

## Zellweger sendromu: yenidoğan döneminde tanı konulan olgu sunumu

Zellweger syndrome : a case is diagnosed in neonatal period

Kuşkaya M Aras A

Özel Hospitalium Hastanesi, Pediatri, İstanbul, Türkiye

### Özet

Zellweger sendromu (ZS), yada bir başka deyişle Serebrohepatorenal Sendrom, karaciğer, böbrek ve beyindeki hücrelerde bulunan peroksizomların azalması veya yokluğu ile karakterize, doğuştan ve otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir hastalıktır. Hastalarda tipik yüz yapısı (yüksek alın, geniş ön fontanel, yukarı eğimli palpebral fissürler, hipoplastik supraorbital görünüm, kulak kepçesinde şekil bozuklukları) görme ve işitme bozukluğu, hipotoni, karaciğer büyüklüğü, böbreklerde kistler, zeka geriliği ve epileptik nöbetler gibi sinir sistemi bulguları, ve enteral beslenmede güçlük vardır. Kanda artmış çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyleri (VLCFA) ve eritrositlerde azalmış plasmalojen düzeyleri, tanıya yardımcı en önemli parametrelerdir. Hastalığın prognozu kötüdür. İnfantların çoğu hastalığın başlangıcından 6 ay içinde solunum yolları enfeksiyonları, sindirim sistemi kanamaları ya da karaciğer yetmezliğinden kaybedilirler. Bu olguyu nadir görülmesi ve yenidoğan döneminde tanı konulması nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

**Anahtar Kelimeler:** Zellweger, yenidoğan, serebrohepatorenal sendrom.

### Summary

*Zellweger syndrome or Cerebrohepatorenal Syndrome is a rare, congenital (present at birth) disorder characterized by the reduction or absence of peroxisomes in the cells of the liver, kidneys, and brain. Inheritance is autosomal recessive. Characteristic symptoms of the disease are include an enlarged liver; facial deformities such as a high forehead, underdeveloped eyebrow ridges, and deformed ear lobes; and neurological abnormalities, such as mental retardation and seizures. Infants with Zellweger syndrome also lack muscle tone, sometimes to the point of being unable to move, and may not be able to suck or swallow. These patients have increased very long chains fatty acids (VLCFA) in blood and decreased plasmalogens in red blood cells. The prognosis for infants with Zellweger syndrome is poor. Most infants do not survive past the first 6 months, and usually succumb to respiratory distress, gastrointestinal bleeding, or liver failure. Here, we report rare a case who is diagnosed in neonatal period.*

**Keywords:** Zellweger, neonatal, cerebrohepatorenal syndrome.

Yazışma Adresi: Midhat KUŞKAYA  
Özel Hospitalium Hastanesi, Pediatri,  
İstanbul-TÜRKİYE

Makalenin Geliş Tarihi: 02.02.2009 Kabul Tarihi: 17.03.2009

### Giriş

ZS, yada bir başka deyişle Serebrohepatorenal Sendrom; İnfantil Refsum Hastalığı ve Neonatal Adrenolökodistrofi ile beraber peroksizomal fonksiyon bozukluğunun görüldüğü belli başlı üç lökodistrofi hastalığından en ağır olanıdır. ZS'lu hastalar, prenatal

dönemde bulgu vermeye başlar. Postnatal dönemde; ZS; hepatomegali, renal kistler, beyinde migrasyon göçü bozukluğu sonucu oluşan mikrogri ve pagigri bulguları yanında, kanda VLCFA (Çok uzun zincirli yağ asidi) düzeyinin artması ve eritrositlerde plazmalojenlerin azalması ile dikkati çeken bir peroksizomal bozukluktur. Hastalarda bununla birlikte, sıklıkla tipik bir yüz yapısı (Yüksek alın, geniş ön fontanel, küçük çene, epikantal kıvrım, yukarı eğimli palpebral fissürler, hipoplastik supraorbital görünüm), gastro-intestinal kanamalar, görme bozukluğu, hipotoni zeka geriliği, konvülsiyonlar ve beslenmede güçlük vardır. Solunum yolu enfeksiyonlarına ve karaciğer yetmezliği gibi sistemik komplikasyonlara meyillidirler. Destekleyici tedaviye rağmen hastalığın seyri çok ağırdır ve klinik tablonun belirginleşmesiyle beraber hastalar yaklaşık altı ay içerisinde kaybedilir. Ortalama yaşam beklentisi 3 aydır (1,2,3).

