kaba granüler görünüm, ekokardiografide hipertrofik



Şekil 1. Sialidoz tanısı alan üç aylık olgu: (a) kaba yüz görünümü, (b) diş eti hipertrofisi, (c ve d) ayak sırtında gode bırakan ödem.

kardiyomiyopati ve sekundum ASD gözlemlendi. Beyin MR görüntülemesinde bir özellik yoktu. İdrar oligosakkarit analizinde serbest ve bağlı sialik asit bantları görüldü. İdrarda serbest sialik asit miktarı normal [91.9 (kontrol 1 ve 2: 119.2 ve 76.7 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatinin)], bağlı sialik asit miktarı yüksek [932.9 (kontrol 1 ve 2: 27.5 ve 174.7 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatinin)] bulundu. Fibroblast kültüründe nöraminidaz düzeyi düşük [0.55 (kontrol 1: 10.9 $\mu\text{mol}/\text{gr}/\text{saat}$), β -galaktozidaz düzeyi normal [201 (kontrol 1 ve 2: 137 ve 309 $\mu\text{mol}/\text{gr}/\text{saat}$] olan hasta sialidoz tanısı aldı. Hastanın yaşı ve klinik bulguları ile tip II konjenital şekil olarak kabul edildi. Enalapril, furosemid, serbest oksijen tedavileri verilen hasta oksijen konsantratörü ile taburcu edildi. Hastanın dört aylık iken pnömoni ve kalp yetmezliği tanıları ile tekrar hastaneye yatırıldığı ve solunum yetmezliği nedeniyle eksitus olduğu öğrenildi.

Tartışma

Sialidoz, nöraminidaz enzim eksikliği sonucu sialik asitten zengin glikopeptid ve oligosakkaritlerin lizozomlarda birikimi ile karakterize az rastlanan bir lizozomal depo hastalığıdır. Literatürde şimdiye kadar 50'den az Tip II sialidoz vakası bildirilmiştir.¹ Aynı mutasyona sahip ikisi kardeş üç hastadaki klinik çeşitlilik, genotip-fenotip ilişkisi olmadığını göstermiştir.²

Sialidozlar, sialik asit artışı ile giden diğer lizozomal depo hastalıklarından klinik ve laboratuvar bulguları ile ayırt edilmelidir. Sialüri'de [infantil sialik asit depo hastalığı (ISDH) ve Salla hastalığı] serbest sialik asit miktarı artarken, sialidozda bağlı sialik asit miktarı artar. Sialidozda klinik spektrum hidrops fetalisten (Tip II sialidoz konjenital şekil), geç başlangıçlı ve yavaş ilerleyici şekli olan ve daha önce "cherry-red spot" myoklonus sendromu olarak da bilinen tip I sialidoza kadar değişkenlik gösterir.³ Allelik hastalıklar olan Salla hastalığı ve ISDH ise, sialik asiti lizozomların dışına atan bir lizozomal membran proteinini kodlayan sialin genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. İnfantil sialik asit depo hastalığı ağır organ tutulumu, kardiyomiyopati, iskelet displazisi ve öğrenme güçlüğüne de içerisine alan infantil başlangıçlı ağır bir fenotip iken; Finlandiya varyantı olan Salla hastalığı daha hafif bir fenotipe sahiptir. Her iki hastalıkta öğrenme güçlüğüne neden olur fakat ISDH erken çocukluk döneminde fatal iken, Salla hastalığı orta yaşlara kadar yaşayabilir. Hastamızda dismorfik bulgular, hepatosplenomegali, kardiyomiyopati bulguları ile lizozomal depo hastalığı düşünülerek yapılan incelemelerde idrarda bağlı sialik asit miktarı 18 kat arttığı için öncelikle sialidoz tanısı düşünüldü. Fibroblast kültüründe nöraminidaz düzeyi düşük olan hastada sialidoz tanısı kesinleştirildi. Ayrıca β -galaktozidaz enzimi normal olduğu için galaktosialidoz tanısı ayırt edildi. Galaktosialidoz β -galaktozidaz ve α -nöraminidaz enzim eksikliği ile karakterizedir. Her iki enzimdeki kombine eksiklik bir intralizozomal protein olan ve bu enzimi erken proteolitik işleminden koruyan Protektif Protein/Katepsin A (PPKA) eksikliği ile olur. Hastalık hidrops fetalisten, öğrenme güçlüğü, dizostozis multipleks ve korneal opasiteyi içerisine alan yavaş ilerleyici şekle kadar değişken bir klinik spektrum gösterir. Hastamızda kaba yüz görünümü ve jinjiva hipertrofisi gibi dismorfik bulguları ile ayırıcı tanıda I-cell (mukolipidoz tip II) hastalığı da düşünülmüş, ancak deri altı dokunun ödemden dolayı yumuşak olması ile bu tanıdan uzaklaşmış ve plazmada bakılan lizozomal enzim düzeylerinin normal olması ile I-cell hastalığı ayırt edilmiştir. I-cell hastalığında deri altı doku sıkı iken, sialidozda ödem nedeniyle deri altı doku yumuşaktır. Bu nedenle ödem klinik açıdan ayırıcı tanıda önemli

