

KRABBE HASTALIĞI (GLOBOID CELL LEUKODYSTROPHY)

OLGU SUNUMU

Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ, Dr. Nurdan TUNALI, Dr. E. Handan ZEREN, Dr. Suzan ZORLUDEMİR

ÖZET: Krabbe hastalığı galaktoserebrosidaz enzim eksikliği sonucu gelişen, santral ve periferik sinir sisteminde nörotoksik galaktosilsifingosin ve psychosin birikimine yol açan otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır. Ateş ve kasılma şikayeti ile başka bir hastaneye başvuran 9 aylık erkek bebek, tedavi edilmekteyken solunum ve kardiyak arrest gelişmesi nedeniyle resüsite edilerek Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesine sevk edildi. Öyküsünden 3-4 aylıktan itibaren bebeğin gülmediği, başını dik tutamadığı, destekli oturmadığı, zaman zaman ateş ve kasılmaları olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde, iki kardeşinden biri 12, diğeri 14 aylık iken benzer klinik tablo ile eksitus olmuşlardı. BBT'sinde serebellar ve vermiyon hipoplazi, Dandy Walker malformasyonu, periventriküler beyaz cevherde dansite azalması rapor edildi. Hastaneye yatışının 3. gününde eksitus oldu. Uygulanan otopside, makroskopik incelemede beyinin 500gr ağırlığında (normal ağırlık: 750 gr.) normalden daha sert kıvamda olduğu görüldü. BBT'de rapor edilen bulgular saptanmadı. Kesitlerde beyaz cevherde gri renkte düzensiz yumuşak alanlar mevcuttu. Histopatolojik incelemede beyinde beyaz cevherde yaygın, bir veya birden fazla nukleuslu, eozinofilik, PAS (+) granüler sitoplazmalı, damarlar çevresinde yoğunlaşan, yer yer nodüler yapılar oluşturmuş hücre toplulukları, miyelin kaybı, belirgin gliosis saptandı. Elektronmikroskopik incelemede, bu hücrelerin sitoplazmalarında kıvrımlı tübüler inklüzyonlar görüldü. Olgu ender görülmesi nedeniyle sunuldu ve literatür bilgileri ışığında tartışıldı.

ANAHTAR KELİMELE: Krabbe hastalığı, elektron mikroskopi, beyin

SUMMARY: KRABBE DISEASE (Globoid cell leukodystrophy): A case report. Krabbe's disease is an autosomal recessive disorder caused by the deficiency of galactocerebrosidase. This results in the accumulation of galactosylsphingosine or psychosine which is neurotoxic for both the central and peripheral nervous system. A 9 months old baby was admitted to a hospital with the complaint of fever and spasms. The boy then developed cardiac arrest and transferred to Çukurova University Medical Faculty after resuscitation was performed. The cerebral CT scan showed cerebellar vermillion hypoplasia, Dandy-Walker malformation and hypodense areas in periventricular white matter. The boy died three days after his hospitalization. Autopsy was performed. On macroscopic examination, the brain was 500 gr (normal: 750 gr) and abnormal hardness was noticed where as CT scan findings were not confirmed pathologically. There were soft, irregular, gray areas in the cut surfaces of the white matter. Microscopically, several uninucleated and multinucleated cells with abundant PAS-positive cytoplasm were present in the white matter. These cells were showed angiocentric distribution and less commonly have a nodular formation. Demyelination and severe gliosis were also observed. Ultrastructurally, intracytoplasmic tubular inclusions in the PAS positive cells were detected. It was presented because of the rarity of this disease and discussed in view of the literature.

