



Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi
(CMAK)



Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi

Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu

Sözel Sunum Kitapçığı

11-12 Ekim 2024, ANKARA

The Ankara Hotel



İÇİNDEKİLER

KURULLAR	3
BİLİMSEL PROGRAM	4
SÖZEL BİLDİRİLER	5



KURULLAR

SEMPOZYUM BAŞKANI

Prof. Dr. Ali Dursun

ORGANİZASYON KURULU

Prof. Dr. Ali Dursun

Prof. Dr. Ayşegül Tokatlı

Prof. Dr. Dilek Yalnızoğlu

Prof. Dr. Göknur Haliloğlu

Prof. Dr. H. Serap Sivri

Prof. Dr. Rıza Köksal Özgül

Doç. Dr. Basri Gülbakan

Doç. Dr. Yılmaz Yıldız

Dr. Öğr. Üyesi Didem Yücel Yılmaz

BİLİMSEL KURUL

Prof. Dr. Ali Dursun

Prof. Dr. Ayşegül Tokatlı

Prof. Dr. Beyhan Tüysüz

Prof. Dr. Bülent Kara

Prof. Dr. Dilek Yalnızoğlu

Prof. Dr. Fatih Ezgü

Prof. Dr. Göknur Haliloğlu

Prof. Dr. H. Serap Sivri

Prof. Dr. Leyla Tümer

Prof. Dr. Nur Arslan

Prof. Dr. Rıza Köksal Özgül

Doç. Dr. Basri Gülbakan



BİLİMSEL PROGRAM

PEROKSİZOMAL HASTALIKLAR		
11 Ekim 2024, Cuma		
10.00-10.15	Açılış Töreni ve Konuşması	Prof.Dr. Ali Dursun
10.15-12.00	Panel 1: Peroksizom	Prof.Dr. Ayşegül Tokatlı
10.15-10.50	Peroksizom biyogenezi, dinamikleri ve metabolizması	Prof. Dr. Asuman Özkara
10.50-11.25	Peroksizom biyokimyası	Prof.Dr. İncilay Lay
11.25-12.00	Peroksizomal hastalıklara giriş ve sınıflandırma	Doç.Dr. Aynur Küçükçongar Yavaş
12.00-13.00	Öğle Yemeği	
13.00-13.30	GCMS Cihazında VLCFA Analizinde Preanalitik ve Analitik Evrede Deneyimler	Hacer Akgök ve Selin Oğultekin
13.30-14.15	Vaka Sunumları (4 vaka)	Prof.Dr. Leyla Tümer
14.15-14.30	Kahve Arası	
14.30-16.00	Panel 2: Peroksizomal hastalıklar-semiyoloji	Prof.Dr. Meral Topçu
14.30-15.00	Sistemik bulgular/dismorfoloji	Prof.Dr. Beyhan Tüysüz
15.00-15.30	Yenidoğandan erişkine peroksizomal hastalıklarda nörolojik bulgular	Prof.Dr. Bülent Kara
15.30-16.00	Radyolojik bulgular	Doç.Dr. Rahşan Göçmen
16.00-16.15	Kahve Arası	
16.15-17.30	Panel 3: Organel etkileşimleri	Prof.Dr. Mustafa Kılıç
16.15-16.45	Peroksizom; organeller arası etkileşim	Prof.Dr.R. Köksal Özgül
16.45-17.30	Vaka Sunumları (6 vaka)	Prof.Dr. Mustafa Kılıç
12 Ekim 2024, Cumartesi		
09.00-10.30	Panel 4: Peroksizomal hastalıklar 1	Prof.Dr. Fatih.S Ezgü
09.00-09.30	Peroksizomal biyogenez bozuklukları (ZS ve IR)	Prof.Dr. Özlem Ünal
09.30-10.00	RCDP spektrumu	Prof.Dr. Fatma Tuba Eminoğlu
10.00-10.30	Peroksizom ilişkili safra metabolizması bozuklukları	Prof.Dr. Nur Arslan
10.30-10.45	Kahve Arası	
10.45-12.15	Panel 5: Peroksizomal hastalıklar 2	Prof.Dr. Dilek Yalınzoğlu
10.45-11.15	Adrenolökodistrofi (X-ALD ve NALD)	Prof.Dr.İlknur Erol
11.15-11.45	Nadir görülen peroksizomal hastalıklar	Doç.Dr. Berrak Bilginer Gürbüz
11.45-12.15	Multifaktöriyel geçişli hastalıklarda peroksizom patofizyolojisi	Prof.Dr. Selçuk Dağdelen
12.15-13.15	Vaka Sunumları (4 vaka)	Prof.Dr. İlyas Okur
13.15-14.00	Öğle Yemeği	
14.00 -15.30	Panel 6: Laboratuvar Uygulamaları ve tedavi	Prof.Dr. Ayşegül Tokatlı, Prof.Dr. İncilay lay
14.00-14.30	Peroksizomal hastalıklarda tanı algoritması	Prof.Dr. Dildar Konukoğlu
14.30-15.00	Peroksizomal hastalıklarda lipidomik	Doç.Dr.Basri Gülbakan
15.00-15.30	Peroksizomal hastalıklarda tedavi	Prof.Dr. Fatih.S Ezgü
15.30-15.45	Kahve Arası	
15.45-16.45	Vaka Sunumları ve Sürpriz Tanılar	Prof.Dr. H.Serap Sivri
16.45-17.00	Metabolik hastalıklarda akılcı ilaç kullanımı	Prof. Dr. Ali Dursun
17	Tartışma ve Kapanış	



