

Krabbe Hastalığı*

(Globoid lökodistrofi)

Dr. Behçet Tınaztepe**, Dr. Keriman Tınaztepe***

Dr. Emire Özdirim**** Dr. Gülsev Kale*****

Ö Z E T

Klinik olarak dejeneratif beyin hastalığı bulguları veren, bir ailenin 4 çocuğunun birinde 11 aylık iken yapılan post-mortem muayenesinde memleketimizde ilk defa tanımladığımız Krabbe Hastalığı vak'ası takdim edilmiştir. Optik siniri içine alması Dünya Tıp kaynaklarında ikinci kez izlendi. Beyin dışı organlarda izlenen morfolojik bulgular sistemik viral bir enfeksiyon ile uyumlu bulunması bize enfeksiyonların miyelin yıkımında etkili olan enzimleri harekete getirebileceği olasılığını düşündürdü.

S U M M A R Y

A case of KRABBE'S disease (Globoid Cell Leucodystrophy) occurring in one Turkish Family indicating autosomal recessive mode of genetic expression is presented for the first time from Turkey. Boy was in good health until six months of age at that time progressive neurological disturbances were noted similiar to seen in other siblings who were all died. At the age of 11 months diagnosis made at post-mortem examination. Interestingly, enlargement and involvement of optic nerve was noted which is recorded only once in the literature. Morphological findings of viscera were competible with viral infection which may act as a «TRIGGER» mechanism of disintegration of myelin.

* Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Çalışmalarından, Milli Pediatri Kongresinde tebliğ edilmiştir. Eylül, 1976, İzmir

** Hacettepe Tıp Fakültesi, Patoloji Profesörü

*** Hacettepe Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü ve Pediatrik Patolojist

**** Hacettepe Tıp Fakültesi, Pediatri Doçenti ve Pediatrik nörolojist

***** Hacettepe Tıp Fakültesi, Pediatri öğretim görevlisi

Alkoliklerin beyinlerinin sert görünümünü belirtmek için 1879 yılında Strumpell¹⁵ diffüze skleroz deyimini kullanmış ve sonraki araştırmacılar diffüz serebral sklerozun çok değişik hastalık gruplarını içine aldığını göstermişlerdir. Nitekim Krabbe,¹¹ 1916 yılında «Diffüz beyin sklerozunun ailesel ve infantil yeni bir tipi»nin klinik tablosunu tarif etmiştir, Krabbe'nin kendi deyimini ile belirttiği hastalığın özellikleri şöylece özetlenebilir.

«Genellikle ailesel, 5. ci ayına kadar oldukça iyi görülen çocukta az çok akut başlayan, ilerleyici seyirli, adale sertliği, nistagmus, yaygın paresis ile başlangıcından 5-6 ay sonra ölümle sonuçlanan, hastalık.» 1924 senesinde Collier ve Greenfield' Krabbe'nin tarif ettiği hastaların beyinlerde gördükleri bu özel hücreler için «Globoid hücre» deyimini kullanmışlardır. 1928 senesinde Bielschowsky ve Henneberg⁴ beyaz cevherin familial, progressive degenerasyonu için Leukodistrofi deyimini ile diffüz serebral skleroz grubu içinde yeni bir antite oluşturmuşlardır. Leukodistrofi deyimine kalıtsal, miyelin metabolizması bozukluğu sonucu miyelin kaybına yol açan beyaz cevher hastalığı anlaşılır. Krabbe'nin tarif ettiği bu hastalığa bu nedenle Globoid (küresel görümlü) sell Leukodistrofi'de denmiştir.

