

## BİR OTOPSİ OLGUSUNDA OTOSOMAL ÇEKİNİK LÖKODİSTROFİ: CANAVAN HASTALIĞI

Uz. Dr. Arzu AKÇAY TURAN<sup>1</sup>, Uz. Dr. Işıl PAKIŞ<sup>1</sup>, Uz. Dr. Ferah KARAYEL<sup>1</sup>, Uz. Dr. Bülent ÖZATA<sup>1</sup>,  
Uz. Dr. Doğanay KÜRKCÜ<sup>1</sup>, Prof. Dr. Aydın SAV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu, İstanbul

<sup>2</sup> Marmara Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

### Özet

Canavan hastalığı, beyaz cevherin spongiform dejenerasyonu ile kendini gösteren nadir görülen otosomal çekinik (resesif) bir lökodistrofidir. 17. kromozomun kısa kolunda lokalize bir genin mutasyonunun neden olduğu aspartoasilaz enzim eksikliğinin bu hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı, özellikle çocukluk çağında, ani ve şüpheli ölüm nedeni olarak karşımıza çıkabilecek metabolik hastalıklardan biri olan Canavan hastalığında beyinde saptanan morfolojik değişiklikleri, olgunun klinik özellikleri ile birlikte ortaya koymaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Canavan Hastalığı, Lökodistrofi, çocukluk çağ, N-asetilaspartat, N-asetilaspartilglutamat.

### CANAVAN DISEASE: AN AUTOSOMAL RECESSIVE LEUKODISTROPHY IDENTIFIED AT AUTOPSY

#### Summary

Canavan disease is a very rare autosomal recessive leukodistrophy characterized by spongiform degeneration of the white matter. Disease is caused by mutations in the aspartoacylase gene which lead to deficiency of aspartoacylase enzyme activity. The aspartoacylase gene localized on the short arm of chromosome 17.

Like all other Leukodystrophies Canavan disease is also considered within the metabolic disorders may cause sudden and unexpected deaths especially in childhood. The aim of our study is to determine morphological changes of this disease.

**Keywords:** Canavan disease, Leukodistrophy, childhood period, N-acetylaspartate, N-acetylaspartylglutamate.

#### Giriş

Lökodistrofiler, miyelin yapım ya da yıkımı ile ilgili defektlerle ayırd edilen bir grup hastalıktır. Metakromatik lökodistrofi, Krabbe hastalığı, Pelizaeus- Merzbacher hastalığı, Alexander hastalığı ve Canavan hastalığı bu grup içinde yer almaktadır. Canavan hastalığı, beyaz cevherin spongiform dejenerasyonu ile kendini gösteren nadir görülen otosomal çekinik (resesif) bir lökodistrofidir. 17. kromozomun kısa kolunda lokalize bir genin mutasyonunun neden olduğu aspartoasilaz enzim eksikliğinin bu hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir (1-3).

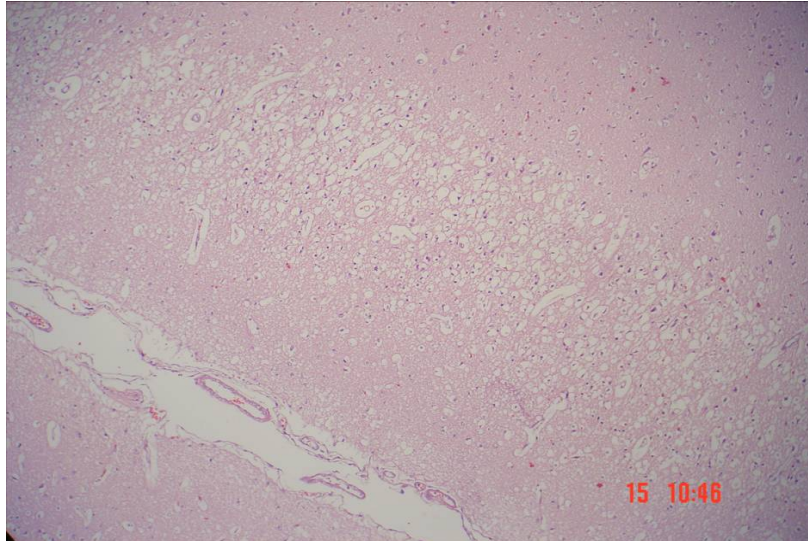
Çalışmamızın amacı, özellikle çocukluk çağında, ani ve şüpheli ölüm nedeni olarak karşımıza çıkabilecek metabolik hastalıklardan biri olan Canavan hastalığında beyinde saptanan morfolojik değişiklikleri, olgunun klinik özellikleri ile birlikte ortaya koymaktır.

