

Erişkin Başlangıçlı Metakromatik Lökodistrofi: İki Olgu

Adult-Onset Metachromatic Leukodystrophy: Two Cases

Gaye Eryaşar, Yeşim Beckmann, Yaprak Seçil

SB İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Turk Norol Derg 2011;17:195-199

ÖZET

Metakromatik lökodistrofi arilsülfataz A eksikliği ile karakterize lizozomal depo hastalığıdır. Enzim eksikliği periferik ve santral sinir sisteminde sülfatid depolanması ve demiyelinizasyon ile sonuçlanır. Hastalığın başlangıç yaşına göre geç infantil, juvenil ve erişkin form olmak üzere üç majör klinik tipi vardır. Nadir bir hastalıktır. Nörolojik bulgu gelişmemiş hastalarda tedavide kemik iliği transplantasyonu ya da hematopoietik kök hücre nakli etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Lökodistrofi, metakromatik.

ABSTRACT

Adult-Onset Metachromatic Leukodystrophy: Two Cases

Gaye Eryaşar, Yeşim Beckmann, Yaprak Seçil

Clinic of 1st Neurology, İzmir Atatürk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

Metachromatic leukodystrophy is a lysosomal storage disorder characterized with arylsulfatase A deficiency. Enzyme deficiency results with demyelination and storage of sulfatides in the central nervous system. According to onset age, the disease has three major clinical forms, as late infantile, juvenile and adult. It is a rare disorder. For the patients who do not develop neurological findings, bone marrow or hematopoietic stem cell transplantation may be effective as treatment.

Key Words: Leukodystrophy, metachromatic.

GİRİŞ

Metakromatik lökodistrofi (MLD) arilsülfataz A (ASA) eksikliği ile karakterize lizozomal depo hastalığıdır. Bu enzim serebrozıt sülfatın parçalanmasında ilk basamağı katalizler (1). Enzim eksikliği periferik ve santral sinir sisteminde sülfatid depolanması ve demiyelinizasyon ile sonuçlanan anormal sülfatid metabolizmasına neden olur (2). Serebrozıt sülfat MLD hastalarında pek çok dokuda bulunur fakat esas olarak progresif demiyelinizasyonla ilişkili olarak santral sinir sisteminde yer alır. Hastalığın başlangıç yaşına göre geç infantil, juvenil ve erişkin form olmak üzere üç majör klinik tipi vardır (1).

Diğer lizozomal depo hastalıkları gibi MLD'nin de patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Temel patolojik bulgu demiyelinizasyon olmakla birlikte klinik fenotiple ilişkili olarak nöronlarda sülfatid birikimi görülür. Patofizyolojik süreç parçalanmamış sülfatidlerin birikiminin yol açtığı nöronal ve gliyal hücre dejenerasyonu ve apoptozu içerir ve aynı zamanda lipidlerin depolanması ya da yanlış lokalizasyonu, inflamasyon gibi sekonder anormallikler de söz konusudur (3). Hastalar sıklıkla ataksi, demans, tetraparezi ve psikoz gibi nöropsikiyatrik semptomlarla başvururlar (4).

