

CASE REPORT

Presentation of a 2.5-years-old boy with Canavan disease

Ali Abbaskhanian¹,
Daniel Zamanfar²,
Iman Sadeghian³

¹ Associate Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Student of Medicine, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 16, 2013; Accepted September 29, 2013)

Abstract

Canavan disease is an autosomal recessive leukodystrophy due to accumulation of N-acetyl aspartic acid (NAA) in brain, cerebrospinal fluid (CSF), and urine characterized by early onset developmental delay, initial hypotonia progressing to hypertonia, sleep disturbance and macrocephaly. Brain magnetic resonance imaging (MRI) shows white-matter changes. The best method for diagnosis is determined NAA in the urine. We report a 30-month-old boy manifesting his symptoms when he was 6 months old. Brain MRI showed high signal intensity in T2 images. High-performance liquid chromatography (HPLC) and electroencephalography (EEG) were normal. His symptoms were generalized tonic-clonic seizures at the age of 22 months and spasticity, hypotonia, macrocephaly, joint stiffness, and sleep disturbance at the age of 30 months. The patient was diagnosed by assessing NAA level in urine.

Keywords: Canavan disease, leukodystrophy, magnetic resonance imaging, urine organic acids test

J Mazand Univ Med Sci 2014; 23(108): 146-9 (Persian).

گزارش یک مورد بیماری کاناوان در یک پسر ۲/۵ ساله

علی عباسخانیان^۱دانیل زمانفر^۲ایمان صادقیان^۳

چکیده

بیماری کاناوان لکودیستروپی اتوزومال مغلوب، به دلیل انباشته شدن NAA (N-acetylaspartic acid) در مغز، مایع مغزی-نخاعی و ادرار است که با علایمی همچون تأخیر تکاملی، ماکروسفالی، تشنج، اختلال خواب و هیپوتونی پیش رونده به سمت اسپاسیتی مشخص می گردد. MRI (Magnetic resonance imaging) نشان دهنده تغییرات ماده سفید مغز است. بهترین روش تشخیص، بررسی سطح ادراری NAA می باشد. این پسر ۳۰ ماهه، اولین علایم خود را در ۶ ماهگی نشان داد و در MRI بیمار، ضایعات با سیگنال بالا در مهره T_۲ وجود داشت. HPLC (High-performance liquid chromatography) و EEG (Electroencephalography) طبیعی بودند. در ۲۲ ماهگی، اولین حمله تشنج تونیک کلونیک را داشت و در ۳۰ ماهگی، دچار اسپاسیتی، هیپوتونی، ماکروسفالی، سفتی مفاصل و اختلالات خواب شد. بیمار با اندازه گیری سطح NNA در ادرار تشخیص داده شد.

واژه های کلیدی: بیماری کاناوان، لکودیستروپی، Magnetic resonance imaging، تست اسیدهای ارگانیک ادرار

مقدمه

از آن بروز می کند. دومین و شایع ترین فرم بیماری، نوع نوزادی کاناوان است. علایم این فرم، به طور معمول بعد از ۶ ماهگی آغاز می شود و سومین نوع از این بیماری، فرم Juvenile می باشد که در آن، اغلب علایم بیماری پس از ۵ سالگی شروع می شود (۳). روش تشخیصی قطعی کاناوان، استفاده از MRI (Magnetic resonance imaging) و بررسی سطح ادراری NAA می باشد (۴). امروزه، در دوران جنینی نیز می توان با سنجش سطح NAA مایع آمنیوتیک، بیماری کاناوان را تشخیص داد (۵). اگر چه بیشتر بیماران مبتلا به کاناوان به طور معمول در دهی اول زندگی خویش از دنیا می روند، اما امروزه به علت پیشرفت در مراقبت از این بیماران، ممکن است تا دهه دوم زندگی نیز زنده بمانند (۶).

نقص آنزیم آسپارتوسیکلاز یا بیماری کاناوان، یک بیماری اتوزومال مغلوب نادر می باشد که با علایمی همچون تأخیر در رشد، ماکروسفالی، تشنج، اختلال بینایی، عدم کنترل گردن و هیپوتونی پیش رونده به سمت اسپاسیتی مشخص می گردد (۱، ۲). هر چند بیشترین میزان شیوع کاناوان در یهودیان اشکانازی می باشد، اما کاناوان در اروپاییان، ساکنین خاور میانه، ترک ها، نژاد افریقایی - آمریکایی و ژاپنی ها نیز گزارش شده است (۳). جهش در ژن کد کننده آنزیم آسپارتوسیکلاز (ASPA یا Aspartoacylase) که بر روی کروموزوم ۱۷ قرار دارد (۲)، موجب نقص در این آنزیم و انباشته شدن NAA (N-acetylaspartic acid) در مغز و مایع خارج سلولی می شود و در نتیجه وقوع این جهش، علایم بیماری بروز می نماید (۳). کاناوان از نظر زمان آغاز علایم، به سه نوع متفاوت تقسیم می شود. نوع مادرزادی که از بدو تولد یا مدت زمان کوتاهی پس

گزارش مورد

بیمار پسر ۲/۵ ساله، حاصل بارداری طبیعی و زایمان

E-mail: danielzamanfar@gmail.com

مؤلف مسئول: دانیل زمانفر - ساری: خیابان فرهنگ، خیابان حافظ، کوچه آزالی، ساختمان آریا ۴، واحد یک.