bir ipucudur. I-cell hastalığında mannoz-6 fosfat sentezindeki sorundan dolayı lizozomal enzimler sentezlendikten sonra hedef organel olan lizozom içerisine girememekte, bu nedenle plazmada lizozomal enzimlerde artış, dokuda ise azalma izlenmektedir.

Tip II sialidozların sınıflamasında klinik bulguların başlangıç yaşı, semptomların ağırlığı ve gidişi konjenital ile infantil/juvenil klinik şekilleri birbirinden ayırt etmede rol oynar. Hidrops, asit ve ödem ağır konjenital şekil ile ilişkilidir. Konjenital şekilde deride telenjektazi ve peteşi görülebilir. Şimdiye kadar bildirilen bebek olguların sadece birinde ödem izlenmiştir. Literatürde konjenital ile infantil formu ayırmada en önemli bulgular olan non-immün hidrops fetalis ve asit dışında önemli bir klinik veri yoktur. Bu iki önemli klinik bulgunun doğuştan olması konjenital şekle özgüdür. Ataksi, anoreksia ve iştih kaybı gibi klinik bulgular tip II juvenil şekil için karakteristiktir ve genellikle bir yaşından sonra bulgu verirler¹. Hastamızın klinik bulguları ve yaşı nedeniyle konjenital şekil olduğu düşünüldü ve ödem hastanın primer hastalığına bağlandı. Ödemi açıklayacak diğer önemli nedenler olan hipoalbuminemi, miksödem, kalp yetmezliği ve lenfödem ayırt edildi.

Sialidozda destek tedavisi dışında kesin tedavi seçeneği yoktur. Önce kemik iliği, daha sonra böbrek transplantasyonu yapılmış bir hastada klinik bulgularda iyileşme saptanmadığı belirtilmiştir.⁴

Sonuç olarak tip II sialidoz konjenital şekilde ödem, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer lizozomal depo hastalıklarından ayırt etmede önemli bir klinik bulgudur.

KAYNAKLAR

1. Caciotti A, Di Rocco M, Filocamo M, et al. Type II sialidosis: review of the clinical spectrum and identification of a new splicing defect with chitotriosidase assessment in two patients. *J Neurol* 2009; 256: 1911-1915.
2. Rodríguez Criado G, Pshezhetsky AV, Rodríguez Becerra A, Gómez de Terreros I. Clinical variability of type II sialidosis by C808T mutation. *Am J Med Genet A* 2003; 116A: 368-371.
3. Wraith JE. Mucopolysaccharidoses and oligosaccharidoses. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases* (4th ed). Germany: Springer, 2006: 495-507.
4. Schiff M, Maire I, Bertrand Y, Cochat P, Guffon N. Long-term follow-up of metachronous marrow-kidney transplantation in severe type II sialidosis: what does success mean? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2563-2565.