DNM1L Gen Mutasyonuna Bağlı Spastik Parapleji: Bir Vakanın Genetik ve Klinik İncelemesi

Halil Tuna Akar¹, Ergin Atasoy²

¹T.C.S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

²T.C.S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara

DNM1L (Dynamin-1-like protein, diğer adıyla Drp1) geni mitokondriyal ve peroksizomal fisyon süreçlerinde önemli rol oynar. Bu gen, hücre içi enerji üretimi ve metabolizmasının düzenlenmesinde kritik bir yere sahiptir. Bu vaka bildiriminde, DNM1L geninde heterozigot muhtemel patojenik varyant saptanan ve spastik parapleji tanısı alan bir hastanın genetik bulguları ele alınmıştır.

12 yaşındaki erkek hasta merkezimize üç aydan beri belirgin bir etiyolojik sebep olmaksızın dört ekstremitede ve boyunda spastisitesi ve global gelişim geriliği olması nedeniyle getirildi. Öyküsünde anne ve babasının akraba olmadığı, planlı ve normal bir gebelik sonucunda zamanında doğduğu, perinatal sorun yaşamadığı öğrenildi. Üç aylıkken inguinal herni ameliyatı geçirdiği, bu esnada hipotonisinin fark edildiği bu nedenle takibe alındığı, baş kontrolü ve oturma yeteneğinin geciktiği, izleminde katılma nöbetlerinin olduğu, yaşamının 9. ayına kadar nöbetlerin sürdüğü, bu dönemde antiepileptik kullandığı, sonrasında tekrar etmediği, izleminde fark edilen spastisite ve global gelişim geriliği nedeniyle 18 aylıkken yapılan kas biyopsisinin tanısız olmadığı, takibinde dengesizlik ve konuşma bozuklukları nedeniyle fizik tedavi ve özel eğitim aldığı, 10 yaşında sağ ayak tibialis posterior splint transferi, aşılotomi, bilateral femur derotasyon osteotomisi sağ vulpius gevşetme operasyonu yapıldığı ve tekrar etyolojik inceleme için yönlendirildiği öğrenildi. Hastanın merkezimizde ilk değerlendirilmesinde bilateral AFO ile destekli yürüdüğü, alt ekstremitelerde belirgin spastisite, canlı derin tendon refleksleri, gözlendi. Öyküsünde ilerleyici spastisitesinin olduğu anlaşılan hastanın EEG’de epileptik aktivitesi görülmedi. Beyin ve spinal MRG’si normaldi. Temel metabolik taramaları normal olarak değerlendirilen hasta olası nörometabolik hastalık açısından klinik ekzom analizine yönlendirildi. DNM1L geninde c.179G>C p.(Arg60Pro) heterozigot muhtemel patojenik varyant saptandı. Bu varyant, mitokondriyal ve peroksizomal fisyon bozukluklarına bağlı letal ensefalopati (OMIM 614388) ile ilişkilendirilmiştir.

SS – 02

Konjenital Eklem Kontraktürleri Ayırıcı Tanısında Nadir Nedenlerden: Rizomelik Kondrodisplazi Punktata

Esra Er¹, Pelin Teke Kısa²

¹İzmir S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, İzmir

Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 1 (RCDP1), nadir ve genetik bir metabolik hastalıktır. Genellikle doğumdan hemen sonra belirginleşen bu hastalık, kemik gelişiminde bozukluklar, zeka geriliği ve diğer sistemik etkilerle karakterizedir. RCDP1, humerusun proksimal kısalması (rizomeli) ve daha az oranda femur, kıkırdakta epifiz ve metafiz anormallikleri olan nokta kalsifikasyonları (kondrodisplazi punktata), vertebral cisimlerin koronal yarıkları ve genellikle doğumda mevcut olan veya yaşamın ilk birkaç ayında ortaya çıkan kataraktlarla karakterizedir. Doğum ağırlığı, uzunluğu ve baş çevresi genellikle normalin alt aralığındadır; doğum sonrası büyüme geriliği belirginleşir. Zihinsel gerilik belirgin olup çoğunda nöbetler gelişir. RCDP1 tanısı, moleküler genetik testte PEX7'de biallelik patojenik varyantlar ve klinik, radyografik ve laboratuvar bulguları gösteren bulgularla konulur. PEX7 genindeki mutasyonlar nadir olup şimdiye kadar az sayıda vaka rapor edilmiştir.