۱. دانشیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

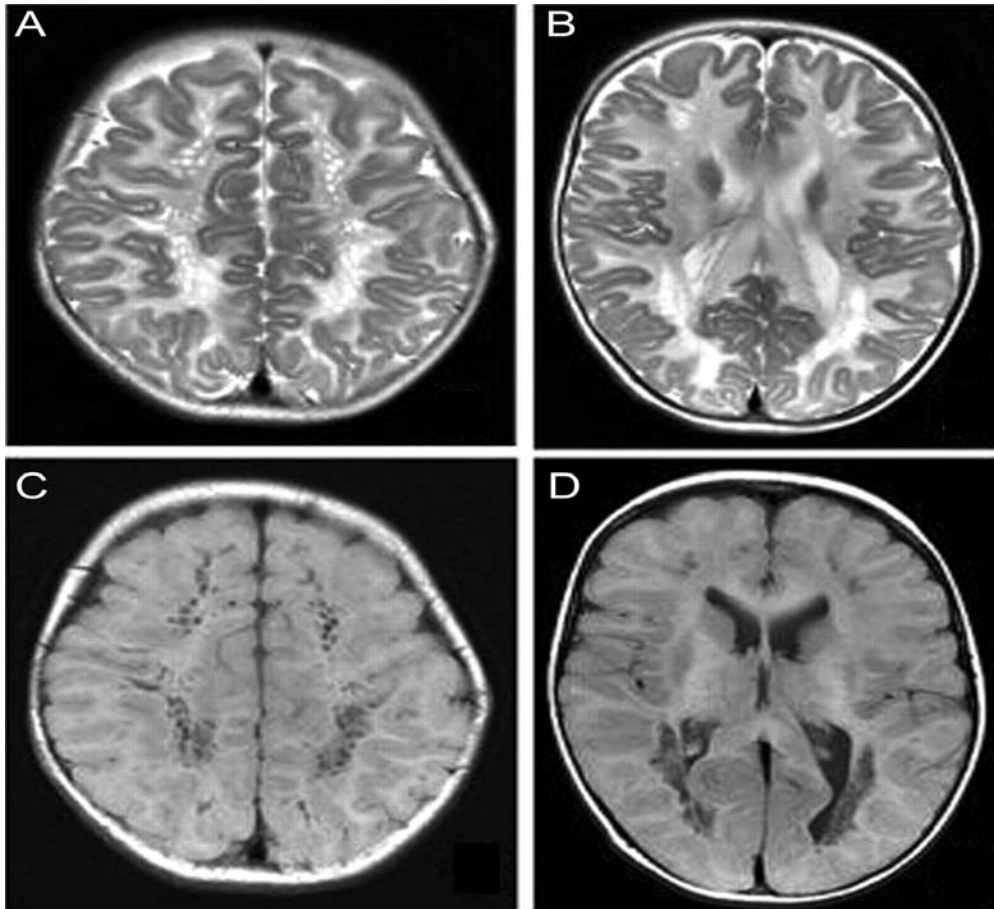
تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۳/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۴/۳۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۷/۷

کورتیکال و ماده سفید گزارش شد (تصویر شماره ۱). بیمار در ۲۲ ماهگی، اولین حمله تشنج خود را به صورت تونیک کلونیک ژنرالیزه تجربه کرده بود. در EEG بیمار، امواج تیز و حمله‌ای به صورت منتشر مشاهده شد. پس از آن، بیمار تحت درمان با فنوباریتال قرار گرفت؛ اما به علت عدم استفاده دارو، یک ماه بعد بار دیگر با تشنج مراجعه نمود و در بخش اطفال بیمارستان بوعلی سینای ساری بستری شد و تشنج بیمار، توسط داروهای ضد تشنج کنترل شد.