#### Olgu

Kurumumuz dışında bir hastanede acil C/S ile doğan bebek, doğumdan sonra başlayan inlemeli ve çekilmeli solunum nedeniyle yenidoğanın geçiçi taşipnesi ve perinatal asfiksi ön tanıları ile yenidoğan yoğun bakım ünitemize sevkle interne edildi. Doğumdan sonra 30 saniye ağlamayan bebeğe, ambu-maske ile ventilasyon uygulanmıştı.



Fizik muayene bulgularında; Ağırlık: 3100 gr Boy: 52 cm Baş çevresi. 34 cm. olarak ölçüldü. Hipotonik olan bebekte, dismorfik yüz görünümü (Yüksek ve çıkık alın, küçük çene, geniş ön fontanel, arka fontanale kadar açık sütüralar, basık burun, epikantal kıvrım) vardı.

Yüzeyel, inlemeli ve çekilmeli solunumu mevcuttu. Solunum sayısı 90-100/dk Yenidoğan refleksleri alınamıyordu. KN: 150-160 /dk. ritmik. MCO'da 1-2/6 sistolik üfürüm alınıyordu. Karaciğer ve dalak palpe edilemiyordu. Testisler scrotuma inmemişti.



Hastanın izlemlerinde solunum distressi tablosu geriledi. 3. günden itibaren nazogastrik sonda ile rezidü kontrollü enteral beslenmeye çalışıldı. Ancak hipotonisinin olması ve emme refleksinin olmaması dolayısıyla aktif oral beslenmeye geçilemedi. Hastanın yapılan laboratuvar incelemelerinde; Hemogram, CRP, iyonogram, tiroid fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. AST: 458 IU/l, ALT. 167 IU/l, GGT: 134 IU/l, ALP:330 IU/l, PZ. 35 saniye, APTZ: 120 saniye, total bil: 7.6 mg/dl, direkt bilirubin 0.6 mg/dl ölçüldü. ALT, AST değerlerinin yüksek ve PZ: ölçümünün 35 saniye APTZ değerinin 120 saniyenin üzerinde olması üzerine K vitamini uygulandı ve 4 doz (20 cc/kg). Taze Donmuş Plazma (TDP) verildi. TDP sonrası APTZ değerinin hala çok yüksek olması (120 saniyenin üzeri), ve pıhtılaşma zamanının uzun olması; buna karşılık bakılan PZ, trombin zamanı ve kanama zamanının normal olması nedeniyle faktör eksiklikleri olabileceği düşünülerek, faktör 8, 9, 11, WV faktör ve aktivitesi bakıldı; ancak değerler normal olarak geldi. Bakılan bu hematolojik değerlerin normal gelmesi nedeniyle, APTZ değerinin uzun gelmesinin karaciğer disfonksiyonuna bağlı olabileceği düşünüldü. Nitekim hastanın 20. günde alınan kontrol PZ ve APTZ değerleri

normal olarak ölçüldü. Lipid elektroforezi şilomikron artışı dışında normal olarak değerlendirildi. Total lipid 502 mg/dl artmış olarak saptandı. Total kolesterol, trigliserid değerleri normal olarak bulundu. Toksoplazma, CMV, Hepatit A, B, C, serolojik olarak negatif geldi.

#### VLCFA serum düzeyi bakıldı :

C 26:0	2.8 mg/L (Normal değerler< 2 mg/L)	ARTMIŞ
C 22:0	6.5 mg/L (Normal değerler<20-45mg/L)	AZALMIŞ
C 24:0/C 22:0	2.32	ARTMIŞ
C 26:0/C 22:0	0.429	ARTMIŞ

olarak bulundu.