Doğum sonrası solunum sıkıntısı nedeniyle 17 gün yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü olan hasta alt ekstremitelerde kontraktürleri ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle değerlendirildi. Fizik muayenede trigonosefali, dar alın, metopik suturda belirginleşme, yüksek arklı kaş yapısı, uzun filtrum, ince dudaklar, belirgin rizomelik kısalık, alt ekstremitelerde fleksiyonda kısıtlılık, yüksek damak ve sağ inguinal herni saptandı. Rizomelik kısalığa yönelik çekilen direkt grafilerde; Servikal vertebralarda belirgin olmak üzere, alt torakal ve lomber vertebralarda displazi izlenmiştir. Bilateral humerus, femur ve patellada eklem düzeylerinde belirgin olarak izlenen punktata dansiteler izlenmiştir. Tanıya yönelik olarak yapılan genetik analizinde PEX7 geninde c. 370_396del (p.Gly124_Ser132del) homozigot mutasyon tespit edildi.

Son yıllarda, RCDP Tip 1 ile ilgili genetik ve biyokimyasal araştırmalar artmıştır. Bu çalışmalar, hastalığın patofizyolojisini daha iyi anlamak ve potansiyel tedavi yöntemlerini geliştirmek amacıyla sürdürülmektedir. Gen terapisi ve hedeflenmiş tedavi stratejileri, gelecekte hastalığın tedavisinde umut vaat eden alanlar arasında yer almaktadır.

SS – 03

Adrenolökodistrofide klinik zorluklar: Asemptomatik seyreden erkek olguda yaklaşım ne olmalı?

Merve Yoldaş Çelik¹, Burcu Köşeci¹, Ezgi Burgaç¹

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları, Adana, Türkiye

X'e bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD), ABCD1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan X'e bağlı bir peroksizomal oksidasyon bozukluğudur. Primer adrenal yetmezlik, miyelopati ve serebral ALD'yi içeren geniş bir klinik spektruma sahiptir. X-ALD tanısında net bir genotip-fenotip korelasyonu yoktur. Bu çalışmada, ABCD1 geninde patojenik varyant saptanan asemptomatik erkek olgu sunumu paylaşılacaktır.

14 yaş erkek olgu, kreatinin kinaz(CK) yüksekliği(503 U/L) ile başvurdu. Öz geçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesi olağandı. Yapılan tetkiklerinden açılıkarnitin profili normal, idrar organik asit(İOA) analizinde dikarboksilik asidüri saptanması üzerine yağ asidi oksidasyon defekti ayırıcı tanısına yönelik tüm ekzom sekanslama(WES) yapıldı. İzlemde hastanın CK ve İOA analizleri tekrarlanarak normal saptandı. WES analizinde tesadüfi bulgu olarak ABCD1 geninde hemizigot patojenik c.839G>A(p.Arg280His) missense varyantı tespit edildi. Çok uzun zincirli yağ asit analizinde (ÇUZYA) C26 (1.51 µmol/L, N:0 – 1,3), C24/C22 (1.25 µmol/L, N:0 - 1,008) ve C26/C22 (0.03 µmol/L, N:0 - 0,026) yüksekti. Klinik fenotip belirlemeye yönelik yapılan ACTH/Kortizol düzeyleri, kranial/spinal MRG, EMG normal saptandı. Aile taramasında hastanın annesinde aynı varyant saptandı. Annesi asemptomatikti ve yapılan tetkiklerde ÇUZYA ve ACTH düzeyleri, kranial/spinal MRG, EMG normaldi. Büyükbaba, 57 yaşında olup herhangi bir sağlık sorunu yoktu, ÇUZYA normaldi. Yapılan tetkikler ve aile taraması sonucunda hasta asemptomatik olarak değerlendirilerek takibe alındı.

Patojenik ABCD1 varyantlarına sahip asemptomatik erkeklerde hastalığın seyri ile ilgili belirsizlik, klinisyenin karşılaştığı zorluklardan biridir. Bu hastalarda ALD gelişmesi beklenirken, asemptomatik yaşlı erkek vakalar da bildirilmiştir. Bu durum, hastalığın eksik penetrans gösterebileceğini ve bazı bireylerin yaşamın ilerleyen dönemlerinde bile asemptomatik kalabileceğini düşündürmektedir. Asemptomatik olgularda, hastalığın seyri hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Peroksizomal D-bifonksiyonel Protein Eksikliği Tip III Tanılı İki Olgu

Ayşenur Engin Erdal¹, Berrak Bilginer Gürbüz¹, Aynur Küçükçongar Yavaş¹, Çiğdem Seher Kasapkara²

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları, Ankara, Türkiye

²Ankara Yıldırım Beyazıt Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Peroksizomal D-bifonksiyonel protein (DBP) eksikliği (#OMIM 261515), 17-β hidroksisteroid dehidrojenaz tip 4 genindeki (HSD17B4) homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonlardan kaynaklanan oldukça nadir görülen otozomal resesif bir bozukluktur. Peroksizomlarda çok uzun zincirli yağ asitlerinin, dallı zincirli yağ asitlerinin (pristanik asit) ve safra asidi bileşenlerinin katabolizması gerçekleşir. Eksik olan d-bifonksiyonel protein, peroksizomal yağ asidi β-oksidasyon yolağında hidrasyon ve dehidrojenasyon reaksiyonlarında önemli rol oynar. DBP eksikliği klinik olarak neonatal hipotoni, nöbetler ve gelişimsel gecikme ile kendini gösterir ve sıklıkla dismorfik yüz özellikleri eşlik eder.