در معاینه ۲/۵ سالگی کودک، دور سر ۵۱/۵ سانتی‌متر ($\leq 90\%$ درصد) جلب توجه می‌کرد. قد بیمار ۹۰ سانتی‌متر (۵۰-۲۵ درصد) و وزن بیمار ۱۰ کیلوگرم (زیر صدک ۵ درصد) بود. کودک قادر به برقراری ارتباط چشمی نبود. والدین بی‌قراری و اختلال خواب را ذکر می‌کردند. هر چند در معاینه فیزیکی در ۹ ماهگی، هیپوتونی یک یافته واضح بود؛ اما معاینه

سزارین با وزن هنگام تولد ۲۹۵۰ گرم بود. کودک فرزند دوم پدر و مادری با نسبت فامیلی نزدیک بود. فرزند اول این خانواده، به طور کامل سالم بود. بیمار، اولین بار در ۹ ماهگی به علت هیپوتونی و گردن نگرستن به پزشک مراجعه کرده بود؛ اما در شرح حال اخذ شده از والدین، مشخص گردید که این علائم از ۶ ماهگی آغاز شده بود.

در آزمایش‌های صورت گرفته برای بیمار در ۹ ماهگی، آمونیاک ۳۹ و لاکتات ۵۰ گزارش شد که سطح آمونیاک در محدوده طبیعی و لاکتات بالاتر از حد طبیعی بود. در کروماتوگرافی اسیدهای آمینه خون که به روش HPLC (High-performance liquid chromatography) انجام شد، نکته مثبتی یافت نشد. EEG (Electroencephalography) بیمار نیز طبیعی بود؛ اما در MRI بیمار، ضایعات با سیگنال بالا در T₂، درگیری ساب



تصویر شماره ۱: (A, B) T2-weighted و (C, D) T1-weighted. در تصاویر A و B ضایعات با سیگنال پایین در T₁ و در تصاویر C و D ضایعات با سیگنال بالا در T₂ و درگیری ساب کورتیکال و ماده سفید

۲/۵ سالگی، اسپاسیتی منتشر در هر چهار اندام یافته‌ای بیمار واضح بود. رفلکس‌های تاندونی دو طرفه و به شکل قرینه، افزایش یافته بود. با توجه به MRI و سیر بالینی تظاهرات برای کودک، بیماری کاناوان مطرح گشت و برای تأیید تشخیص، آزمایش اسیدهای ارگانیک ادرار انجام شد. در آزمایش ادرار بیمار N-acetylaspartic acid مشاهده شد که با توجه به MRI، تأیید کننده بیماری کاناوان بود.

بحث

بیماری کاناوان یک بیماری لکودیستروفیک می‌باشد. بیماری‌های لکودیستروفیک، گروه بزرگی از بیماری‌های ژنتیکی هستند که با درگیری ماده سفید مغز مشخص می‌گردند (۳). هر چند در تمامی این بیماری‌ها درگیری ماده سفید مغز وجود دارد؛ اما این بیماری‌ها از نظر تظاهرات بالینی تفاوت‌هایی دارند که در تشخیص و افتراق از یکدیگر می‌تواند بسیار کمک کننده باشد.

به طور معمول، (Pelizaeus Merzbacher disease) PMD و (Krabbe disease) KD، در سنین پایین تری نسبت به سایر لکودیستروفی‌ها آغاز می‌گردند و اغلب در کودکان با سن ۲-۴ ماه دیده می‌شوند. کاناوان در کودکان ۳-۶ ماه و بیماری الکساندر (AD یا Alexander disease) در سن بالاتر از ۶ ماهگی مشاهده می‌گردد. ALD (Adreno leukodystrophy) و (Metachromatic leukodystrophy) در کودکان بالاتر از یک سال قابل انتظار است (۴-۷). کودک گزارش شده در این مطالعه، در سن ۶ ماهگی اولین علائم خود را بروز داده بود.

در معاینه تمامی بیماری‌های لکودیستروفیک به جز KD و MLD، هایپررفلکسی قابل انتظار است (۸). در سیر این دو بیماری (KD و MLD) رفلکس‌های عمقی کاهش می‌یابد و یا به طور کامل از بین می‌رود. مبتلایان به AD و ALD در سیر بیماری خویش دچار اسپاسیتی پیش‌رونده می‌شوند (۹). در KD، ۲-۴ ماه پس از آغاز بیماری، اسپاسیتی و Opisthotonus ظاهر می‌گردد؛ اما بیماران مبتلا به کاناوان

و PMD در ابتدای بیماری خود هایپوتونی دارند که با پیشرفت بیماری، اسپاسیتی جایگزین آن می‌گردد (۴). بیمار حاضر اگر چه در ۹ ماهگی با شکایت هایپوتونی و گردن نگرافتن به پزشک مراجعه کرد؛ اما اکنون پس از گذشت ۱/۵ سال از آغاز بیماری، اسپاسیتی در معاینه بیمار به طور کامل مشهود است.