OLGULAR

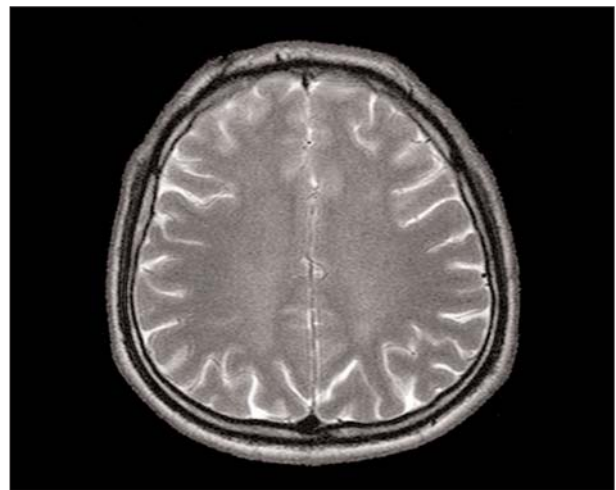
Olgu 1

Otuz dokuz yaşında erkek hasta, dengesizlik, unutkanlık, yürüme bozukluğu, davranış değişikliği, işitme ve görme kaybı yakınmasıyla başvurdu. Hastanın beş yıl önce eşyalarını koyduğu yeri bulamama, yapacağı işleri ve randevularını unutma şeklinde yakınmaları başlamış. İki yıl sonra şikayetlerine depresif yakınmalar, intihar düşünceleri, sinirlilik ve olaylara aşırı tepki verme şeklinde psikiyatrik bulgular eklenmiş. Psikiyatri hekimine başvuran hastaya 50 mg/gün sertralin tedavisi verilmiş, tedaviden kısmi yarar sağlanmış. Üç-dört ay sonra kısa süre içinde her iki gözde görme kaybı ve dengesizlik gelişen hasta bu sebeple malulen emekliliğe hak kazanmış. Bir yıl sonrasında kötülük görme sanrıları şeklinde psikotik bulgular ortaya çıkması üzerine tedavisine 1 mg/gün risperidon eklenen hasta tedaviden fayda görmüş. Son bir yıldır yürüme bozukluğu gelişen, dengesizlik ve unutkanlığında artış olan hasta tanı ve tedavi amacıyla kliniğimize yatırıldı. Öz geçmişinde doğum ve bebeklik öyküsü normaldi. Okul başarısının düşük olduğu ve ilkokulu bitirebildiği öğrenildi. Askerliğini sorunsuz olarak tamamlayabilmişti. Üç yıl önce geçirilmiş guatr operasyonu, yedi yıldır diabetes mellitus, impotans ve hiperlipidemisi mevcuttu; insülin ve statin tedavisi almaktaydı. Soy geçmişinde anne-baba akrabalığı (hala-dayı çocukları) olduğu öğrenilen hastanın kardeşlerinde benzer hastalık öyküsü yoktu. Nörolojik muayenesinde patolojik olarak her iki gözde görme kaybı ve optik atrofi, bilateral sensörinöral tip işitme kaybı, hiporefleksi, derin duyu bo-

zukluğu ve ataksi saptandı. Kısa kognitif muayenesi 36/59 olarak değerlendirildi. Rutin laboratuvar bulguları normal bulundu. Anti-HIV, VDRL ve hepatit paneli negatifti, laktat düzeyi normal bulundu (17 mg/dL). Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP)'de bilateral ön görsel yollarda ileti uzaması mevcuttu, duysal uyarılmış potansiyelleri (SEP) normaldi. Elektromiyografi (EMG)'de sempatik deri yanıtları alınmadı, otonom nöropati saptandı. Odyometrisinde bilateral sensörinöral işitme kaybı saptanan hastaya işitme cihazı önerildi. Elektroensefalografi (EEG)'sinde serebral aktivitede yaygın yavaşlama izlendi. Lomber ponksiyon yapılan hastanın beyin omurilik sıvısı (BOS) direkt muayenesi ve biyokimyası normaldi, oligoklonal band bakılmadı. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de bilateral periventriküler beyaz cevher lezyonları saptandı, kontrast tutulumu izlenmedi (Resim 1). Kan Arilsülfataz A düzeyi düşük (0.11 IU/L; Normal: 0.34-1.21 IU/L) saptanan hastada erişkin başlangıçlı MLD düşünüldü.