Histokimyasal ve biokimyasal tetkikler Globoid hücrelerin makrofajik olduğunu ve migroglialardan oluştuğunu^{1, 3, 6, 8} göstermiştir. Tetkikler Globoid hücrelerindeki maddenin, normaldeki miyelin yıkılması ile ilgili enzimlerin yoksunluğuna bağlı olduğunu ve galaktoserebrosid (Galaktosil seramid) tabiatında olduğunu göstermiştir.^{16, 19} Deneysel yolla hayvan beyinlerine verilen bu serebroside aracılığı ile globoid hücreler yapılmış globoid hücre oluşmasının bu tip serebroside (galaktoserebroside) özel olduğu gösterilmiştir^{2 - 14}. Enzim bozukluklarının beyin dışındaki hücrelerde'de gösterilmesi sonucu Krabbe hastalığına galactosyl ceramide lipidosis'de denmesine neden olmuştur. Sık görülen bir hastalık olmamakla beraber dünya literatüründe vak'a sayısı gittikçe artmaktadır. Memleketimizde, bu hastalığın tanımlandığına dair şimdiye kadar yapılmış bir yayın imkanlarımız dahilinde bulunmamıştır. Amacımız, memleketimizde ilk defa post-mortem muayene ile tanımladığımız ve optik sinir neuropatisi de gösteren bir Krabbe hastalığı vak'ası takdim etmek ve hastalığın tartışmalı yönlerini kaynaklar aracılığı ile özetlemektir.

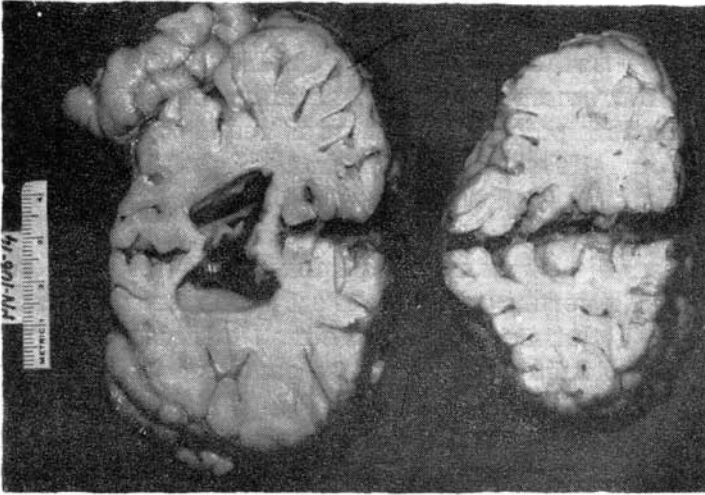
VAK'A TAKDİMİ

Hastamız 25 yaşındaki annenin 4. cü çocuğu olarak evde komplikasyonsuz bir doğumla dünyaya gelmiştir. Ebeveyn sağ ve sıhhatte ve aralarında uzak bir akrabalık vardır. Anne intrauterin çocuk hareketlerini normal değerlendirmiştir. Çocuk doğumu müteakip ağlamış, morarma ve sarılığı olmamıştır. Bebek ailesi tarafından Hacettepe Çocuk Hastanesine ilk defa 20 günlük iken, hiç bir şikâyet veya bulgu izlemedikleri halde ve yalnızca diğer 4 kardeşinin 4 aylık ile bir yaş arasında benzer şekilde ağlama, kasılma, kusma, ve ishâl tablosu ile exitus olmasından yakındıklarından getirilmiştir.

Fizik muayenede normal bulunmuş, çocuk tekrar 3 aylık ve 5.5 aylık iken; görüldüğünde gene normal bulunmuştur. Çocuk dördüncü defa altı aylık iken hareketlerinde azalma, oturamama, elleri ile tutamama nedeniyle getirilmiştir. Muayenede hipotonik olması, pupil reaksiyonlarının bulunup, derin tendon reflekslerinin alınmaması, babiniskinin iki taraflı müspet klonusun menfi bulunuşu Werding - Hoffmann hastalığını düşündürmüş ise de EMG'de normal bulunmuştur. Aile hikâyesi nedeni ile yapılan genetik danışmada otosomal ressesif hastalık olarak yorumlanmıştır. 10 aylık iken tekrarlanan kontrolünde hareketlerinin gittikçe azalma, kasılma, solunum zorluğu ve ishâli olduğu, muayenede ise genel spastisite ve akciğerlerinde krepitan raller saptanmıştır. Hasta son kez 11 aylık iken kasılma, halsizlik, yutamama, ve solunum güçlüğünde artma nedeniyle tekrar getirilmiştir. Fizik muayenede 6400 gram, boy 45 cm, ateş : 38.5°C, Nabız : 158/dak, Solunum : 31/dak, genel durumun bozuk, etrafla ilgisiz, anormal ağlama, ileri derecede spastisite bulunmuş, papil stazı ve optik atrofi görülmüştür. Rutin kan, idrar ve biokimya bulguları normal değerlerde bulunmuştur. x-ray, bronkopnömoni göstermiştir. Klinikte degeneratif beyin hastalığı düşünüldüğünden idrarda metakromatik cisimcikler aranmış negatif bulunmuştur. Sural sinir biopsisi, biopsi alış tekniği yönünden başarıya ulaşmamıştır.