Göz konsültasyonu sonucu bilateral optik atrofi ve horizontal nistagmus saptandı. KBB konsültasyonu sonucu nörosensorial işitme kaybı yönünden izlemde BERA testi yapılması önerildi. Ekokardiyografi sonucu ventriküler septal defekt, atrial septal defekt ve hafif aort stenozu bulundu. Kraniyal ultrasonografisinde sağ lateral ventrikül minimal ektazik, bilateral frontal bölgede simetrik ekojenite artışı izlendi. Kraniyal MR görüntüleme, hastanın klinik durumunun uygun olmaması nedeniyle ancak T1-T2 kesitleri alınarak yapılabildi ve bu kesitlerde alınan görüntüler normal olarak değerlendirildi. Batın ultrasonografisinde bilateral böbreklerde üst ve orta pollerde 4 mm çapında parapelvik yerleşimli anekoik kistler saptandı. Hastanın kemik grafilerinde femur ve tibia distalinde radyolüsent alanlar görüldü. Ayrıca femur trochanterinde de genişleme ve radyolüsent görünüm vardı. Patella normal olarak değerlendirildi.

Genetik analiz, doku fibroblast kültürü yapılması planlandı ancak teknik nedenlerden dolayı yapılamadı. Hasta 20 günlük iken ileri tetkik ve tedavi için pediatrik beslenme ve metabolizma bölümüne sevkle gönderildi.

#### Tartışma

Peroksizomlar olgun eritrositler dışında tüm vücut hücrelerinde ve başta miyelin olmak üzere tüm membranların yapısında bulunan organeller olup, ana fonksiyonları yağ asitleri metabolizması yolağındaki plazmalojenlerin biyosentezidir.

Peroksizomlar, yağ asidi, ürik asit, hidroksiasit gibi substratları okside eden enzimler ve enzim yollarına sahiptir. DNA içermezler. Tüm peroksizomal proteinler

sitozolde sentezlenir ve peroksizomlara alınırlar. ZS; peroksizomal matriks enzimlerinde bulunan proteinlerin birinde oluşan genetik defekt sonucu ortaya çıkan ölümcül bir hastalıktır. Peroksizomları içeren çok az sayıda hastalık mevcuttur. Bu hastalıklar peroksizomal fonksiyonlardaki tek veya multiple defektlere göre iki ana gruba ayrılır. Peroksizomal aktivite bu hastalıklarda ya azalmış, ya da tamamen kaybolmuştur. Biyogenez defektleri olarak; ZS, Neonatal adrenolökodistrofi, İnfantil Refsum Hastalığı, Hiperpipekolik Asthma, Rizomelik kondrodizplazia punktata Tip 1 ve Zellweger like sendrom sayılabilir.

ZS; böbrek, karaciğer ve beyin hücrelerinde peroksizomların azalması veya yokluğu ile karakterize bir hastalıktır. Bu sendromda doğum esnasında çocuklarda kas güçsüzlüğü, hatta hareketsizlik görülebilir. Diğer semptomlar mental retardasyon, emme - yutma güçlüğüdür. Görme problemleri ve konjenital kalp hastalıkları daha az sıklıkta görülür. Sarılık ve/veya kandaki koagülasyon faktörlerinin azalmasına bağlı gastrointestinal kanamalar meydana gelebilir. Enfeksiyon önlenemez veya kontrol edilemezse pnomoni veya RDS gelişebilir (1,2,3).

Bu hastalıkta görülen semptomlar peroksizomların aktivasyonundaki bozukluktan kaynaklanır. Bu bozukluk belli kompleks lipidlerin etkilendiği bir grup biyokimyasal aktivite ile sonuçlanır. Uzun zincirli yağ asitlerinin birikmesi ve plazmalojenlerin hasarı görülür. Prenatal dönemde lipidlerin ölçümü prenatal tanıya da olanak sağlar.