Olgu 2

Kırk altı yaşında erkek hasta, unutkanlık, yürüme bozukluğu, içe kapanıklık ve nöbet sıklığında artış yakınmalarıyla başvurdu. Hastanın öz geçmişinde dokuz yıldır jeneralize tonik klonik vasıfta epilepsi öyküsü mevcuttu, soy geçmişinde özellik yoktu. Karbamazepin kullanımı sırasında jeneralize tonik klonik nöbetlere ek olarak absans nöbetleri ortaya çıktığı ve beş ay önce bu nedenle başvurduğu nöroloji hekimi tarafından antiepileptik tedavisinin valproik asit 1500 mg/gün şeklinde değiştirildiği öğrenildi. Son üç aydır nöbet sıklığında artış olması üzerine tedaviye levitirasetam 2000 mg/gün eklenmişti. Son altı aydır unutkanlık, yürüme bozukluğu ve dengesizlik, alınganlık ve sinirlilik şeklinde davranış değişiklikleri ortaya çıktığı öğrenildi. Hastanın nörolojik muayenesinde; bilinci açık, koopere ve oryante olarak değerlendirildi, reaksiyon süresi

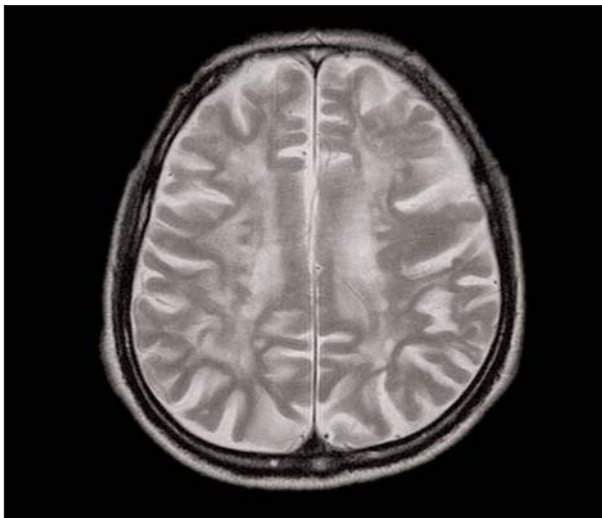


Resim 1. Her iki hemisfer derin beyaz cevherde T2 hiperintens lezyonlar.

uzamıştı. Sol hemiparezisi ve hiperrefleksisi mevcuttu. Hoffman ve Babinski refleksi bilateral pozitif. Karın cildi refleksi alınmadı. Eldiven çorap tarzı duyu kusuru saptanan hastanın vibrasyon duyusu dört yönlü azalmıştı, kooperasyon güçlüğü nedeniyle pozisyon duyusu değerlendirilemedi. Sensöriyel ataksisi mevcuttu. Çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de beyaz cevherde T2 hiperintens lezyonlar ve serebral atrofi saptandı, kontrastlanma izlenmedi (Resim 2). Hemogram, biyokimya ve sedimentasyon değerleri normaldi. Tiroid fonksiyon testleri, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyi normal sınırlardaydı. Anti-HIV, VDRL, brusella ve salmonella serolojisi ve hepatit paneli negatif bulundu. Antinükleer, antimitokondriyal, anti-düz kas antikoru ve MPO-ANCA negatif saptandı. Serum laktat düzeyi normaldi. BOS'da, direkt muayenede hücre izlenmedi, protein yüksek bulundu (83.3 mg/dL; Normal: 15-40 mg/dL), glukoz ve elektrolit düzeyleri normaldi. Oligoklonal band bakılmadı. EEG normal olarak değerlendirildi. Kısa kognitif muayene 44/59 puan olarak değerlendirildi. VEP'de bilateral ön görsel yollarda ileti uzaması ve SEP'te ileti bloğu saptandı. Polinöropati açısından yapılan EMG normal sınırlarda bulundu. ASA düzeyi düşük (0.14 IU/L; Normal: 0.34-1.21 IU/L) bulunan hastada erişkin başlangıçlı MLD düşünüldü.