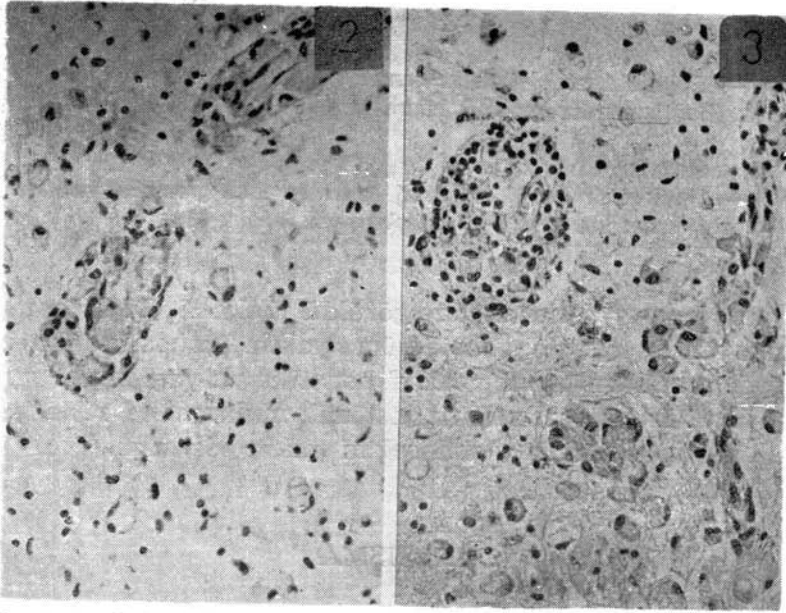
Arylsulfataz enzim çalışması kan hemolize olduğundan yapılmamıştır. Lomber yolla alınan BOS muayenesinde hücre görülmemiş, protid 480 mgr/dl şeker 40 mgr/dl eş zamanlı kan şekeri 72 mgr/dl bulunmuştur. Hastaya sıvı ve antibiotik verilmiş, beslenme sorunları gittikçe artan hasta, yatışının 12. ci gününde ateş, deride makullo papüller döküntüler göstermiş ve aynı gün genel durumu çok bozularak exitus olmuştur.

Post Mortem Muayenede : Başlıca makroskopik bulgular beyinde görüldü. Beyin normalden küçük, omurilikle beraber 700 gram, (yalnız beyin normali 825 gram) Subaraknoid aralık genişlemiş ve sıvı ile dolu girusların patterni korunmuş fakat hafifçe incelmış (atrofik) olduğu bulundu. Optik sinir beklenenin iki misli 0.6 cm çapında (normal kontrol 0.3 cm) kalın olduğu izlendi. Beynin koroner kesitlerinde beyaz cevherin her iki hemisferde yaygın ve belirgin olarak azaldığı, renginin grimsileştiği ve biraz sertçe olduğu saptandı. Subkortikal assosiyasyon lifleri (arcuate fibers) görülebiliyordu. Yan ve üçüncü ventriküllerde genişleme, cidarlarında yeniklikler ve süngerimsi bir görölüm vardı. (Şekil 1). Mikroskopik muayenede, nöronların