### **Olgu**

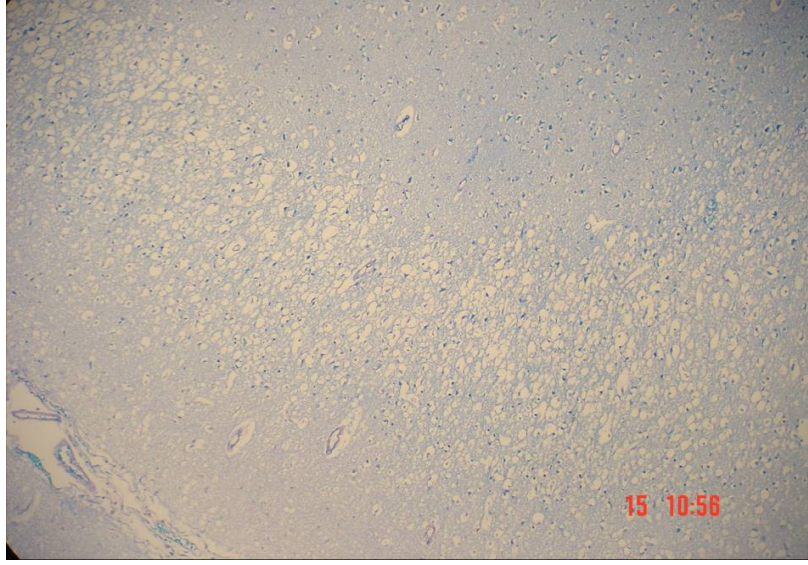
Çalışmamızda, ailesi tarafından gelişme geriliği ve doğumundan bu yana 5-6 kez bilinç kaybının eşlik ettiği kasılma nöbetleri tanımlanan, 26 aylık erkek çocuğa ait otopsi bulguları kaynak bilgileri ile birlikte değerlendirilmiştir. Ailesi tarafından bilinci kapalı halde bulunan ve hastanede solunum cihazına bağlanarak, yoğun bakım tedavisine alınan hastanın çekilen kranial BT'sinde prepontin, serebellopontin, perimezensefalik ve köşe sisternaları, Sylvian fissür ve konveksite sulkuslarını silen 3.- 4. ve lateral ventrikülleri sıkıştıran difüz, belirgin parankimal ödem izlendiği kayıtlıdır. IV kontrast incelemede ise intrakranial patolojik kontrast fiksasyonu saptanmadığı ve epilepsiye sekonder asfiktik tablo olarak değerlendirildiği belirtilmektedir.

Olgunun Adli Tıp Kurumu Morg ihtisas dairesinde yapılan otopsisinde ağırlığı 1305 gr olarak saptanan büyük bir beyine ait koronal kesitlerde yaygın solukluk, gri beyaz madde sınırında silinme, sağda daha belirgin olmak üzere bilateral unkal ve tonsiller herniasyon saptandı.