TARTIŞMA

MLD, ASA eksikliğine bağlı ortaya çıkan santral ve periferik sinir sisteminde galaktoseramid-3-O-sülfat (sülfatid) birikimi ve sonuçta miyelin dejenerasyonu ile karakterize lizozomal depo hastalığıdır. Galaktoseramid-3-O-sülfat miyelinin temel bileşenidir (5). Hastalık daha nadir olarak ASA'nın aktivatörü olan Saposin B'nin eksikliği sonucu ortaya çıkar (6). Sinir biyopsilerinin kristal viyole ve toluidin mavisiyle boyanması sonucu depolanan sülfatidler kırmızı



Resim 2. Her iki hemisferde beyaz cevherde yaygın T2 hiperintens lezyonlar, serebral atrofi.

kahverengi bir renk alır (metakromazi) (7). Nadir görülen bir hastalıktır, tüm tipleri için prevalans 100.000 yenidoğanda 1.4-1.8 olarak bildirilmiştir (8-10).

Hastalık otozomal resesif kalıtmalıdır ve mutant gen 22. kromozomda saptanmıştır. MLD ile ilişkili sekiz ASA mutasyonu tanımlanmıştır (11). Bu mutasyonlar fonksiyonel olarak iki gruba ayrılabilir; inaktif ASA'ya neden olan aleller ve düşük enzim aktivitesine sahip ASA'yı kodlayan aleller. 1991 yılında Polten ve arkadaşları genotip-fenotip ilişkisini tanımlamıştır; inaktif ASA kodlayan aleller açısından homozigotluk geç infantil MLD'ye neden olurken, rezidüel enzim aktivitesine sahip ASA kodlayan iki alele sahip kişilerde erişkin tip ve daha az sıklıkla juvenil MLD ortaya çıkar. Juvenil MLD, heterozigotlarda daha sık görülür (12).

Juvenil ve erişkin formlarda en sık karşılaşılan mutasyonlar P426L ve I179S mutasyonlarıdır (13). Klinikte P426L homozigot olanlarda spastik paraparezi ve serebellar ataksinin yol açtığı progresif yürüme bozukluğu görülürken, I179S homozigot olgularda sosyal disfonksiyon ve mental bozuklukların ön planda olduğu şizofreni benzeri tablo gözlenir (13). Erişkin başlangıçlı MLD, psikotik bulguların yanında demans, epileptik nöbetler ve ekstrapiramidal bulgularla da seyredebilir. Erişkin başlangıçlı MLD'de seyir erken başlangıçlı tiplere göre daha yavaştır. MRG'de yaygın subkortikal demiyelinizasyon gözlenir. VEP, beyin sapı uyarılmış potansiyelleri (BAEP) ve SEP'de uzama ve sinir iletimlerinde yavaşlama (< 30 m/saniye) görülebilir. BOS proteini artmış bulunabilir (14). Kesin tanı lökosit veya fibroblastlarda enzim aktivitesinin ölçümü ile konur (7,13-16). Nörolojik bulgu gelişmemiş hastalarda kemik iliği transplantasyonu ya da hematopoietik kök hücre nakli etkili olabilir (17-21).

Lökosit ya da fibroblastlarda azalmış ASA aktivitesinin saptanması ve tipik klinik öykü olan hastalarda MLD tanısı koymak zor değildir. Ancak belirgin olarak azalmış in vitro ASA aktivitesiyle ilişkili ASA yalancı-eksiklik alellerinde heterozigotluk, toplumun %10-20'sinde görülebilir ve bu kişilerde de gerçek MLD hastalarındaki gibi in vitro ASA aktivitesi azalmış saptanır (22-24). Yalancı-eksiklik alelleri açısından homozigot kişilerde de MLD hastalarında olduğu gibi in vitro ASA aktivitesi belirgin olarak düşüktür, ancak in vivo sülfatid aktivitesi sülfatid döngüsünü sağlamaya yeterli olduğundan semptomlar gelişmez (25-28). ASA'nın aktivatörü olan Saposin B'nin eksikliği sonucunda nadiren MLD kliniği ortaya çıkabilir (6). Bu hastalarda da standart yöntemlerle bakılan in vitro ASA aktivitesi normalken in vivo ASA aktivitesi düşüktür. DNA analizi yalancı-eksiklik alelleri ve bazı MLD mutasyonlarını ortaya çıkarmada güvenilir şekilde kullanılabilir (25,26). Ancak yalancı-eksiklik alelinin saptanmış olması, aynı alelde ek bir MLD mutasyonu varlığını dışlatmaz. Her iki mutasyonu taşıyan olgular bildirilmiştir (11). Yalancı-eksiklik ile MLD ayırımın-