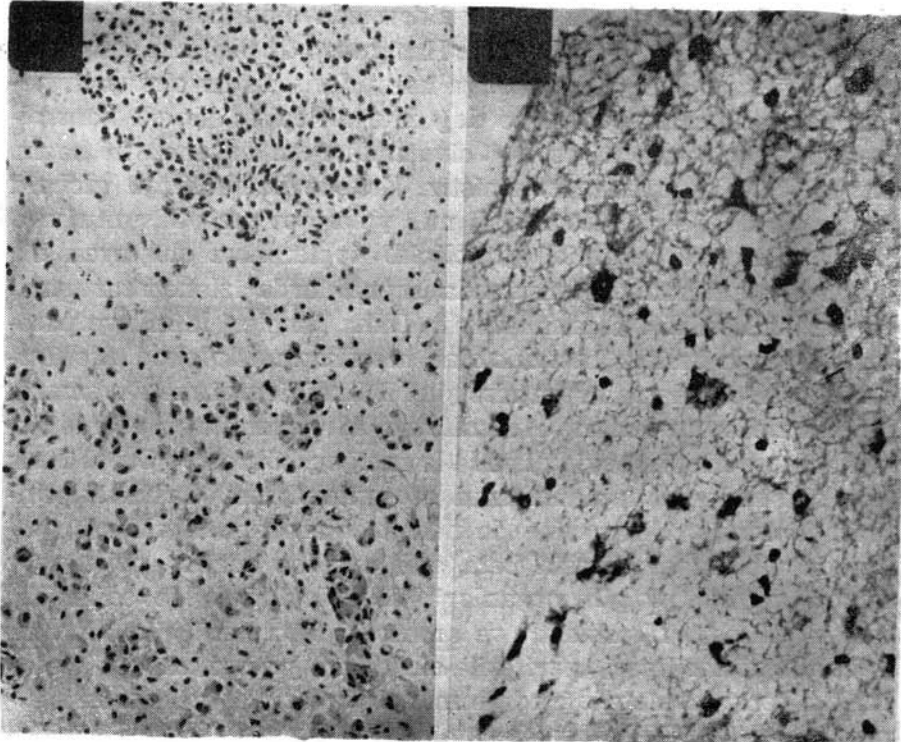
Şekil 1 — Enine kesitlerde her iki beyin yarımkürelerinde beyaz cevherde azalma, giruslarda incelme ve ventriküllerde genişleme görülüyor.

normal görölümüne karşıt beyaz cevherde belirgin gliosis ve luxol fast blue ile gösterilen miyelin kaybı vardı. En karakteristik bulgu ise dev (giant) hücrelerin (globoid hücrelerin) görülmesiydi (Şekil 2-3). Ayrıca damar çevrelerinde bol adette epitelooid hücrelerde vardı (Şekil 4). PAS ile globoid hücreler ve epitelooid hücreler pozitif reaksiyon verdi ve reaksiyon diastaz ile kaldırılamadı. Parafin ve frozen kesitlerinde Kresil viole ve toluidin blue metakromazi reaksiyonları negatif bulunduğu gibi oil red O, Şarlah, Sudan B Black metoduyla yapılan lipid çalışmalarında negatif bulundu. Optik sinirde demivelinizasyon ve gliosisine bulunmasına karşıt globoid hücre görülmedi, fakat PAS ile pozitif re-



Şekil 2.3 — Müteaddit nüveli epiteloïd makrofaj hücre grupları (Globoid hücreler)

Hematoxylen eosin x 275. x 350



Şekil 4 — Epiteloid makrofajların damar çevresinde tek, tek fakat yoğun topluluğu (Sağ kenarda, globoid hücre grupları ve tek tek dağılmış görünümde)

Hematoxvlen eosin x 140

Şekil 5 — Optik sinir kesiti makrofaj içlerinde ince granüller halinde PAS pozitif tanecikler var. Globoid hücre yok. PAS x 350

aksiyon veren granüler madde görüldü (Şekil 5). Diğer organların muayenelerinde de globoid hücre yoktu. Trakeo-bronkitis, interstisyel bronkopnömoni, reaktif hepatitis ve yağlanma, splenitis ve fokal interstisyel nefritis, sistemik muhtemelen virutik bir hastalığın da eklenmiş olabileceğini telkin ediyordu.

