



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Olgu Sunumu

11.04.2019

Araş. Gör. Dr. Melis KAVRAK



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

11.04.2019

Araş. Gör. Dr. Melis KAVRAK

Y.Ş.G. 10 yaş kız hasta;

- **Yakınması:** kazanılmış işlevlerin kaybı
- **Hikayesi:** ailesi tarafından 3 yaşına kadar nöromotor gelişimi yaşıtları ile uyumlu olarak ifade edilen hasta, ilk olarak 3 yaşında düşmeleri başlıyor, dengesizliği oluyor. Yutma güçlüğü ve beslenme sorunları baş gösteriyor.

- Son 1-2 yıl içinde peltek konuşmaya başlıyor, daha önceden söylediği kelimeleri söyleyemediği farkediliyor.
- Geçirilmiş nöbet öyküsü yok.
- Şuan hastamız, ismini tanıyor, yürüyemiyor, mimikleri ile iletişim kuruyor, anlamlı kelimesi yok.

- **Özgeçmiş:** 18 yaşında sağlıklı baba ve 17 yaşında sağlıklı annenin 2. Gebeliğinden 2. Canlı doğanı olarak miadında normal vajinal yolla 2600 g olarak doğmuş.
- Prenatal, natal ve postnatal öyküsünde özellik yok.
 - 3 aylıkken gülümsemiş,
 - 4 aylıkken destekli, 6 aylıkken desteksiz oturmuş
 - 11 aylıkken yürümüş
 - 1,5 yaşında konuşmaya başlamış

- **Soygeçmiş:**
- Anne, 29 yaş, sağ-sağlıklı,
- Baba, 30 yaş, hepatit b taşıyıcısı,
- Anne baba arasında 1. Derece kuzen evliliği mevcut. (hala-dayı çocukları)
- Ailede tanımlanan özelliklere sahip başka olgu yok.
 - 1. Çocuk, hastamız
 - 2. Çocuk, 7.5 yaş kız sağ-sağlıklı
- Düşük öyküsü yok.

Fizik Muayene

VA: 20kg (<3p)

Boy: 110cm (<3p)

Baş çevresi: 49cm (<3p)