da diğ er bir yöntem kùltürde fibroblastların ekzojen olarak eklenen sülfatidleri parçalama yeteneklerinin ölçümüdür (27-31). MLD hastalarında fibroblastların sülfatidleri hidrolize etme yeteneği belirgin olarak azalmıştır. Yalancı-eksiklik olan kişilerde ise hidroliz hızı normalin altında bulunmuştur. Bu yöntem, geç başlangıçlı MLD ile yalancı-eksiklik durumunu ayırmada yetersiz kalır (31). Kompleks ya da atipik olguları değerlendirmede diğ er bir yöntem de idrar sülfatidlerinin ölçümüdür. Normal kişilerde idrarda sülfatid atılımı çok az miktarda iken, MLD hastalarında atılan miktar çok fazladır (4). MLD şüphesi olduğunda idrarda sülfatid miktarı ölçümü son derece önemlidir.

Hastalarımızın muayene bulguları ve öyküsü MLD ile uyumlu ydu ve ASA düşüklüğü tanıyı destekler nitelikteydi. Ancak tanıyı kesinleştirmek bakımından genetik inceleme ve idrarda sülfatid düzeyi ölçümü yapılamadı.

Nadir görölen bir hastalık olması ve psikiyatrik hastalıklarla sıkça karışması sebebiyle, iki olgu literatür eşliğinde sunuma değer göröldü.