TARTIŞMA

Hastalığın karakteristik klinik seyri vak'amızda olduğu gibi doğduğunda normal görülmesi septomların 4-6 ay arası başlaması ve 1-2 yaş içinde ölümlerle sonlanmasıdır (11, 20). Kaynaklarda bildirilen vak'aların hepsi vak'amızda olduğu gibi otosomal ressesi ve bir geçiş gösterir (21). Hastanın 4 kardeşinin de benzer şekilde ölmesi ailenin bu çocuğa karşı daha duyar olmasına neden olmuştur. Hasta klinikte doğumu müteakip sık sık kontrollerden sonra, yaşı 10. cu ay civarında iken degeneratif beyin hastalığı bulgularını göstermiştir. Krabbe hastalığının globoid hücre tipinde bir lokodistrofi mi? yoksa enzim yoksunluğuna bağlı galaktosil ceramid (glikolipid) toplanması oluşturan bir lipidosis çeşidimidir? Konusunda kaynaklarda izlenen tartışmalar henüz kesinlik kazanmamıştır. Daha önceleri klinik ve patolojik yönden benzer hastalık olan metakromatik lokodistrofilerde bu cins tartışmalar yapılmıştır. Bilindiği gibi metakromatik lokodistrofilerde enzim (Arılsulfataz A) yoksunluğu ve metakromatik maddenin beyin dışında karaciğer, böbrek ve Sural Sinir gibi oluşumlarda toplandığının gösterilebilmesi, hastalığa sulfatid Lipidosis denmesine de neden olmuştur. Krabbe hastalığında Galaktoserebrosid beta galaktosidaz enzim noksanlığı karaciğer, böbrek gibi organlar¹⁵ ile kolaylıkla elde edilebilir. Serum, lökosit, fibroblast¹⁶ ve amniotik hücreler¹⁷ gibi materyellerde gösterilmesi, periferik sinirlerin patognomonik olmakla beraber afete uğradığının bulunması^{1, 5, 9} ve kalıtsal geçiş, hastalığa Galaktosil Seramide (galaktaserebrosid) Lipidosis denmesine de yol açmıştır.

Krabbe hastalığında (vak'amızda izlendiği gibi) viserlerde; klasik depo hastalıkları olan Niemann - Pick ve Gaucher gibi lipidosislerde oluşan depo hücreleri görülmez. Bu ise Krabbe hastalığında toplanan maddenin az ve hastalığın kısa süreli olmasına bağlanabilir.¹⁶

Laboratuvar aracılığı ile Klinik tanı : Hastaların klinik bulguları patognomonik değildir.¹⁰ Rutin laboratuvar tetkiklerinin normal oluşu nedeniyle bunlarda tanıya yardım etmez. Abnormal bulgu vak'amızda olduğu gibi likör sıvısında hücre artmaksızın proteinlerde artma olabilir.^{10, 21} Kesin tanı beyin biopsisi ile yapılır. Sural sinir biopsisi metakromatik lökodistrofide olduğu gibi tanıya yardım etmez. Metakromatik maddenin olmayışı, miyelinde degeneresans ve asit fosfataz enzimlerinin artışı gibi bulgular tanıya dolaylı olarak yardımcı olabilir.^{1, 5, 9} Antemortem tanıda esas olan laboratuvar bulgusu, galakto serobrosid beta galaktosidaz enzim noksanlığının serum, lökosit, fibroblast gibi hücre kültürlerinde gösterilmesidir. Şöyle ki bu enzim noksanlığı gösterilebilirse beyin biopsisi gerekmez.¹⁷ Beyin biopsileri aile başka çocuk istiyorsa genetik tavsiye için yapılabilir. Beyin biopsilerinde miyelin yoksunluğu, perivasküler epitelioid ve globoid hücreler hastalık için patognomoniktir. Ne var ki vak'amızda olduğu gibi korteksin U-lifleri, (Assosiyasyon lifleri) hemen altındaki beyaz cevher nispeten korunmuş olabilir. Ve tipik hücreler derinlere doğru olabilir. Bu nedenle biopsilerin beyaz cevherin takriben 0.5 cm derinliklerine varılabildiği olması tanı için gereklidir. Vak'amızda optik sinirin çapının normalin takriben iki katına (aynı yaş için normal kontrol yaparak) ulaştığı izlenmiştir. Mikroskop muayenesinde globoid hücre optik sinirde görülmemiş buna mukabil makrofajlarda PAS pozitif ufak granüller izlenmiştir. Optik sinirin krabbe hastalığında afete uğrayabileceği ilk defa 1972 de Yunis ve Lee²² tarafından gösterilmiştir. Bizde bu izlemeyi ikinci kez yapmak olanağını bulduk.