Olgu 1 doğum sonrası 14. günde hipotonisite, emememe, fokal epileptik nöbetler, hipertelorizm, basık burun kökü, mikroretrognati ile prezente olmuştur. Metabolik tarama sonucunda çok uzun zincirli yağ asidi (ÇUZYA) analizinde yüksek C:26 ve C:26/C:22 seviyeleri tespit edilmiştir. Peroksizomal hastalık gen panelinde HSD17B4 geninde ACGM kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırılan homozigot missense varyant c.46G>A (p.Gly16Ser) saptandı. Olgu 2 postnatal üçüncü günde hipoaktivite, hipotonisite, sol fokal miyoklonik nöbetlerle başvurdu. Olgu 2'nin de ÇUZYA analizinde C:24, C:26, C:26/C:22 ve C:24/C:22 düzeylerinde artış saptandı. Tüm ekzom analizinde HSD17B4 geninin olası patojenik olarak sınıflandırılan c.559A>T p.(Ile187Phe) varyantı homozigot olarak saptandı. Bu raporda ülkemizden bildirilen ilk D-BPD tip 3 vakalarını tanımladık. D-BPD, farklı enzimatik aktiviteye göre dört kategoride sınıflandırılır ve tip 3 en yaygın formudur. İkinci olgumuzda saptanan varyant olası patojenik olarak sınıflandırılmış ancak literatürde varyantı taşıyan vakaya rastlamadık. Hastalarımızın diyetlerinde çok uzun zincirli yağ asitlerini kısıtladık, ancak herhangi bir klinik terapötik etki görülmedi. Hastalarımızdan olgu 1'in klinik takibi sırasında peroksizomal hastalıklarda öngörülmesi ve dikkate alınması gereken bir klinik tablo olan primer adrenal yetmezlik gelişti.

SS – 05

Zellweger Spektrum Bozukluğu: Farklı Fenotipte İki Olgu

Aliye Gülbahçe¹, Ömer Karaca², Merve Öztürk², Müge Çınar³, Özlem Ünal Uzun³

¹Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma

²Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma

Zellweger Spektrum Bozukluğu, çok uzun zincirli yağ asitlerinin (ÇUZYA) beta oksidasyonunda görevli peroksizomların biyogenezisinde kalıtsal kusura bağlı görülen nadir bir hastalıktır. PEX geninde otozomal resesif kalıtmımlı patojenik varyantlar sonucunda peroksizom biyogenezisi bozulur ve heterojen klinik bulgular ile seyrettiği için spektrum bozukluğu olarak adlandırılır. Spektrumun farklı noktalarından 2 olgu burada sunulmuştur.

Olgu 1: Ebeveynleri arasında akrabalık olan, prenatal ve natal öyküsünde özellik olmayan 3 yaş kız olgu kliniğimize kazanılmış gelişim basamaklarında kayıp ile başvurdu. Fizik muayenede dismorfik yüz görünümü, hipotonisite, arefleksi ve tremor saptandı. Tetkiklerinde AST, ALT düzeyleri 2-3 kata kadar yüksekti. ÇUZYA analizinde heksakosanoik asit (C26) 1,71 µmol/L (0-1,32), C26/C22 oranı 0,061 (0-0,23), fitanik asit 23,4 µmol/L (0-9,8), pristanik asit 4,22 (0-2,98) µmol/L saptanan hastanın moleküler analizde PEX12 c.959C>T polimorfizmi homozigot varyant genotip taşıyıcısı olduğu saptandı.

Olgu 2: Ebeveynleri arasında akrabalık olan ve prenatal öyküsünde özellik olmayan 4 aylık erkek hasta postnatal solunum sıkıntısı ile dış merkezde yoğun bakım ünitesinde izleme alınmış; uzun süren oksijen ihtiyacı, dismorfik görünüme sahip olması, hipotonisite ve hipoglisemisi olması üzerine kliniğimize sevk edilmişti. Fizik muayenede dismorfik yüz görünümü, geniş ön fontanel, ağır hipotonisitesi vardı. ÇUZYA analizinde heksakosanoik asit (C26) 6,87 µmol/L (0-1,32), C26/C22 oranı 0,205 (0-0,23), fitanik asit 9,8 µmol/L (0-9,8), pristanik asit 0,82 (0-2,98) saptanan hastanın moleküler analizde PEX1 c.782_783delAA polimorfizmi homozigot varyant genotip taşıyıcısı olduğu saptandı.

