

PAPER DETAILS

TITLE: Peroxisomal disorder characterized with severe cerebral dysgenesis and hypotonia

AUTHORS: Osman YESILBAS,Hasan KIHTIR,Melike ERSOY,Hamd YILDIRIM,Müge

SUNGUR,Esrâ SEVKETOGLU

PAGES: 0-0

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/206259>

Ağır serebral disgenezi ve hipotoni ile karakterize peroksizomal hastalık

Peroxisomal disorder characterized with severe cerebral dysgenesis and hypotonia

Osman Yeşilbaş¹, Hasan Serdar Kılıç¹, Melike Ersoy², Hamdi Murat Yıldırım¹
Müge Üstkaya Sungur³, Esra Şevketoglu¹

ÖZET

Peroksizomal hastalıklarda yağ asidi metabolizmasındaki yetersizlik nedeniyle çok uzun zincirli yağ asitleri vücutta birçok doku ve organda birikmektedir. Yenidoğan döneminde bulgu veren hipotoni, beslenme güçlüğü, solunum problemleri, beyin disgenezileri, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklarına bağlı erken ölümle sonuçlanan ağır bulgularla kendini gösterebildiği gibi geç başlangıçlı, hafif bulgularla seyreden bir tablo ile de ortaya çıkabilmektedir. Dismorfik yüz görünümüne sahip, doğumundan itibaren hipotonisi, beslenme güçlüğü, solunum sıkıntısı ve ağır serebral disgenezisi olan, metabolik tetkiklerinde çok uzun zincirli yağ asitlerindeki artış ile peroksizomal hastalık tanısı alan 4 aylık erkek olgu çok nadir görülmesi nedeniyle sunuldu.

Anahtar kelimeler: peroksizomal hastalık, hipotoni, ağır beyin disgenezisi

ABSTRACT

Very long chain fatty acids accumulate in many tissues and organs in the peroxisomal disorders due to defects in fatty acid metabolism. Although the disease may be manifested as severe symptoms causing early death due to hypotonia, poor feeding, respiratory problems, cerebral dysgenesis, liver and kidney dysfunctions, it may be presented as late onset with mild symptoms. We presented a 4 months-old male infant with peroxisomal disorder diagnosed by dysmorphic facial appearance, hypotonia since birth, feeding difficulties, respiratory distress, severe cerebral dysgenesis and increased very long chain fatty acids due to its rarity.

Key words: Peroxisomal disorder, hypotonia, severe cerebral dysgenesis

GİRİŞ

Peroksizomlar yağ asitlerinin beta oksidasyonu ile safra asitleri ve plazmalojen gibi lipidlerin sentezinde görevli organellerdir. Peroksizomlar eritrosit hariç tüm hücrelerde bulunduğu için peroksizomal hastalıklarda çoklu sistem tutulumuna sıklıkla rastlanabilmektedir. Peroksizomal hastalıklar 3 ana kategoriye ayrılmaktadır: 1) peroksizom biyogenez kusurları, 2) peroksizomal enzim eksiklikleri, 3) peroksizomal substrat transport bozuklukları. Zellweger sendromu, neonatal adrenolökodistrofi, infantil Refsum hastalığı ve rizomelik kondrodizplazi punktata peroksizom biyogenez kusuru sonucu ortaya çıkmaktadır. D-bifonksiyonel protein (DBP) eksik-

liği peroksizomal enzim eksikliği, X-linked adrenolökodistrofi ise peroksizomal substrat transport bozukluğuna bağlı meydana gelmektedir [1,2].

Dismorfik yüz görünümüne sahip, doğumundan itibaren hipotonisi, beslenme güçlüğü, solunum sıkıntısı ve ağır serebral disgenezisi olan, ileri metabolik tetkikleri sonucu peroksizomal hastalık tanısı olan 4 aylık erkek olgu hastalığın ağır beyin tutulumuna dikkat çekmek amacıyla sunuldu.

OLGU

Dört aylık erkek bebek solunum sıkıntısı, hipotoni ve beslenme güçlüğü şikayeti ile çocuk yoğun ba-

¹ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

² Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

³ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Osman Yeşilbaş,

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

Email: drosmanyesilbas@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 04.06.2015, Kabul Tarihi / Accepted: 14.10.2015

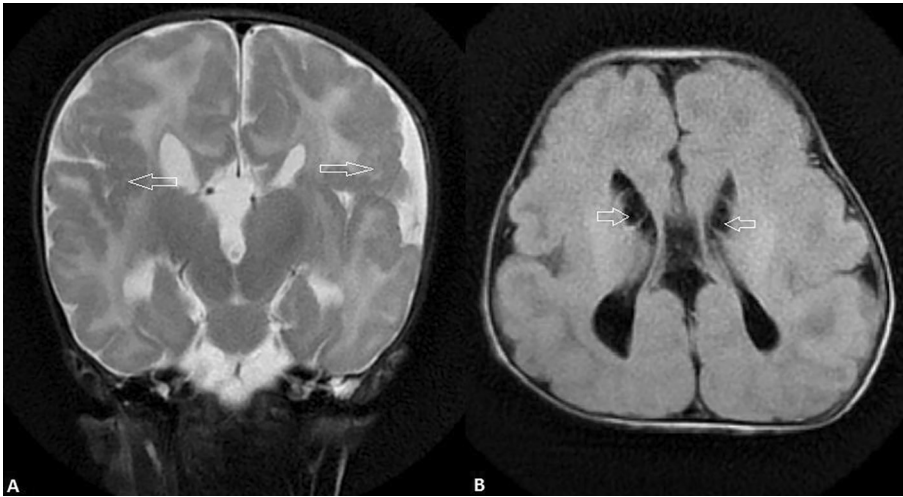
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2015, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