KAYNAKLAR

1. Barth ML, Fensom A. Prevalence of common mutations in the arylsulphatase A gene in metachromatic leukodystrophy patients diagnosed in Britain. *Hum Genet* 1993;91:73-7.
2. Tannesen T, Vrang C. Atypical metachromatic leukodystrophy? Problems with the biochemical diagnosis. *Hum Genet* 1984;67:170-3.
3. Sevin C, Aubourg P. Enzyme, cell and gene-based therapies for metachromatic leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:175-83.
4. Kolodny EH. Metachromatic Leukodystrophy and Multiple Sulfatase Deficiency: Sulfatide Lipidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *Metabolic Basis of Inherited Disease*, Vol 12. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1989:1721-50.
5. Kohn H, Manowitz P. Neuropsychological deficits in obligatory heterozygotes for metachromatic leukodystrophy. *Hum Genet* 1988;79:8-12.
6. Von Figura K, Gieselmann V, Jaeken J. Metachromatic Leukodystrophy. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:3695-724.
7. Bosch EP, Smith BE. Disorders of Peripheral Nerves. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). *Neurology in Clinical Practice*. 3rd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000:1661-2, 1741-2, 2076-7.
8. Heim P, Claussen M, Hoffmann B, Conzelmann E, Gärtner J, Harzer K, et al. Leukodystrophy incidence in Germany. *Am J Med Genet* 1997;71:475-8.
9. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004;12:87-92.
10. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999;105:151-6.
11. Gieselmann V, Polten A, Kreysing J, Kappler J, Fluharty A, Bohne W, et al. Mutations in arylsulfatase A alleles causing metachromatic leukodystrophy. *Brain Dysf* 1991;4:235-43.
12. Polten A, Fluharty AL, Fluharty CB, Kappler J, von Figura K, Gieselmann V. Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy. *N Engl J Med* 1991;324:18-22.
13. Rauschka H, Colsch B, Baumann N, Wevers R, Schmidbauer M, Krammer M, et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influences phenotype. *Neurology* 2006;67:859-63.
14. Selcuki D, Bakar E, Kömürçölü N. Nadir görölen bir geç distoni nedeni:erişkin başlangıçlı metakromatik lökodikstrofi (olgu sunumu). *Gülhane Tıp Dergisi* 2009;51:45-8.
15. Baumann N, Masson M, Carreau V, Lefevre M, Herschkowitz N, Turpin JC. Adult forms of metachromatic leukodystrophy: clinical and biochemical approach. *Dev Neurosci* 1991;13:211-5.
16. Biffi A, Capotondo A, Fasano S, del Carro U, Marchesini S, Azuma H, et al. Gene therapy of metachromatic leukodystrophy reverses neurological damage and deficits in mice. *J Clin Invest* 2006;116:3070-82.
17. Krivit W, Shapiro E, Kennedy W, Lipton M, Lockman L, Smith S, et al. Treatment of late infantile metachromatic leukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;322:28-32.
18. Koc ON, Day J, Nieder M, Gerson SL, Lazarus HM, Krivit W. Allogenic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy and Hurler Syndrome (MPS-IH). *Bone Marrow Transplant* 2002;30:215-22.
19. Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:229-39.
20. Görg M, Wilck W, Granitzny B, Suerken A, Lukacs Z, Ding X, et al. Stabilization of juvenile metachromatic leukodystrophy after bone marrow transplantation: a 13-year follow-up. *J Child Neurol* 2007;22:1139-42.
21. Pierson TM, Bonnemann CG, Finkel RS, Bunin N, Tennekoon GI. Umbilical cord blood transplantation for juvenile metachromatic leukodystrophy. *Ann Neurol* 2008;64:583-7.
22. Nelson PV, Carey WF, Morris CP. Population frequency of the arylsulphatase A pseudodeficiency allele. *Hum Genet* 1991;87:87-8.
23. Barth ML, Ward C, Harris A, Saad A, Fensom A. Frequency of the arylsulphatase A pseudodeficiency associated mutations in a healthy population. *J Med Genet* 1994;31:661-71.
24. Zlotogora J, Furman-Shaharabani Y, Goldenfum S, Winchester B, von Figura K, Gieselman V. Arylsulfatase A pseudodeficiency: a common polymorphism which is associated with a unique haplotype. *Am J Med Genet* 1994;52:146-50.
25. Barth ML, Fensom A, Harris A. The arylsulphatase A gene and molecular genetics of metachromatic leukodystrophy. *J Med Genet* 1994;31:663-6.
26. Gieselman V, Polten A, Kreysing J, von Figura K. Molecular genetics of metachromatic leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 1994;17:500-9.
27. Kappler J, Leinkugel P, Conzelmann E, Kleijer WJ, Kohlschütter A, Tonnesen T, et al. Genotype-phenotype relationship in various degrees of arylsulfatase A deficiency. *Hum Genet* 1991;86:463-70.
28. Leinekugel P, Michel S, Conzelmann E, Sandhoff K. Quantitative correlation between the residual activity of beta-hexosaminidase A and arylsulfatase A and the severity of the resulting lysosomal storage disease. *Hum Genet* 1992;88:513-23.

29. Fluharty AL, Stevens RL, Kihara H. Cerebroside sulfate hydrolysis by fibroblasts from a parent with metachromatic leukodystrophy. *J Pediatr* 1978;92:782-5.
30. Kudoh T, Sattler M, Malmstrom J, Bitter MA, Wenger DA. Metabolism of fatty acid-labeled cerebroside sulfate in cultured cells from controls and metachromatic leukodystrophy patients. *J Lab Clin Med* 1981;98:704-13.
31. Wiesmann U, Burkhart T, von Kanel J, Toennesen T, Ghidoni R. Colorimetric determination of sulphatide in cultured fibroblasts from patients with various types of metachromatic leukodystrophy after sulphatide loading test. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:285-8.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Gaye Eryaşar

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

1. Nöroloji Kliniği

İzmir/Türkiye

E-posta: drgeryasar80@yahoo.com

geliş tarihi/received 27/01/2011

kabul ediliş tarihi/accepted for publication 06/05/2011