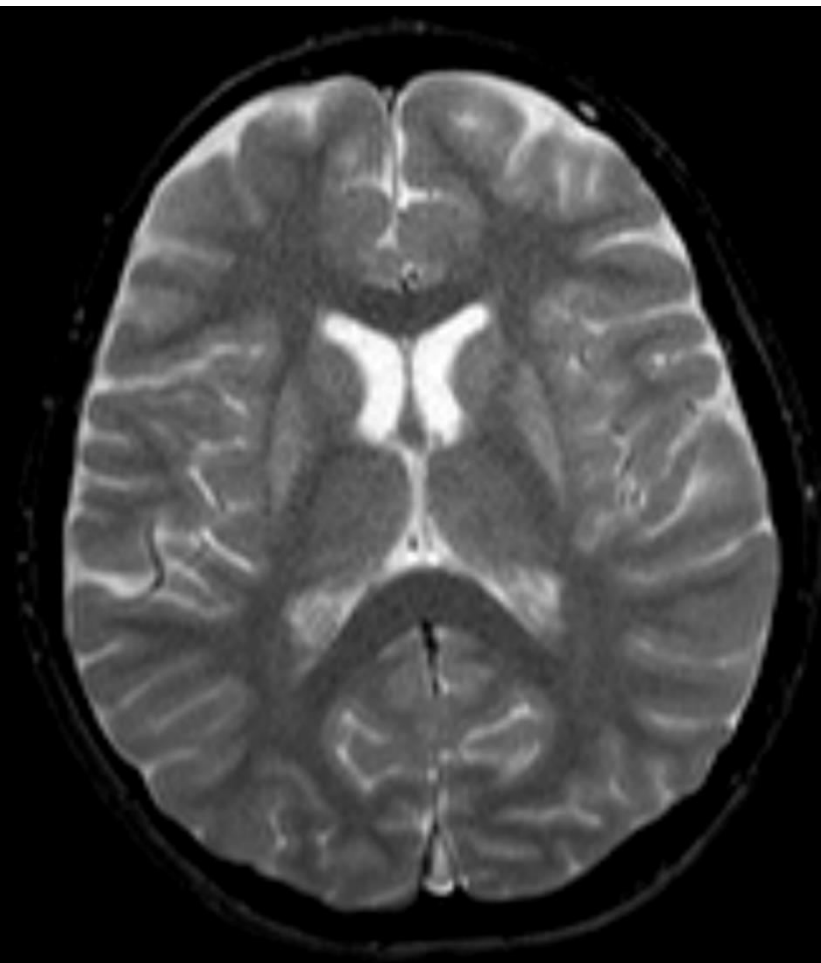
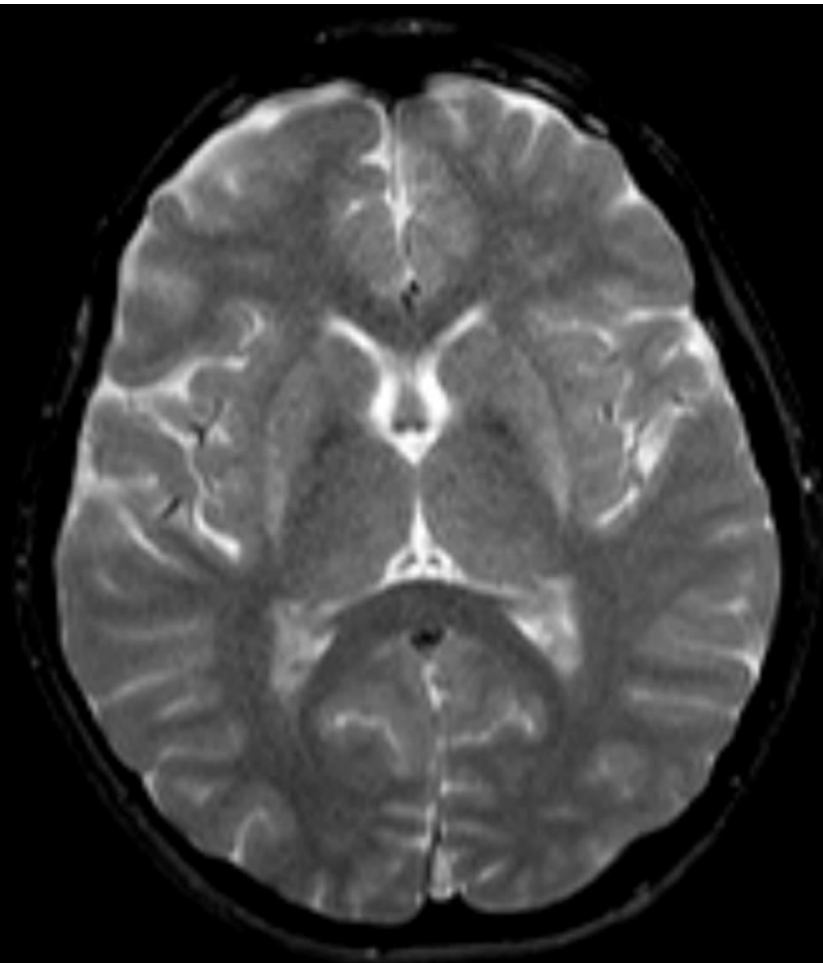
- **Genel durum:** iyi, bilinci açık, kooperasyonu iyi, ağız açık posterde duruyor. Dismorfik bulgusu yoktu.
- **Cilt:** Turgor, tonus doğal. Ödem, ikter, siyanoz, peteşi, purpura, pigmentasyon bozukluğu yok.
- **Nörolojik:** ışık refleksi bilateral doğal, ense sertliği yok, DTRler normal, alt ve üst ekstremitelerde kas tonusu artmış. Distonik duruşu mevcut. Oromandibular distonisi vardı.
- **Batın:** rahat, defans yok rebound yok, hepatosplenomegali yok.
- Diğer sistem muayenelerinde özellik yok.

Dış merkezde tetkik edilen hastada;

- EKO —> normal sınırlarda,
- Odyolojik değerlendirme, bilateral işitmesi normal
- Göz muayenesi; normal,
- Kromozom analizi; 46,XX
- Ayrıntılı doğumsal metabolik testlerinde özellik yok.
- Rutin hemogram ve biyokimyasal değerlerine özellik yok.
- EEG —> normal sınırlarda

Kraniyal ve Spinal MR;

- Kaudat nukleus, putamen alt bölgeleri ve talamusta sinyal artışları mevcut
- Ak madde ve beyincik normal
- Korpus kallosum normal
- Lökodistrofik hastalıklar lehine bulgusu yok
- Spinal MR'da vertebralarda gagalaşma deformitesi mevcut





Patolojik bulgular;

Kazanılmış işlevlerin kaybı,

Spinal MR'da vertebralarda gagalaşma
deformitesi,

Kaudat nukleus, putamen alt bölgeleri ve
talamusta sinyal artışları,

Fizik muayenede; alt ve üst ekstremitelerde kas
tonusu artmış, distonik duruş ve oromandibular
distonisi

Ön tanılar?
Ek tetkik?