ZS'de en azından 10 farklı gen anomalisi olduğu ve bu anomalilerin bu sendroma yol açtığı gösterilmiştir. Avustralya'da yapılan bir çalışmaya göre 1/100.000 sıklıkta görülmektedir. Bununla birlikte bu oranın daha yüksek olduğu fakat çoğu zaman tanı konulmadığı tahmin edilmektedir. Hastalık otozomal resesif geçiş gösterir. Taşıyıcılar sağlıklıdır. Hasta çocukların tanısı için kullanılan biyokimyasal testler taşıyıcılarda tamamen normaldir. Bununla birlikte bu gruptaki insanlarda gen anomalileri tariflenmiştir. ZS'de genetik kusur, ilk kez hastalığa ismini veren Hans Zellweger tarafından tanımlanan PXR1 geninin mutasyonundan kaynaklanmaktadır(6).

Oluşan moleküler genetik bozukluk hücre içerisinde peroksizom organellerinin biyogenezinde rol alan birinci kromozomun kısa koluna yerleşik (1p22-21) PXR1 reseptörünü (bir başka deyişle PXMP1) kodlayan "PeroXisomal Membrane Protein 1" geni veya sekizinci

kromozomun uzun koluna yerleşik (8q21.1) *PAF1* "Peroxisomal Assembly Factor 1" geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlardır. PXR1 reseptörü lipid metabolizması ve hücre içi metabolik oksidasyon reaksiyonlarında rol alan peroksizomal enzimlerin organel içine taşınması için gereklidir. Dolayısıyla, bu gendeki mutasyonlar peroksizomlarda görev yapan birçok enzimin fonksiyonunu hep birden etkilediğinden böylesine ağır bir tabloya yol açmaktadır (4,5,6). Moleküler tanı doğrudan PXMP1 ve/veya PAF1 genlerinin sekanslanması ile mümkündür. Ancak klinik ve biyokimyasal testler ile tanı konmuş vakalarda, peroksizom fonksiyonunun araştırılmasına yönelik doku kültürü alınması gerekir. Biz de hastamızda doku fibroblast kültürü alınmasını ve genetik analiz yapılmasını planladık. Ancak teknik nedenlerle yapılamadı.

Neonatal dönemde hipotoni ve dismorfik yüz görünümü ile karakterize çok fazla hastalık bulunmaktadır. ZS ve ilişkili hastalıklar uzun zincirli yağ asitlerinin plazmada aşırı derecede yüksekliği ve plasmalojen seviyesinin eritrositlerde azalmış olması ile diğer hastalıklardan kolayca ayrılabilir. Caseres–Marzal ve arkadaşları 2003 yılında yenidoğan döneminde tanı alan iki olguyu yayınlamışlardır. Bunlardan ilki yedi hafta içinde kaybedilen, tipik yüz görünümü, çok geniş fontanelleleri, hipotonisi ve epileptik nöbetleri olan doğumdan hemen sonra tanı konulan olgudur. Diğeri de yenidoğan döneminde tanı alan, prenatal kongenital kalp defektleri ve kraniofasiyal anomalileri saptanan hipotonik infant olarak belirtilmektedir. Bu olguların tanısında, olgularda bakılan VLCFA ve plasmalojen düzeylerinden yararlandığı ifade edilmektedir (7). R.C. Shroff ve arkadaşları tarafından Indian Journal Pediatrics dergisinde 1997 yılında yayınlanan olgu sunumlarında, ZS'Li 3 olgudan ikisine yenidoğan döneminde tanı konduğu, üçüncü olgunun ise 2.5 aylık iken tanı aldığı belirtilmektedir. Yenidoğan döneminde tanı alanların her ikisinin de neonatal dönemde kaybedildiği ve postmortem ZS tanısının doğrulanmış olduğu ifade edilmektedir. Olgularının tanısında yine biyokimyasal