KEY WORDS: Krabbe's disease, electron microscopy, brain

GİRİŞ

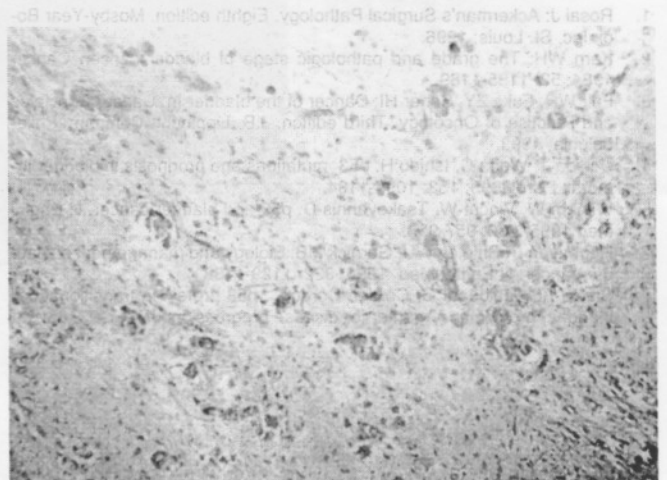
Krabbe lökodistrofisi, 1916'da Krabbe tarafından infantil serebral sklerozis olarak tanımlanmıştır. 1924'te Collier ve Greenfield hastalığın karakteristiği olan hücreler için "globoid cell" terimini kullanmışlardır (1). Krabbe lökodistrofisi, otozomal resesif geçiş gösteren, nadir bir hastalıktır. Literatürde 200'ün üstünde olgu bildirilmiştir (2). Lizozomal galaktoserebrosid β galaktosidaz enzim eksikliği sonucu ortaya çıkar. Bu enzim, galaktoserebrosidin seramid ve galaktoza dönüşmesinde gereklidir (3). Enzim eksikliği, santral ve periferik sinir sistemi için nörotoksik olan galaktosilsifingosin veya psychosine birikimine yol açar (4). Olguların çoğu infantil dönemde görülmesine rağmen, geç başlayan ve adult formlar da bildirilmiştir (1,2). Infantil formda semptomlar genellikle 3-6 ayda başlar, hızlı bir klinik seyir gösterir ve 2 yaştan önce ölümle sonuçlanır.

Bu çalışmada infantil formda bir Krabbe lökodistrofi olgusu sunulmaktadır.

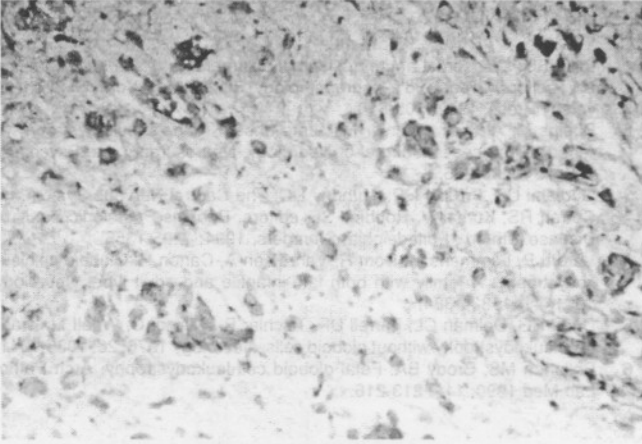
OLGU SUNUMU

Ateş ve kasılma şikayeti ile başka bir hastaneye başvuran 9 aylık erkek bebek, tedavi edilmekteyken solunum ve kardiyak arrest gelişmesi nedeniyle resüsite edilerek Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne sevk edildi. Öyküsünden, 3-4 aylıktan itibaren bebeğin gülmediği, başını dik tutamadığı, destekli oturmadığı, zaman zaman ateş ve kasılmaları olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde, iki kardeşinden biri

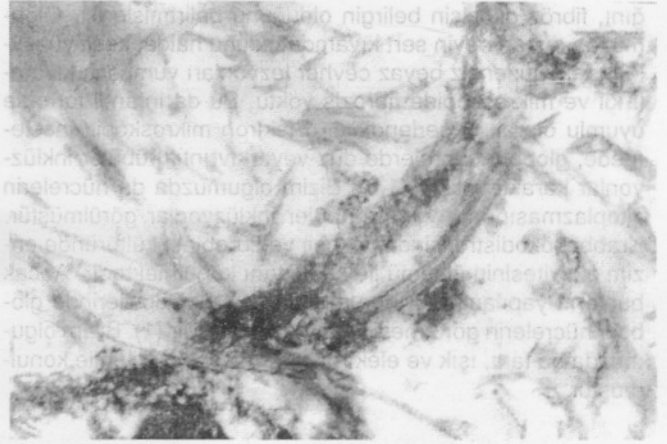
12, diğeri 14 aylık iken benzer klinik tablo ile eksitus olmuşlardı. Bu bebeklere otopsi yapılmamıştır. Fizik muayenede: ateş 36 °C, nabız 160/dk, TA 100/50 mmHg olarak saptandı. Şuur kapalı, akciğer bazalinde solunum sesleri azalmıştı, kalp ritmik taşikardik, karaciğer 2 cm palpe edildi, umbilikal herni saptandı. Laboratuvar bulguları: Hb 10.7, beyaz küre 12500, trombosit 405000, sedimentasyon 15 mm/saat, glukoz 157, kreatinin 0.6, Na 130, K 2.7, Ca 8.5, laktik asit 57, prüvik asit 1.2 olarak bulundu. BBT'sinde serebellar ve vermiyon hipoplazi, Dandy Walker malformasyonu, periventriküler beyaz cevherde dansite azalması rapor edildi. Spontan solunumu olmayan hasta mekanik ventilatörle ta-



Resim 1: Beyaz cevherde belirgin gliosis, demiyelinizasyon ve globoid hücreler (HE X 40).