Willink Biochemical Genetics
Genomic Diagnostics Laboratory
Manchester Centre for Genomic Medicine
6th Floor, St Mary's Hospital
Oxford Road, Manchester, M13 9WL
Tel: 0161 701 2137/2138
Fax: 0161 701 2303
Website: www.mangen.co.uk

2725
Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust



Accredited Medical Laboratory
Reference No: 2766

SECTION

Lysosomal Storage Disease
Heads: Heather Church, Karen Tylee
LSD Duty Scientist: 0161 701 8612
heather.church@cmft.nhs.uk Tel: 0161 701 2306/7
karen.tylee@cmft.nhs.uk Tel: 0161 701 2306/7

TEST B-GALACTOSIDASE

WILLINK No. W015/10342

REFERRING LAB NUMBER Not stated

NHS No N/A

DOB 24/04/2008

SEX F

HOSPNO NOT STATED

CON ELCIOGLU

HOSPITAL Turkey, Istanbul

SAMPLE WHITE CELLS

CLINICAL DETAILS

Dysostosis multiplex, neurocognitive deficit. Confirmation sample.

RESULT

Beta-galactosidase: 9.8 umol/g/hr (NR: 100 - 400, control 165)
Beta-glucuronidase: 428 umol/g/hr (NR: 100 - 800, control 400)

COMMENT

The marked reduction of beta-galactosidase activity is consistent with a diagnosis of **GM1-Gangliosidosis** or MPS IVB, this confirms the findings from the previous sample W015/07244. Urine analysis from repeat sample to follow.

Beta galactosidase deficiency indicates GM1 or MPS IVB, the ultimate diagnosis is based on a clinical decision dependent on patient's phenotype.

REPORTED BY Christine Egerton *C. Egerton*

AUTHORISED BY Karen Tylee *K. Tylee*

COLLECTED

17/06/2015

RECEIVED

18/06/2015

REPORTED

22/06/2015 17:05

Beta-galaktosidaz enzim aktivitesi;
9.8 umol/g/hr (NR: 100-400, control
165)

GM1-gangliosidoz veya MPS tip IVB
ile uyumlu olabilir.

GM1-gangliosidoz

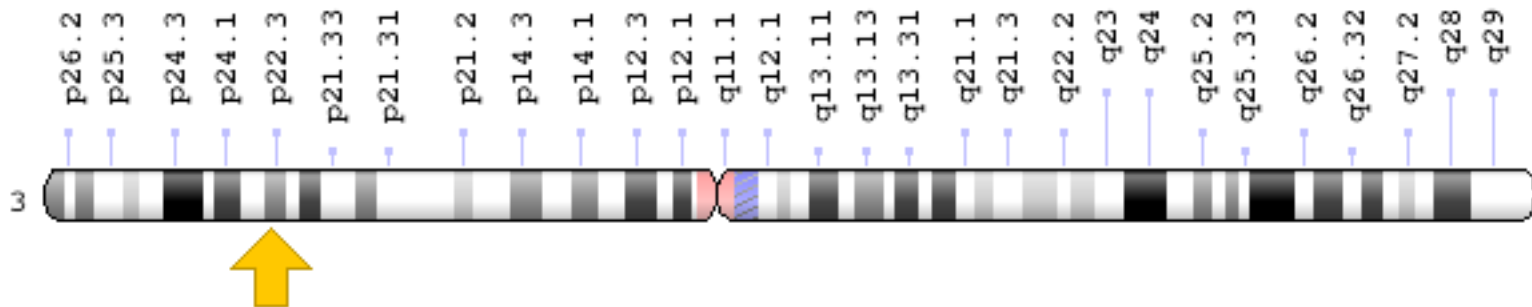
- Lizozomal enzimlerden, beta-galaktosidaz eksikliğine bağlı olarak gelişen nadir bir lizozomal depo hastalığıdır ve GM1 gangliosidlerin ve diğer glikokonjugatların beyinde ve viseral organlarda birikmesine neden olur.
- GLB1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve otozomal resesif şekilde kalıtılır.
- *Mutant enzimin rezidüel aktivitesine göre ve başlangıç yaşına göre 3 klinik tablo mevcuttur;*

- ***İnfantil form (tip 1)*** doğum ile 6 ay arasında ortaya çıkan ciddi dejeneratif ensefalopati ile karakterize psikomotor gelişme geriliği, hipotoni, hepatosplenomegali, kaba yüz görünümü, iskelet deformiteleri ve makulada kiraz kırmızısı leke varlığı tanıyı düşündüren klinik bulgulardır.
- İlerleyen dönemlerde hipotoni spastisiteye dönüşür ve klinik tabloya konvülsiyonlar eklenir.
- Prognozu kötü olup, erken çocukluk çağında ölümle sonuçlanır.