از دیگر تظاهرات قال توجه در بیماری کاناوان، ماکروسفالی است. اگر چه مبتلایان به کاناوان در هنگام تولد نرموسفال هستند؛ اما در سیر بیماری، ماکروسفالی به صورت یک تظاهر دیررس خود را نشان می‌دهد. مبتلایان AD نیز در سیر بیماری خویش، افزایش دور سر خواهند داشت. در بیماری ALD و PMD گاهی ماکروسفالی ممکن است دیده شود (۷-۱۰). در این بیمار، اگر چه دور سر در ۹ ماهگی، ۴۵/۵ سانتی‌متر در صدک (۵۰ درصد) ثبت گردید؛ اما در ۲/۵ سالگی، دور سر برای همان بیمار ۵۱/۵ سانتی‌متر ثبت شد که بالاتر از صدک ۹۰ درصد بود.

هر یک از بیماری‌های فوق، تظاهرات خاص خویش را نیز دارا هستند که در افتراق از یکدیگر می‌تواند کمک کننده باشد. اختلال در بلع، راه رفتن، نشستن و اختلال در تکلم، به طور معمول در بیماری MLD دیده می‌شود (۱۱-۴). از علایم ALD می‌توان عملکرد ضعیف کودک در مدرسه و پوست تیره غیر معمول را نام برد (۴). در KD، اپیزودهای غیر قابل توضیح Hyperpyrexia، استفراغ، مشکلات در بلع، کری و FTT (failure to thrive) مشاهده می‌شود. در بیماری کاناوان، مشکلات تغذیه‌ای، اختلال در بلع، اختلال در خواب، تشنج، joint stiffness و رفلاکس معده، از جمله علایمی می‌باشند که بایستی مورد توجه قرار گیرند (۶-۴).

در شرح حال اخذ شده از بیمار حاضر، اختلال خواب و اختلال در بلع مواد جامد توسط والدین بیمار ذکر گردید و در معاینه فیزیکی بیمار، Joint stiffness نیز وجود داشت. بیمار گزارش حاضر، دو نوبت تشنج تونیک کلونیک ژنرالیزه در سال دوم زندگی خویش تجربه کرده بود. در دیگر موارد کاناوان نیز تشنج‌هایی با خصوصیات مشابه گزارش گردیده است (۱).

ادرار، که روش تشخیصی قطعی بیماری نیز می‌باشد (۴)، بیماری را اثبات نمود و در جهت افزایش کیفیت زندگی و طول عمر این بیماران اقدام نمود.

به نظر می‌رسد با توجه به علایم و روند این بیماری، می‌توان کاناوان را از دیگر لکودیستروفی‌ها افتراق داد و در صورت شک بالینی به کاناوان، با آزمایش اسیدهای ارگانیک

References

1. Bijarnia S, Kohli S, Puri RD, Jacob RJ, Saxena R, Jalan A, et al. Molecular characterisation and prenatal diagnosis of Asparto-acylase deficiency (Canavan disease)-report of two novel and two known mutations from the Indian subcontinent. *Indian J Pediatr* 2013; 80(1): 26-31.
2. Zano S, Wijayasinghe YS, Malik R, Smith J, Viola RE. Relationship between enzyme properties and disease progression in Canavan disease. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(1): 1-6.
3. Rosenberg RN, DiMauro S, Paulson HL, Ptacek L. The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins p. 371-81; 2007.
4. Sreenivasan P, Purushothaman KK. Radiological clue to diagnosis of Canavan disease. *Indian J Pediatr* 2013; 80(1): 75-7.
5. Srikanth SG, Chandrashekar HS, Nagarajan K, Jayakumar PN. Restricted diffusion in Canavan disease. *Childs Nerv Syst* 2007; 23(4): 465-8.
6. Mathew R, Arun P, Madhavarao CN, Moffett JR, Namboodiri MA. Progress toward acetate supplementation therapy for Canavan disease: glyceryl triacetate administration increases acetate, but not N-acetylaspartate, levels in brain. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315(1): 297-303.
7. Michel SJ, Given CA. Case 99: Canavan disease. *Radiology* 2006; 241(1): 310-4.
8. Polten A, Fluharty AL, Fluharty CB, Kappler J, von FK, Gieselmann V. Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy. *N Engl J Med* 1991; 324(1): 18-22.
9. Kinoshita T, Imaizumi T, Miura Y, Fujimoto H, Ayabe M, Shoji H, et al. A case of adult-onset Alexander disease with Arg416Trp human glial fibrillary acidic protein gene mutation. *Neurosci Lett* 2003; 350(3): 169-72.
10. Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Michelakakis HM, Anastasiou AL, Gombakis NP. Neurophysiology and MRI in late-infantile metachromatic leukodystrophy. *Pediatr Neurol* 1999; 21(5): 843-6.