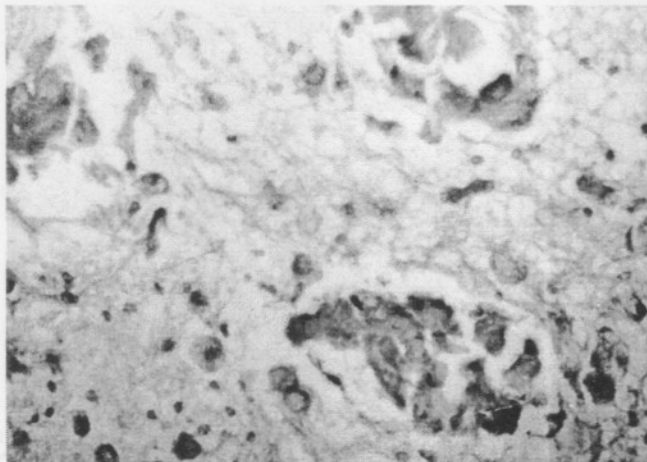


Resim 2: Nodüler yapılar oluşturan globoid hücreler ve reaktif gliozis (HE X100).



Resim 4: Globoid hücrelerin sitoplazmasında kıvrıntılı tübüler inklüzyonlar (X24000).

kip edilip, araştırılırken 3. günde eksitus oldu. Bebeğe ailenin isteği ile tam otopsi yapıldı. 6700 gr ağırlığında, tepe-topuk mesafesi 70 cm, tepe-sakrum 43 cm, baş çevresi 45 cm, göğüs çevresi 41 cm, karın çevresi 38 cm, topuk-ikinci parmak 10 cm olan haricen erkek görünümünde bebektir. Dış görünüşte umbilikal herni dışında patoloji saptanmadı. Ön fontanel 3x2 cm genişlikteydi. Makroskopik incelemede beyin 500 gr ağırlığında (normal 750 gr), normalden daha sert kıvamda görüldü, BBT'de rapor edilen bulgular saptanmadı. Leptomeninksler frontalde ve bazalde opak görünümdeydi, beyaz cevherde gri renkte düzensiz yumuşak alanlar mevcuttu. Diğer organlarda patoloji saptanmadı. Işık mikroskopik incelemede beyinde beyaz cevherde yaygın, bir ya da birden fazla nükleuslu, eozinofilik, granüler PAS pozitif sitoplazmaya sahip damarlar çevresinde yoğunlaşan yer yer nodüler yapılar oluşturan hücre toplulukları, miyelin kaybı, belirgin gliozis ve mononükleer iltihabi hücreler görüldü (Resim 1,2,3). İmmünohistokimyasal yöntemle uygulanan GFAP ile tanımlanan hücrelerde boyanma izlenmedi. Elekttron mikroskopik incelemede bu hücrelerin sitoplazmalarında kıvrıntılı tübüler inklüzyonlar saptandı (Resim 4). Olgu, Krabbe lökodistrofisi (Globoid lökodistrofi) olarak değerlendirildi.



Resim 3: Damar çevresinde, PAS pozitif geniş sitoplazmalı globoid hücreler (PAS X200).

Diğer organlardan hazırlanan histolojik kesitlerin ışık mikroskopik incelemesinde: akciğerde bronkopnömonik infiltrasyon, kalpte fokal miyokardit, karaciğerde Kupffer hücre hiperplazisi ve vakuoler dejenerasyon, dalakta akut splenitis saptandı.

TARTIŞMA

Krabbe lökodistrofisinin'de galaktoserebrozid (galaktozidaz enzim eksikliği, santral ve periferik sinir sistemi için nörotoksik olan galaktosil sifingozin veya psychosine birikimine yol açar. Bu enzimi kodlayan gen 14. kromozomda lokalizedir (4).