- ***Geç infantil veya jüvenil form (tip 2)*** bir ara form olarak kabul edilir. Hastalarda dismorfik bulgular ve visseral organ tutulumu olmadan 1-5 yaş arasında motor gelişme geriliği görülür.
- Gangliosidlerin basal ganglialarda birikimine bağlı olarak mental retardasyon, spastik bulgular, ekstrapramidal ve serebellar bulgular gelişir.
- Ataksi, nöbetler, demans ve konuşma güçlüğü görülür. Bu tip, tip 1'den daha yavaş ilerler, ancak yine de yaşam beklentisinin azalmasına neden olur.

- ***Yetişkin formu (tip 3)*** 3 ile 30 yaş arasında herhangi bir zamanda belirti gelişmesine neden olabilir. Etkilenen kişilerde kas atrofisi, kornea bulanıklığı ve distoni olabilir. Daha yavaş ilerler, visseral veya iskelet bulguları olmadan ekstrapiramidal bulgularla kendini gösterir.

- GLB1 geni, beta-galaktosidaz (β -galaktosidaz) enzimini kodlar.
- Lizozomların içinde β -galaktosidaz, GM1 gangliosid ve keratan sülfat adı verilen maddeler de dahil olmak üzere bazı moleküllerin parçalanmasına yardımcı olur.

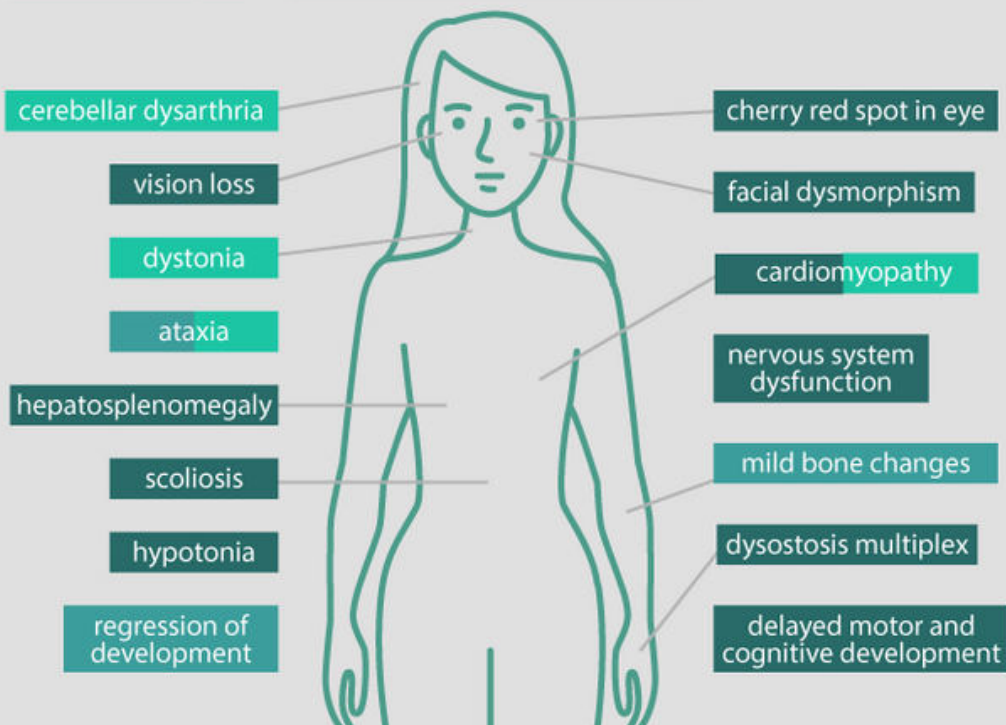


- GM1 gangliosid, nöronların normal çalışması için önemlidir, glikozaminoglikanlardan keratan sülfat, kıkırdakta ve korneada özellikle bol miktarda bulunur.
- GLB1 geni ayrıca elastin bağlayıcı proteini de kodlar.
- Hücre yüzeyinde, elastin bağlayıcı protein, vücudun destek çerçevesini oluşturan bağ dokusunun bir bileşeni olan elastik liflerin oluşumunda rol oynar.