Zellweger Spektrum Bozukluğu nörolojik bulgular, kazanılmış yeti kaybı, karaciğer ve böbrek tutulumu, göz ve işitme sorunları gibi farklı klinik bulgular ile kendini gösterebilir. Bu nedenle multisistemik tutulumu sahip hastalıkların tanısında göz önünde bulundurulmalıdır.

Yenidoğan döneminde bulgularla gelen PEX1 gen defektine bağlı peroksizomal biyogenez bozukluğu

Bahar Kulu¹, Emine Didem Demirdöken¹, Merve Bilen¹, Ayşen Gök², Nur Arslan¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk ve Çocuk Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Peroksizomal biyogenez defektleri (PBD), otuzdan fazla PEX geninden birinde patojenik değişim olması sonucu ortaya çıkan nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalık grubudur.

25 yaşındaki anneden G1P1Y1 olarak zamanında 2555 gr doğan erkek hasta 26. günde nöbet geçirmesi nedeniyle başvurdu. Postnatal birinci günde solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldığı öğrenildi. Vücut ağırlığı 3300 gr (10p), boyu 56 cm (25p), baş çevresi 34,5 cm (75p), ön fontaneli 3x4 cm genişlikteydi. Muayenesinde ağır hipotoni, burun kökü basıklığı, epikantus, palpebral fissur, hipertelorizm, geniş ve çıkık alın, düşük kulaklar, retromikrognati izlendi. Karaciğer iki cm ele geliyordu, sağ alt ekstremitede pes ekinovarus deformitesi mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde ALT: 53, AST: 107 U/L, çok uzun zincirli yağ asitleri incelemesinde C26: 16.24 µmol/L (0-1.13), C24:0/C22:0: 2.97 (0-1.39), C26:0/C22:0: 1.28 (0-0.023) saptandı, diğer biyokimyasal ve metabolik tetkikleri normaldi. Kranyal MR’da bilateral frontoparietal kortikal displazi, polimikrogyri, korpus kallosum displazisi, kolposefali ve lateral ventrikülomegali mevcuttu. Sistem taramalarında gözlerde bilateral katarakt, ekokardiyografisinde trikuspid kapak yetersizliği, batin ultrasonografisinde her iki böbrekte milimetrik boyutlu çok sayıda kortikal anekoik kist saptandı. WES analizinde PEX1 geninde, ekzon 11’de homozigot c.1810G>A p.Gly604Arg class 2 değişim saptandı; peroksizomal biyogenez bozukluğu tansı konuldu. Hasta dirençli nöbetleri nedeniyle üçlü antiepileptik tedavi almaktaydı, beslenmesi tüp ile ve enteral ürünlerle sağlanıyordu. İzlemde karaciğer enzimleri, amonyak ve koagülasyon testleri giderek bozulan hasta yedinci ayında yoğun bakım ünitesinde takip edildiği sırada status epileptikus gelişmesi sonucu kaybedildi.

Dismorfik yüz görünümü, hipotoni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, emme-beslenme güçlüğü olan hastalarda PBD akla gelmeli ve ileri inceleme yapılmalıdır.

Peroksizomal biyogenez defekti tanısı ile izlenen hastaların demografik, klinik, biyokimyasal, radyolojik ve moleküler genetik analizlerinin gözden geçirilmesi

Selen Has Özhan¹, Harun Yıldız¹, Gizem Gökçe Altaş¹, Abdullah Sezer², Mustafa Kılıç³

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

²T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik, Ankara

³T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Peroksizomal biyogenez defekti, 13 PEX geninden herhangi birindeki patojenik genetik değişiklikler sonucu ortaya çıkan nadir görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalık grubudur. Klinik çeşitlilik tanı sürecini zorlaştırır ve geciktirir. Birçok hasta yenidoğan dönemi işitme taramasında başarısız olur ve bu nedenle bu durum ilk tanısı ipucu kabul edilir. Çok uzun ve dallı zincirli yağ asitleri gibi büyük moleküllerin plazma ve/veya fibroblast konsantrasyonunun ölçümü, komplementasyon çalışmaları ve moleküler genetik analiz tanıda önemlidir. Bu çalışmada, kliniğimize son üç yıl içerisinde başvuran ve peroksizomal biyogenez defekti tanısı alan üç hasta tartışıldı.

İlk vaka yenidoğan döneminde uzamış sarılık etyolojisi araştırılırken transaminaz yüksekliği tespit edilen kız hastaydı. İzlemde nistagmus gelişti. İkinci vaka kliniğimize yürümede dengesizlik ve nistagmus nedeniyle başvuran 14 aylık bir erkek hastaydı. İki hastanın da peroksizomal profilinde C26, C26/C22 ile C24/C22 oranı ve dallı zincirli yağ asitleri yüksek tespit edildi. Hastaların yenidoğan döneminde işitme taramasından geçtiği öğrenildi. Ancak her iki hastada izlemde sensörinöral işitme kaybı gelişti. Her iki hastanın göz muayenesinde nistagmus olup ikinci hastada ilave olarak takipte retinada dövülmüş bakır görünümü saptandı. Tüm ekzom dizileme (WES) analizlerinde PEX1 geninde c.2528G>A;p.(Gly843Asp) değişikliği tespit edildi. Üçüncü vaka ataksik yürüme, proksimal kas güçsüzlüğü ve hipoaktif derin tendon refleksi nedeniyle araştırılan 13 yaşında erkek hastaydı. Peroksizomal profilinde C26 yüksekliği dışında herhangi bir patolojik laboratuvar bulgusu yoktu. Tüm ekzom dizileme analizinde PEX16 geninde c.680G>A;p.(Arg227Gln) patojenik varyant tespit edildi. Üç hastanın da ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu.