olarak VLCFA ve plasmalojen düzeylerinden yararlanmış olduklarını vurgulamışlardır (8). Biz de olgumuzda dismorfik yüz görünümü ve hipotonisinin olması, bunun yanında karaciğer fonksiyon testlerindeki disfonksiyonun uzun süre devam etmesi, ultrasonografi ve ekokardiyografi ile saptanan renal kistler, kongenital kalp hastalığı ve ayrıca beslenmede oluşan güçlükler nedeniyle peroksizomal bir hastalık olabileceğini düşünerek kanda VLCFA ve plasmalojen düzeyleri bakmayı planladık. Baktığımız VLCFA düzeyleri ZS tanısını doğruladı. Eritrositlerde plasmalojen düzeyi teknik nedenlerle bakılamadı. LY Sui ve arkadaşları Çin'den bu yıl içinde yayınladıkları bir olgu sunumunda; peroksizomal bozukluk sonucu oluşan D-bifunctional protein (DBP) eksikliğinde, dismorfik görünümü olmayan, doğumun 56.saatinde başlayan ve dirençli konvülsiyonları olan bir yenidoğanda, tanıyı ancak 8.haftada VLCFA ve plasmalojen düzeylerinde elde edilen sonuçlarla koyabildiklerini, bu nedenle hipotonik ve dirençli konvülsiyonları olan infantlarda, enteral beslenmede güçlük de söz konusu ise, VLCFA ve plasmalojen düzeylerine rutin olarak bakılması gerektiğini vurgulamışlardır.(9) Biz de hipotonik infantta, diğer fiziksel bulgular destekliyor ise mutlaka VLCFA düzeylerinin bakılması gerektiğini düşünüyoruz.

Tedavi, semptomatik ve destekleyici tedavidir. Oluşan enfeksiyonların tedavisi yapılır ve kanamaları önlemek için K vitamini kullanılır. Günümüzde dokoheksanoik asit tedavisi çalışılmaktadır. Bu yağ asiti esansiyeldir ve bu hastalarda eksiktir. Bazı ZS olgularında bu tedavi ile gelişim sağlandığı belirtilmektedir. Karaciğer fonksiyonlarının düzelmesine yardımcı olabilecek kolik ve kenodeoksikolik asit uygulamaları da mevcuttur.

Sonuç olarak dismorfik yüz görünümü, renal kistik yapılar, hipotoni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk veya hepatomegali ve emme-beslenme güçlüğü olan hastalarda ZS akla gelmeli ve VLCFA düzeyi bakılmalıdır. Yenidoğan döneminde tanı alan bu hastayı nadir görülmesi ve ilginç olması dolayısıyla, sizlerle paylaşmak istedik.

#### Kaynaklar

1. Çoker M, ZS ve diğer biyogenez bozuklukları, 5. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi 15-18 Eylül 1999 Balcalı/Adana, Kongre Özet Kitabı, 30-37.
2. Neyzi O, Ertuğrul T, ZS, Pediatri 2. cilt, 3.baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 2002, 1168-69
3. Howe J Moser, Disorders of VLCFA. Behrman R, Kliegman R, Jenson H, Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia, 16 th. ed. WB Saunders Co. 2000; 381-384

4. Baum VC, O'Flaherty JE. ZS. In: Baum VC, O'Flaherty JE, eds. Anesthesia for Genetic, Metabolic and Dysmorphic Syndromes of Childhood. Philadelphia, PA: Lippincott Williams& Wilkins, 1999: 329–330..
5. Wanders RJA, Waterham HR. Peroxisomal disorders I: biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. *lin Gen* 2004; 67: 107–133.
6. Zellweger H, Maertens P, Superneau D, et al. History of the cerebrohepatorenal syndrome of Zellweger and other Peroxisomal disorders. *South Med J* 1988; 81: 357–364.
7. R.C. Shroff, et al. Zellweger's Syndrome. *Case Reports, Indian Pediatrics*, Volume 34, February 1997: 149-153
8. Cáceres-Marzal C, Vaquerizo-Madrid J, Girós M, Ruiz F, Roels F. Zellweger syndrome. Reports on two new cases. *Rev Neurol*. 2003, Jun 1-15; 36(11):1030-4
9. LY Siu, et al. Neonatal Seizure: A Rare Aetiology Easily Missed by Routine Metabolic Screening *HKJ Paediatr* 2009;14:37-41