kim ünitesinde takibe alındı. Anne-baba arasında 1. derece kuzen evliliği olan hastanın mükerrer seziyeyan ile zamanında 2600 gr ağırlığında doğduğu, mekonyum aspirasyon sendromu, solunum yetmezliği, beslenme güçlüğü, hipotoni, konvülsiyon ve karaciğer enzimlerinde yükseklik nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yaklaşık 3 ay yatarak tedavi gördüğü, eve orogastrik beslenme ile taburcu edildiği öğrenildi. Taburculuğun dördüncü gününde morarma ve solunum sıkıntısı nedeniyle başvurduğu hastanede aspirasyon pnömonisi nedeniyle yatarak tedavi gören hasta, yatışının 19. günü solunum sıkıntısının artması üzerine entübe edilerek yoğun bakım ünitemize sevk edildi.

Yoğun bakım ünitemize kabulündeki fizik muayenesinde geniş ön fontanel, mikrognați, düz oksiput, yüksek damak, hipertelorizm, yüksek ve geniş alın saptanan hastanın belirgin hipotonisi mevcuttu. Solunum sistemi muayenesinde; entübe, akciğer sesleri bilateral eşit ve kaba idi. Midklaviküler hattı 5 cm geçen hepatomegali saptanan hastanın bilateral kriptoorşidizmi mevcuttu.

Labaratuar incelemelerinde; C reaktif protein düzeyi 1.9 mg/dl (0.01-0.5) ile prokalsitonin düzeyi 0.2 ng/ml (normal<0.05 ng/ml, düşük risk) olan hastanın akciğer grafisinde sağ parakardiyak infiltrasyon mevcuttu. Midazolam ve ketamin infüzyonu altında mekanik ventilatör desteği başlandı. Yenido-

ğan dönemindeki epileptik nöbetleri için başlanan ve halen kullanmakta olduğu levotiresetam ve fenobarbital, tekrarlayan pnömoni ve beslenme güçlüğü için başlanan antireflü ve prokinetik (domperidon) ile dış merkezde başlanan meropenem ve teikoplanin tedavilerine devam edildi. Dismorfik yüz bulguları, yenidoğan döneminden itibaren hipotonisi, beslenme güçlüğü ve solunum sıkıntısı olan hastaya beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Beyin MRG'de korpus kollosum agenezisi, perisilvian polimikrogri ve lateral ventriküllerdeki germinolitik kistleri kapsayan ağır serebral disgenesi saptandı (Resim 1). Batın ultrasonografisinde hepatomegali dışında patolojik bulgu yoktu. Kan aminoasit, karnitin, açilkarnitin ve idrar organik asitlerinde özellik saptanmadı. Göz dibi incelemesi ve kemik grafileri normaldi. Çoklu sistem tutulumu nedeniyle çok uzun zincirli yağ asidi düzeyleri değerlendirilen bebeğin C26 düzeyi 2.27 mg/L (yüksek, normal: 0.1-0.6 mg/L), C24 düzeyi normal, C22 düzeyi 4 mg/L (düşük, normal:10.5- 51 mg/L) C24/C22 oranı 2.25 (yüksek, normal<1.16) ile C26/C22 oranı 0.57 (yüksek, normal<0.02) saptandı. Bu sonuçlar ile hastaya peroksizomal hastalık tanısı konuldu. Klinik olarak ön planda Zellweger sendromu ya da DBP eksikliği düşünüldü fakat ileri moleküler değerlendirme aile onayının olmaması nedeniyle yapılamadı.



Resim 1. A. Koronal T2 planda çok sayıda anormal giral desen, artmış kortikal kalınlık ve korteks-beyaz cevher bileşkesinde düzensizlikle karakterize perisilvian polimikrogri (oklar). B. Her iki lateral ventriküldeki germinal kistler (oklar).

Hipotonisitesi ve solunum eforundaki yetersizlik nedeniyle ekstübasyon hazırlık testlerini geçemeyen hastaya yatışının 13. günü trakeostomi açıldı. Yatışının 27. günü pnömoni sonrası gelişen ağır respiratuar distres sendromu nedeniyle tüm tedavi ve müdahalelere rağmen kaybedildi.