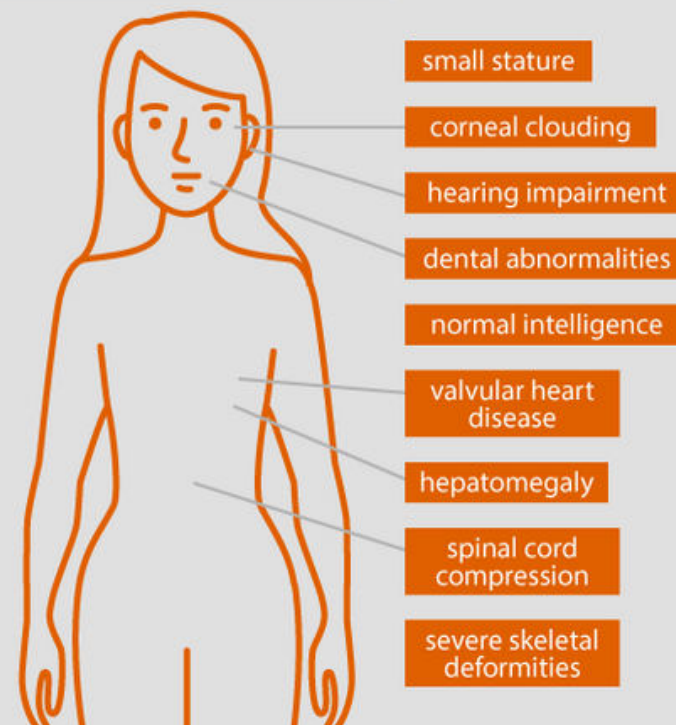
GLB1-related disorders

- TYPE 1 < 1 year
- TYPE 2 < 1-10 year
- TYPE 3 < 10-30 year

GM1 GANGLIOSIDOSIS



MORQUIO B DISEASE



- GLB1 genindeki 80'den fazla mutasyonun GM1 gangliosidozise neden olduğu bulunmuştur. Çoğu mutasyon, GLB1 genindeki tek nükleotit değişimine neden olur. Bu mutasyonlar çoğu zaman hem β -galaktosidaz hem de elastin bağlayıcı proteinin üretimini etkiler.
- GM1 gangliosidozuna neden olan GLB1 gen mutasyonları β -galaktosidaz aktivitesini azaltır veya ortadan kaldır.
- Yeterli fonksiyonel β -galaktosidaz olmadan, GM1 gangliosid ve keratan sülfat parçalanamaz. Sonuç olarak, bu maddeler birçok doku ve organda toksik seviyelerde birikir. Beyinde, GM1 gangliyozit birikiminin yol açtığı ilerici hasar, GM1 gangliosidozun belirti ve semptomlarının birçoğuna neden olan sinir hücrelerinin tahrip olmasına neden olur.

- GLB1 genindeki 10'dan fazla mutasyonun, mukopolisakkaridoz tip IV'e (MPS IV) neden olduğu bulunmuştur. Bu mutasyonların çoğu, gendeki tek nükleotid değişimine neden olur. MPS IV'e neden olan tüm mutasyonlar, keratan sülfatın β -galaktosidaz tarafından parçalanmasını bozar.
- *GM1 gangliyosidinin parçalanması bu mutasyonlardan etkilenmez.*
- B-galaktosidaz aktivitesinin olmaması, lizozomlarda keratan sülfat birikimine yol açar. Keratan sülfat ağırlıklı olarak kıkırdak ve korneada bulunduğundan, bu maddenin birikmesi iskelet anomalilerine ve bulanık kornealara neden olur. Araştırmacılar, GAG birikiminin, lizozomlar içindeki diğer proteinlerin fonksiyonlarına müdahale ederek ve hücre içindeki moleküllerin hareketini engelleyerek MPS IV'ün özelliklerine neden olabileceğine inanmaktadır.

- **Genetik Danışmanlık**

- GM1 gangliosidosis, otozomal resesif bir hastalıktır. Etkilenen ailelere genetik danışmanlık verilmelidir.

- **Yönetim ve tedavi**

- GM1 gangliosidozlu hastaların tedavisi semptomatik ve destekleyicidir.
- Gen terapileri, enzim ve şaperon tedavileri denenmektedir.
- ***Bir çalışmada, Gaucher hastalığında kullanılan Miglustat'ın genç/yetişkin GM1 gangliosidoz hastalarında ilerlemeyi yavaşlatmasında veya geri çevirmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir.
 - Miglustat; glikosfingolipidlerin sentezi için gerekli bir enzim olan glukosilseramid sentaz enzimini inhibe eder.

****Metab Brain Dis.* 2017 Oct;32(5):1529-1536. doi: 10.1007/s11011-017-0044-y. Epub 2017 Jun 3.