Enzim bozuklukları : Krabbe hastalığında enzim bozukluğunun gösterilmesi çalışmaları ilk defa 1967 senesinde Bachittwat tarafından yapılmış ve Serebrosid sulfotransferaz'da azalma yayınlanmıştır. Suzuki¹⁵ 1970 te yaptığı enzim tetkiklerinde serebrosid sulfotransferaz enzim azalmasının diğer dismiyelinizasyon gösteren hastalıklarında da görülebileceği yönü ile esas enzim yoksunluğunun Galaktoserobrosidaz - Beta ga-

laktosidaz olduğunu göstermiştir. Bu enzim olmayınca normal miyelin yıkımı başarısız olup dokuda serebrosid toplanıyor ve bu madde de globoid hücreyi oluşturuyor. Bundan sonraki senelerde sırası ile bulunan enzimler 1972 de psikosin beta galaktosidaz¹⁶, 1973 Monogalaktosil digliserid betagalaktozidaz,¹⁸ ve 1974'te Laktosil seramid Betagalaktosidoz enzimleridir¹⁰. Böylece, şimdiye kadar Krabbe hastalığında miyelin katabolizması bozukluğu ile ilgili 4 enzim tanımlanmıştır^{10 - 91}. Beta galaktosidaz enzim etkisinin normal miyelin yapısındaki değişik galakto lipid substratlarına (etki maddelerine) karşı etkisinin azalması hastalığın daha iyi anlaşılabilir olmasında yararlı olabileceği beklenebilir. Bu çocukların beyinde miyelin neden azdır?. Suzuki ve arkadaşları bunu psikosinin etkisine bağlıyorlar¹². Psikosin toksik maddedir, miyelin yapan oligodendroglia hücrelerini öldürür. Bu deneysel varsayım aynı zamanda oligodendrogliganın bu hastalarda neden azaldığını da açıklar. Ne var ki Wenger¹⁹ gerek Krabbe hastalarının beyinde ve gerekse normalde psikosin bulunduğuna ait biokimyasal kanıt bulmuşlardır. Daha ileri biokimyasal tetkiklerin bu soruları aydınlatacağı beklenmektedir. Enzimatik tetkikler ile, hastalık taşıyıcıları da (Kariyer) tanımlanabilir, fakat hatalı (FALSE) pozitif (müspet) sonuçlar elde edilebilir²¹.

Prognoz ve Tedavi : Çocuklar genellikle 1-2 yaşına varmadan ölürlür. Bilinen bir tedavisi yoktur. Hastalardaki geri dönmeyen ilerleyen harabiyet nedeniyle, teorik yönden yararlı olabilecek tedavi ancak doğumdan önce yapılabilirse yararlı olabilir. Amniyositlerde enzim defektinin tanımlanabilmesi bu tedavi imkanını açık bırakmaktadır. Şimdiki halde enzim defektinin gözlenilmesi, ailede diğer çocuklarda Krabbe hastalığı tanımlanmış ise abortus yapmak için düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 — Allen, N and Veyra, E : Microchemical and histochemical observations in a case of Krabbe's leukodystrophy. J. Neuropath. Exper. Neurol. **26** : 456, 1967.
- 2 — Austin, JH, Lehfeld, D : Studies in globoid (Krabbe's) leucodystrophy : III. Significance of Experimentally-produced globoid-like elements in Rat white matter and spleen. J. Neuropathol. Exper. Neurol. **24** : 265, 1965.