Sensörinöral işitme kaybı, ataksi, nistagmus, transaminaz yüksekliği ile başvuran hastalarda Zellweger spektrum bozukluğu düşünülmelidir. Yenidoğan döneminde işitme taramasından geçmiş hastalarda da peroksizomal biyogenez defekti olabileceği; sensörinöral işitme kaybının sonradan gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

X'e bağlı adrenolökodistrofi tanısı ile izlenen hastaların demografik, klinik, biyokimyasal, radyolojik ve moleküler genetik özelliklerinin incelenmesi

Suzan İcil¹, Esra Sayar¹, Sevgi Doğan¹, Melike Uyanık², Şenay Savaş Erdeve³, Abdullah Sezer⁴, Mustafa Kılıç⁵

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

²T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

³T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrin Hastalıkları Ünitesi, Ankara

⁴T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik, Ankara

⁵T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

X'e bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD), ABCD1 genindeki patojenik genomik değişiklikler sonucu çok uzun zincirli yağ asitlerinin peroksizomal beta-oksidasyonunun bozulması ile karakterize nörodejeneratif bir kalıtsal metabolik hastalıktır. X'e bağlı adrenolökodistrofi'nin ana fenotipleri; serebral adrenolökodistrofi, adrenomiyelonöropati ve primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı) şeklindedir. Bu çalışmada tek merkezde son iki yıl içerisinde tanı alan ve takip edilen dört farklı aileden beş hastanın aile öyküleri, başvuru semptom ve klinik bulguları, plazma çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyleri, endokrin belirteçler, nöroradyolojik bulguları ve ABCD1 gen analiz sonuçları incelendi.

İki hasta serebral adrenolökodistrofi, iki kardeş hasta Addison hastalığı ve bir hasta AMN alt tipi idi. Hastaların tamamı erkek olup, ortalama ilk semptom yaşı 16 yaş 4 ay ve tanı yaşı 20 yaş 6 ay idi. Başvuru semptomları adrenal yetmezlik (4/5) ve nörolojik semptomlar (3/5) idi. Bir hasta asemptomatikti ve aile taraması ile tanı almıştı. Beyin manyetik rezonans görüntüleme de 2/5 hastada serebral adrenolökodistrofi (Loes skoru 4 ve 0) ile uyumlu değişiklikleri mevcut iken, 3/5 hastada normal idi. Hastalar kortizol tedavisi ve çok uzun zincirli yağ asitlerinden kısıtlı diyet tedavisi almakta idi. İzlemde klinik kötüye gidiş saptanmayan hastalara kök hücre nakli yapılmadı. Hastaların tamamında C26 düzeyi, C24/C22 oranı, 4/5'inde C26/C22 oranı, 3/5'inde C24 düzeyi artmış olup, C22 düzeyi hepsinde normaldi. C26 düzeyi ile C26/C24 ve C24/C22 oranları serebral adrenolökodistrofi'de daha yüksek saptandı.

Ciltte hiperpigmentasyon ve davranış problemleri tanı için uyarıcı işaretler olabilir. Aile öyküsü pozitif olması durumunda asemptomatik kardeşlerin taranması erken tanı ve tedavi için önemlidir. Genotip fenotip ilişkisi ve plazma çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişkiyi saptamak için çok sayıda hastaya ihtiyaç vardır.

Nadir görülen bir peroksizomal biyogenez bozukluğu: Rizomelik kondrodisplazi punktata tip

1 olgu sunumu

Duygu Uzun Dinçtürk¹, Ceren Yılmaz Uzman², Özge Kamer Karalar Pekuz¹, Mehmet Kocabey³, Sibel Burçak Şahin Uyar⁴, Pelin Teke Kısa¹, Nur Arslan¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, İzmir

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Behçet Uz Çocuk ve Çocuk Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

⁴İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, İzmir

Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 1 (RKDP1), otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir peroksisomal biyogenez bozukluğudur.