İnfanıl formda semptomlar, normal neonatal dönemi takiben genellikle 3-6 ay civarında ortaya çıkar. İrritabilite, tonik spazmlar, opistotonik postür, yüksek ateş atakları sık görülür, sonuçta optik atrofi ve körlük gelişir. Hastaların çoğu 2 yaştan önce kaybedilir (1,2). Bizim olgumuzda da 3-4 aylıkken motor gelişme geriliği farkedilmiş, zaman zaman ateş ve kasılmaları olmuştur. Bebek 9 aylık olduğunda eksitus olmuştur. Olgumuzun iki kardeşi, biri 1 yaşında diğeri 14 aylık iken benzer tablo ile eksitus olmuştur. Ancak bu beklere otopsi yapılmamıştır. Phelps ve arkadaşlarının(2) bildirdiği 4 olgudan ikisi kardeş olup, geç başlangıç gösteren tipteydi. Ancak farklı klinik seyir göstermişlerdir. Birinde progressif bir tablo hakimken, diğeri normal yaşamını sürdürülebilmektedir. Verdru ve arkadaşları(4) da, aynı aileden biri geç infanıl diğeri adult formda iki olgu bildirmişlerdir. Krabbe lökodistrofisinde görülen karakteristik hücrelere, Collier ve Greenfield "globoid" adını vermişlerdir. PAS pozitifdirler, beyinde hem perivasküler hem de serbest olarak bulunurlar. Olgumuzda beyaz cevherde yaygın, damarlar çevresinde yoğunlaşan, PAS(+), granüler sitoplazmalı globoid hücreler, miyelin kaybı ve gliozis görülmüştür. Globoid hücrelerin astrosit kökenli olduğuna inanılıyordu. Ancak şimdi histiosit, mikroglia ve diğer mezenkimal hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir(5). Olgumuzda da globoid hücrelerin GFAP ile boyanmadığı görülmüştür. Bu bulgumuz, globoid hücrelerin astrositik kökenli olmadığını destekler niteliktedir. Ayrıca GFAP çalışması globoid hücrelerin tuberos sklerozda görülen, subependimal astrositomlardaki dev astrositlerden ayırımına da yardımcıdır. Dunn ve arkadaşları (5), globoid hücrelerin görülmediği kronik bir olgu tanımlamışlardır. Hastalık uzun sürdüğü zaman globoid hücrelerin ortadan kalktı-

ğını, fibröz gliozisin belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Olgumuzda dıştan beyin sert kıvamda olduğu halde, kesit yüzeylerindeki düzensiz beyaz cevher lezyonları yumuşak kıvamlı idi ve mikroskopide fibrozis yoktu. Bu da infantil form ile uyumlu olarak değerlendirildi. Elektron mikroskopik incelemede, globoid hücrelerde düz veya kıvrıntılı tübüler inklüzyonlar karakteristiktir (1,6). Bizim olgumuzda da hücrelerin sitoplazmasında kıvrıntılı tübüler inklüzyonlar görülmüştür. Krabbe lökodistrofisinde, lökosit ve fibroblast kültüründe enzim aktivitesinin ölçümü ile kesin tanı konulmaktadır. Ancak bunların yapılamadığı durumlarda beyin biyopsilerinde globoid hücrelerin görülmesi ile tanıya gidilebilir (1). Bizim olgumuzda da tanı, ışık ve elektron mikroskopik veriler ile konulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Lake BD: Lysosomal and peroxisomal disorders. In: Adams JH, Duchon LW, editors. Greenfield's Neuropathology. 5th ed. New York: Oxford University Press, 1992; 709-810.
2. Phelps M, Aicardi J, Vanier MT: Late onset Krabbe's leukodystrophy: a report of four cases. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1991; 54: 293-296.
3. Girolami UD, Froesch MP, Anthony DC: The Central Nervous System. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, editors. Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed.. Philadelphia: Saunders, 1994; 1295-1356.
4. Verdu P, Lammens M, Dom R, Van Elsen A, Carton H: Globoid cell leukodystrophy: A family with both late-infantile and adult type. Neurology 1991; 41: 1382-1384.
5. Dunn HG, Dolman CL, Farrell DF, Tischler B, Hasinof C, Woolf LI: Krabbe's leukodystrophy without globoid cells. Neurology 1976; 26: 1035-1041.
6. Pollanen MS, Brody BA: Fetal globoid cell leukodystrophy. Arch Pathol Lab Med 1990; 114: 213-216.