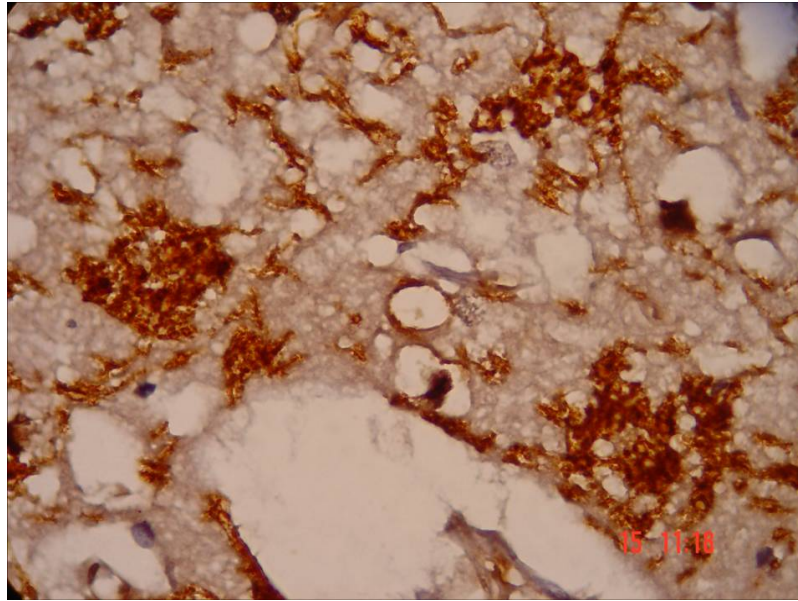
Mikroskopik değerlendirmede, serebral hemisferlerden alınan örneklerde gri- beyaz madde sınırında belirgin vakuolizasyon mevcuttu (Resim 1). Luksol Fast mavisi (LFB) ile bu alanlarda miyelin boyanması saptanmamış olup (Resim 2), immunhistokimyasal olarak uygulanan Myelin Basic Protein (MBP) ile vakuol sınırlarında pozitif reaksiyon saptandı (Resim 3). Klinik, makroskopik ve mikroskopik bulgular ışığında olgunun otosomal çekinik bir lökodistrofi olan, Canavan hastalığı ile uyumlu olduğu düşünüldü. Ölümün, lökodistrofili bireyde, epileptik atağa bağlı gelişen ağır beyin ödemi ve ödem komplikasyonları sonucu geliştiği saptandı.



**Resim 1.** Subkortikal vakuolizasyon (H&E X 200).



**Resim 2.** Subkortikal vakuolizasyon (LFB X 200).



**Resim 3.** Subkortikal vakuol sınırlarında MBP ile pozitif reaksiyon (MBPX400).

### **Tartışma**

Canavan hastalığı, beyaz cevherin spongiform dejenerasyonu ile ayırd edilen nadir görülen otosomal çekinik bir lökodistrofidir (1-3).

Merkezi sinir sistemi değişikliklerinin, aspartoasilaz enzim eksikliğine bağlı, beyaz maddede N-asetil aspartat ve N-asetilaspartilglutamatın artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3,4). İlk kez 1988 yılında Matalon ve ark. idrar ve plazmalarında N-asetilaspartat düzeyi artmış 3 Canavan

olgusunda, beyin biyopsilerinde spongios dejenerasyonu göstermiştir (5). Burlina ve ark. serilerinde beyin omurilik sıvısı ve bir hastada idrarda N-asetilaspartilglutamat düzeylerinin arttığını bildirmiştir (6). Bu artışın, nöron ve glial hücre zararına bağlı olarak hasarlı beyin dokusundan salındığı düşünülebilir. Özellikle Canavan hastalığının geç dönemlerinde nöron ve akson kaybı ile astrositlerde ağır metabolik bozuklukların geliştiği bilinmektedir. N-asetilaspartilglutamatın artışı, glutamat metabolizması ile etkileşerek sinaptik seviyede serbest glutamatın artması eksitotoksik etki sonucu nöron ölümüne neden olabilir (1,6).

Kemirgenlerde, aspartoasilaz aktivitesi yalnızca oligodendrositlerde saptanmış olup, bu aktivitenin kaybının intramiyelik ödem, yaygın vakuolizasyon ve oligodendrosit yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir (7).

Hastalığa ait semptomlar, hayatın ilk 6 ayında görülmekle birlikte nadiren daha geç dönemde de ortaya çıkabilir (2,3). Sıklıkla hayatın ilk bir kaç yılında ölümle sonlanmasına karşılık, ender olarak daha uzun bir klinik gidiş görülebilir (1). Görme bozuklukları, duyma kaybı, irritabilite, emme güçlüğü ilk semptomları oluşturur (4). Gelişme geriliği, nistagmus ve makrosefali olguların çoğunda ilk yıl içinde ortaya çıkar. Olguların büyük bölümünde ilk 2 yaş içinde beyin ağırlığı normalin %50'sinin üzerindedir. Bizim olgumuzda beyin ağırlığı 1305gr olarak tartılmış olup, bu yaş grubu için belirtilen normal değerlerin (1000-1100 gr) üzerindedir. Daha sonra serebral atrofinin ilerlemesi ile beyin ağırlığı normal ya da normalden daha az olabilir. Epilepsi, sıklıkla daha geç dönemde görülen bir bulgudur (2,3). Olgumuzda, gelişme geriliği ve doğumdan bu yana ağlama ve bilinç kaybı ile birlikte kasılma ve bayılma nöbetleri varlığı aile tarafından ifade edilmektedir.