34. haftada, C/S ile 2500 gr doğan erkek bebek, solunum sıkıntısı nedeniyle başka bir merkezde izlenirken, atipik yüz görünümü, ekstremitelerde kısalık, bilateral katarakt ve yenidoğan döneminde başlayan konvülsiyonlar nedeniyle postnatal 43. günde hastanemize yönlendirildi. Prenatal 30. haftada ekstremitelerinin proksimalinde kısalık fark edilen bebeğin, anne babası arasında akrabalık yoktu, ailede bilinen bir metabolik hastalık belirtilmemişti. Muayenesinde vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi -2 SDS'nin altında, bitemporal darlık, belirgin alın, hipertelorizm, basık burun kökü, ağız köşeleri aşağı eğimli, ince dudaklar, uzun filtrum, ekstremit proksimallerinde kısalık ve eklemlerde kontraktürler saptandı. Kan sayımı, biyokimyasal tetkikleri normaldi. İskelet grafilerinde, humerusta rizomelik kısalık, epifizyal noktalanmalar ve vertebralarda koronal yarıklanmalar tespit edildi. Klinik ve radyolojik tetkikleri ile olguda RKDP düşünüldü. Uzun zincirli yağ asitlerinde fitanik asit yüksek saptandı (5.45 µmol/L). PEX7 geninde bileşik heterozigot patojenik varyant saptandı. İzlemde pnömoni kliniği gelişen ve entübe edilen hastaya ekstübe edilememesi nedeniyle trakeostomi açıldı. Ev tipi ventilatör ile izlemine devam edildi. Koruyucu yaklaşımlara ve destek tedavilere rağmen hastanın hastane yatışları devam etti. Hasta 29 aylıkken solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde izlenirken kaybedildi.

Sonuç olarak, punktata kalsifikasyonlar, rizomeli ve biyokimyasal olarak düşük eritrosit plazmalojenleri, normal uzun zincirli yağ asitleri ve fitanik asit birikimi RKDP1 için patognomoniktir. Hastaların yaşam kalitesini arttırmak için tedavi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Tanı sonrası aile taraması önerilmeli ve ailelere genetik danışmanlık verilmelidir.

Punktat kalsifikasyonla tanı alan infantil Zellweger spektrum bozukluğu: pex 6 mutasyonu

Ayşen Koçyiğit¹, Kısmet Çıkrı¹, Hande Tosun³, Merve Tanrısever Türk², Gizem Ürer Demir², Pelin Özlem Şimşek Kiper², Dilek Yalınzoğlu³, Ali Dursun¹, Serap Sivri¹, Ayşegül Tokatlı¹

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, ²Çocuk Genetik Bilim Dalı, ³Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Kalıtsal peroksizomal bozukluklar peroksizom biyogenezinde rol oynayan proteinlerdeki mutasyonlar ve tek peroksizomal enzim eksiklikleri olmak üzere iki gruba ayrılır. Peroksizom biyogenez bozukluklarında hipotoni, nöbet, kolestaz, renal kistler ve dismorfik bulgular görülür.

2,5 aylık erkek hasta hipotoni, nöbet ve dismorfik görünüm nedeniyle değerlendirildi. Aralarında akrabalık bulunan ailenin 4. çocuğu olarak 38 haftalık gebelik sonucunda normal spontan vajinal yol ile 3300 gram doğduğu, solunum sıkıntısı, hipotoni ve nöbet nedeniyle 60 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlendiği öğrenildi. Fizik muayenesinde mikrosefali, trigonosefali, burun kökü basıklığı, hipertelorizm, düşük kulak, düşük saç çizgisi, yarı damak, retrognati, bilateral dizlerde ekstansiyon kısıtlılığı ve sağ elde smian çizgisi vardı. Hipotonikti. Derin tendon refleksleri hipoaktifti. Göz teması, sosyal gülümseme ve baş kontrolü yoktu. İşitmesi normaldi. Göz muayenesinde bilateral arka subkapsüler katarakt saptandı. Dismorfik görünüm ve nörolojik bulgular nedeniyle peroksizomal hastalıklar ve kolesterol metabolizması bozuklukları ön planda düşünüldü. Radyolojik değerlendirmesinde bilateral diz epifizlerinde milimetrik kalsifikasyonlar görüldü. Metabolik incelemesinde çok uzun zincirli yağ asidi analizinde C26/C22, C24/C22 oranları ayrıca pristanik ve fitanik asit düzeyleri anlamlı olacak şekilde yüksekti. Diğer metabolik analizleri normaldi. Çok uzun zincirli yağ asit analiz sonucu ve epifizlerdeki mikrokalsifikasyonlar zellweger spektrum bozukluğu ön tanısını destekledi. Genetik analizinde PEX6 geninde c.888C>A (p.Y296*) patojenik varyant homozigot olarak tespit edildi.

Neonatal dönemde epifizlerdeki mikrokalsifikasyonlar fetal varfarin sendromu, fetal alkol sendromu, tiroid hormon direnci ve peroksizomal hastalıklarda görülebilir. Prenatal hikayesinde özellik olmayan hastamızın tiroid hormonları da normaldi. Hastamızda epifizlerdeki mikrokalsifikasyonlar, nörolojik ve dismorfik bulgular tanıya yol göstericiydi. Peroksizomal hastalıklarda epifizlerdeki mikrokalsifikasyonların akılda tutulmasını vurgulamak amacıyla bu vakayı sunmak istedik.