TARTIŞMA

Peroksizomal hastalıklarda yağ asidi metabolizmasındaki yetersizlik nedeniyle çok uzun zincirli yağ asitleri böbrek, karaciğer ve beyin gibi birçok farklı organ ve dokuda birikmektedir. Hastalık Down sendromu, Prader-Willi sendromu ve konjenital nöromusküler hastalıklar (spinal müsküler atrofi, konjenital myotonik distrofi tip 1 gibi) ile birlikte hipotonik-dismorfik yenidoğan ve süt çocuklarının ayırıcı tanısına girmektedir [3].

Otozomal resesif (OR) kalıtılan Zellweger sendromu peroksizomal hastalıklar içinde en mortal seyirli olanıdır. Hastalar genellikle 1 yaşından önce kaybedilmektedir. PEX olarak adlandırılan genlerdeki mutasyon sonucu peroksizom biyogenezindeki yetmezlik meydana gelmektedir. D-bifonksiyonel protein eksikliği peroksizomlardaki tek enzim eksikliği nedeniyle ortaya çıkan, yağ asitlerinin beta oksidasyonunda bozukluk ve HSD17B4 mutasyonu ile karakterize diğer bir OR peroksizomal hastalıktır. İki hastalıkta da klinik ve labaratuvar bulgular aynı olup yalnızca mutasyon analizi ile tanı konulabilmektedir [1,4,5]. Hastamızda dismorfik görünüme ilave olarak yenidoğan döneminden itibaren beslenme ve solunum güçlüğüne yol açan hipotoni ile epileptik nöbetler, ağır düzeyde serebral kortikal displazi, hepatomegali ve yenidoğan dönemindeki yatışı esnasında karaciğer enzimlerinde yükseklik mevcuttu. İleri moleküler analiz yapılamadığından hastamıza kesin tanı koyma imkanımız olmadı.

Peroksizomal hastalıklarda serebral kortekste nöronal migrasyon ve miyelinizasyondaki eksiklik ve disfonksiyon sebebi ile pakigri, polimikrogri, lizensefali, lökoensefalopati, beyin atrofi, germinolitik kist ve korpus kollosum agenezisi oluşabilmektedir [1,6,7]. Barkovich ve ark Zellweger sendromu tanısı alan 6 hastanın tamamının beyin MRG' sinde polimikrogri şeklinde anormal girus paterni, gecikmiş ve azalmış miyelinizasyon ile germinolitik kist

saptarken serebellum ve beyin sapı tutulumuna rastlamamışlardır [6]. Weller ve ark 18 peroksizomal hastalık tanısı alan hastaya beyin MRG inceleme yapmışlar ve bu hastaların 16 tanesinde beyin atrofi, 11 tanesinde polimikrogri, 6 tanesinde pakigri, 2 tanesinde germinolitik kist ve 2 tanesi serebellumda olmak üzere toplam 4 tanesinde lökoensefalopati saptamışlardır. Bu hastaların 7 tanesinde beyin MRG' de ilk patolojik bulgular hayatın ilk 2 ayında saptanmış ve bu hastaların tamamında beyin atrofi ve polimikrogri saptanırken, 5 tanesinde pakigri, 2 tanesinde ise germinolitik kist saptanmıştır. Bu 7 hastanın 6 tanesi yaşamın ilk 1 yılı içinde kaybedilmiştir [7]. Bizim hastamızın beyin MRG' sinde pakigri, polimikrogri, korpus kollosum agenezisi ve multipl germinolitik kistleri içeren ağır beyin tutulumu ile uyumlu bulgular saptandı ve hasta 5 aylık iken kaybedildi.

Sonuç olarak, Zellweger sendromu ve DBP eksikliğini içeren peroksizomal hastalıklar yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde bulgu veren çok nadir metabolik hastalıklar olup yaşam beklentisi kısıtlıdır. Özellikle anne-baba arasında akraba evliliği olan, ağır hipotoni, beslenme güçlüğü, çoklu organ tutulumu ve dismorfik yüz görünümüne sahip yenidoğan ve süt çocuklarının ayırıcı tanısında göz önünde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Barry DS, O'Keeffe GW. Peroxisomes: the neuropathological consequences of peroxisomal dysfunction in the developing brain. *Int Biochem Cell Biol* 2013;45:2012-2015.
2. Aubourg P, Wanders R. Peroxisomal disorders. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1593-1609.
3. Lee PR, Raymond GV. Child neurology: Zellweger syndrome. *Neurology* 2013;80:207-210.
4. Abe Y, Honsho M, Nakanishi H, et al. Very-long-chain polyunsaturated fatty acids accumulate in phosphatidylcholine of fibroblasts from patients with Zellweger syndrome and acyl-CoA oxidase1 deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2014;1841:610-619.
5. Lines MA, Jobling R, Brady L, et al. Peroxisomal D-bifunctional protein deficiency: three adults diagnosed by whole-exome sequencing. *Neurology* 2014;82:963-968.
6. Barkovich AJ, Peck WW. MR of Zellweger syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1163-1170.
7. Weller S, Rosewich H, Gärtner J. Cerebral MRI as a valuable diagnostic tool in Zellweger spectrum patients. *J Inher Metab Dis* 2008;31:270-280.