Koronal kesitlerde U- liflerinin kaybı, kortikal gri-beyaz madde sınırında silikleşmeye neden olur. Beyaz madde gri, jelatinöz ve yüzeyden çökük olabileceği gibi nadiren, kist oluşumu da görülebilir (1-3,8). Korteks, bazal ganglionlar ve beyin sapı normal görünür ancak serebellum ve omurilik beyaz maddesi gri yumuşak ve büzüşmüş görünümdedir (1-3). Olgumuzda gri-beyaz madde sınırı silinmiş olmakla birlikte, makroskopik olarak kist oluşumu görülmemiştir.

Histolojik olarak, serebral hemisferlerin beyaz maddesi, optik sinir, serebellum ve beyin sapında çapları 200 µm 'ye ulaşan vakuoller görülür. Vakuol oluşumu kortikal gri-beyaz madde sınırında en yoğundur (1-3,6). Olgumuzda yalnızca, serebral hemisferlerden alınan örneklerde vakuolizasyon izlenmiş olup, serebellum ve beyin sapı örneklerinde vakuol oluşumu yoktur. Vakuoller histokimyasal olarak negatif ve optik olarak boştur. Bu alanlarda miyelin boyanması görülmemekle birlikte MBP ile vakuoller çevresinde pozitif reaksiyon gösterilmiştir. Sudanofili genellikle görülmez. Alzheimer tip I ve II hücrelerinin oluşturduğu astrositoz görülebilir. Oligodendrogliozis ise daha geç dönemde ortaya çıkar (2).

Bu tür olgularda yaşamın erken dönemlerinde nörolojik semptomların bulunması, çoğunlukla uzun süreli izlem ve tedavi sürecini gerektirmektedir.

Sonuç olarak; özellikle çocukluk çağındaki şüpheli ölüm olgularında, otopsi sırasında sinir sistemi organlarının klinik bulgular ve öykü ışığında makroskopik ve mikroskopik olarak titizlikle incelenmesi, ayırıcı tanıda yer alabilecek, ölümcül olabilen sinir sistemi hastalıklarının tanınmasına izin verecektir.

### Kaynaklar

1. Gordon N. Canavan Disease: A review of recent developments. *Eur J Pediatr Neurol*, 2000;5:65-69.
2. Harding BN, Surtees R. Metabolic and neurodegenerative diseases of childhood. In Graham DI, Lantos PL eds. *Greenfield's Neuropathology vol1,7th ed.* London: Arnold; 2002: 485-511.
3. Ellison D, Love S, Harding BN, Lowe J, Vinters HV eds. Disorders that primarily affect white matter. *Neuropathology*, 2nd ed. London, Mosby;2004:119-129.
4. Aydınlı N, Çalışkan M, Calay M, Özmen M. Use of localized proton nuclear magnetic resonance spectroscopy in Canavan's disease. *Turk J Pediatr*, 1998; 40: 549-557.
5. Matalon R, Michals K, Sebasta D, Deanching M, Gashkoff P, Casanova J. Aspartoacylase deficiency and N-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan disease. *Am J Med Genet*,1988;29: 463-471.
6. Burlina AP, Ferrari V, Divry P, Gradowska W, Jakobs C, Bennett MJ, Sewell AC, Dionisi -Vici C, Burlina AB. N-acetylaspartylglutamate in Canavan disease : an adverse effector? *Eur J Pediatr*, 1999; 158: 406-409.
7. Baslow MH, Suckow RF, Sapirstein V, Hungund BL. Expression of aspartoacylase activity in cultured rat macroglial cells is limited to oligodendrocytes. *J Molec Neurosci*, 1999;13: 47-50.
8. Mejaski- Bosnjak V, Besenski N, Brockmann K, Pouwels PJW, Frahm J, Hanefeld FA. Cystic leukoencephalopathy in a megalencephalic child : clinical and magnetic resonance imaging/magnetic resonance spectroscopy findings. *Pediatr Neurol*, 1997; 16: 347-350.

**İletişim Adresi:** Dr. Arzu Akçay TURAN  
Adalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu  
Morg İhtisas Dairesi, İstanbul  
e-posta: arzu\_turantr@yahoo.com