- 3 — Austin, J.H : Studies in Globoid (Krabbe) leukodystrophy, *J. Neurochem.* **10** : 921, 1963.
- 4 — Bielschowsky, M and Henneberg, R : Uber familiare diffuse sclerose (Leukodystrophia Cerebri progressiva hereditaria) *J. Psychol. Neurol.* **36** : 131, 1928.
- 5 — Bischoff, A, and Ulrich, J : Peripheral neuropathy in globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease). Ultrastructural and Histochemical findings. *Brain*, **92** : 861, 1969.
- 6 — Blackwood, W, and Cuming, J.N : A histochemical and chemical study of three cases of diffuse brain sclerosis : *J. Neurol. Neurosurg. psychiatry.* **17** : 33, 1954.
- 7 — Collier, J, Greenfield, J : The encephalitis periaxialis of schilder A clinical and pathological study, with an account of two cases, one of which was diagnosed during life *Brain*, **47** : 489, 1924.
- 8 — D'Agostino. An, Sayre. Gp. Hayles. Ab : Krabbe's disease : Globoid cell type leuodystrophy. *Arch. Neurol.* **8** : 22, 1963.
- 9 — Dunn, Gh, Lake Bd, Dolman, Cl, and Wilson. J : The neuropathy of Krabbe's infantil sclerosis (Globoid cell leucodystrophy). *Brain* : **92** : 329, 1969.
- 10 — Hagberg, B, Sourander. P, and Svennerholm. L : Diagnosis of Krabbe's infantile leucodystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **26** : 195, 1963.
- 11 — Krabbe. K : A new familial, infantile form of diffuse brain-sclerosis *Brain* : **39** : 73, 1916.
- 12 — Malone, Mj, Szöke. Mc, and Looney Gl : Globoid leukodystrophy. I. clinical and Enzymatic Studies II, Ultrastructure and chemical pathology *Arch. Neurol* **32** : 606 (I) 1975.
- 13 — Miyatake, T and Suziki. K : Globoid cell leukodystrophy : additional deficiency of psychosine galactosidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **48** : 538, 1972.
- 14 — Olsson. Y, Sourander, p, Svennerholm. L : Experimental studies on the pathogenesis of leucodystrophies : I. the effect of intra. Cerebrally injected sphingolipids in the rat's brain., *Acta Neuropathol.* **6** : 153, 1966.
- 15 — Strumpell. A : Uber diffuse hirnsclerose. *Arch. psychiatr. Nervenkr.* **9** : 268, 1879.
- 16 — Suzuki, K and Suzuki. Y : Globoid cell leucodystrophy. (Krabbe's Disease : Deficiency of Galactocerebroside beta-galactosidase. *Proc Natl. Aced. Sci.* **66** : 302, 1970.
- 17 — Suzuki, yand suzuki. K : Krabbe's globoid cell lenkodystroph : Deficiency of Galacyocerebroside in serum, Leukocytes and fibroblasts. *Science* : **171** : 73, 1971.
- 18 — Wanger, DA. Sattler. M and Markey, s.p. : Defriciency of Monogalactosyl diglyceride beta. Galactosidase Activity in Krabbe's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **53** : 680, 1973.

- 19 — Wanger, DA, Sattler, M and Hiatt, W : Globoid cell leukodystrophy : Deficiency of lactosyl ceramid beta galactosidase. Proc. Nat. Acad. sci. **71** : 854, 1974.
- 20 — Wenger DA and Riccardi VM : Possible misdiagnosis of Krabbe disease. J. Pediat. **88** : 76, 1976.
- 21 — Wilson, J, Lake BD and Dunn HG : Krabbe's leucodystrophy some clinical, Genetic and pathogenetic considerations J. Neurol. Sci **10** : 563, 1970.
- 22 — Yanis, EÖ and Lee, R : Further observation on the fine structure of Globoid leukodystrophy Human pathol. **3** : 371, 1972.