Erişkin başlangıçlı adrenomyelopati olgusu

Ayşe Şenol Ersak¹, Halil Tuna Akar², Deniz Torun³, Yılmaz Yıldız¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bölümü, Ankara

²Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

Bu olgu sunumunun amacı, 23 yaşında X-linked adrenolökodistrofi (X-ALD) tanısı konulan bir erkek hastada klinik bulgular ve tanısal ipuçlarını vurgulamaktır.

23 yaşındaki erkek hasta, son 8 aydır olan öncelikle bacaklarında uyuşukluk, sonrasında meydana gelen yürüme bozukluğu ve dengesizlik şikayeti ile başvurdu. Ayrıntılı aile öyküsünde kardeşinin erkek çocuğunda adrenal yetmezlik ve çok uzun zincirli yağ asitlerinde yükseklik olduğu ve bir erkek kardeşinde yürüme sorunları olduğu öğrenildi. Yürüme güçlüğü ve fizik muayenesinde alt ekstremitelerde piramidal bulguları olan hastada metabolik ve genetik incelemeler yapıldı. Laboratuvar testlerinde çok uzun zincirli yağ asitlerinde yükseklik ve adrenal yetmezlik bulguları izlendi. Genetik analizinde ABCD1 geninde hemizigot bir inframe delesyon saptandı. Hasta, kortizon tedavisi ve Lorenzo'nun yağı dahil olmak üzere çok uzun zincirli yağ asitlerinden fakir bir diyetle izleme alındı. Spastik paraparezi klinik tablosu ile başvuran ve metabolik hastalıkları düşündüren aile öyküsü olan hastada biyokimyasal testler ve genetik analiz ile tanı doğrulandı.

Bu olgu, yürüme güçlüğü olan, alt ekstremitelerde piramidal bulguları olan ve metabolik hastalıkları düşündüren aile öyküsü ile başvuran hastalarda ALD'nin göz önünde bulundurulmasının önemini vurgulamaktadır. Hastalığın doğası gereği nöropati gelişmesi durumunda fizik muayenede piramidal bulguların maskelenebileceği akılda tutulmalıdır. Fizik muayene bulgularının biyokimyasal ve genetik tetkikler ile desteklenmesi tanı sürecinde önem taşımaktadır. Bu olgu, nadir görülen metabolik hastalıkların tanı sürecinde klinik farkındalığın artırılması ve multidisipliner yaklaşımın önemine dikkat çekmektedir



SS – 12

Peroksizomal biyogenez kusurlarında nadir farklı fenotipik özellikler

Sibel Burçak Şahin Uyar¹, Ayşe Ergül Bozacı²

¹İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları, İzmir

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya

Peroksizomlar; uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonu, plazmalojen sentezi ve redoks hemostaz gibi önemli görevleri olan bir organeldir. Son çalışmalarda peroksinleri kodlayan 30 PEX geni tespit edilmiştir. PEX16 mutasyonları; Zellweger sendromu, lökodistrofi, hereditör spastik parapleji, spastik ataksi olmak üzere farklı fenotiplere sahiptir. Bu çalışmada farklı klinik tablo ile karşımıza çıkan PEX 16 mutasyonuna sahip iki hastanın verilerini paylaşmayı amaçladık.

İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma polikliniğinde takip edilen peroksizomal biyogenez kusuruna sahip 2 hastanın klinik ve laboratuvar bilgileri dosya verilerinden elde edildi. Hastaların yaşları sırası ile 4 yaş ve 3 ay idi. Hastaların her ikisi erkekti. 4 yaşındaki hasta, yürüme bozukluğu ve karaciğer fonksiyon testlerinin yüksekliği ile tarafımıza başvurdu. Hastanın şikayetlerinin ilk başlama yaşı 1.5 yaş idi ve bu yaşa kadar nöromotor kazanımları normaldi. İkinci hastada doğumdan itibaren hipotoni, dismorfizm bulgusu, karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği, işitme kaybı mevcuttu. Her iki hastanın gönderilen çok uzun zincirli yağ asitleri analizinde C26 düzeyleri normalden yüksekti. Her iki hastada PEX 16 geninde (sırasıyla c.679C>T, c. 111a>G) homozigot, patojenik değişim saptandı. İlk hastaya tedavide kolik asit başlandı ve her iki hastanın da klinik takipleri devam etmektedir.

Peroksizomal biyogenez kusurları farklı fenotipik özellikler gösterebilmektedir. Tanıya ulaşmak için biyokimyasal tetkikleri hastaların klinik özelliklerini de ele alarak değerlendirmek doğumsal metabolik hastalıklarda önemli yer tutmaktadır.



Novel PEX26 Varyantı ile Zellweger Spektrum Bozukluğu

Büşra Demirci¹, Berrak Bilginer Gürbüz², Hacer Temztürk², Aynur Küçükçongar Yavaş², Çiğdem Seher Kasapkara², Fatih Gürbüz³

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ankara, Türkiye

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma, Ankara, Türkiye

³Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji, Ankara, Türkiye

Peroksizomlar, mitokondrilerde oksitlenemeyen çok uzun zincirli yağ asitlerinin (C22:0, C24:0, C26:0) oksidasyonunda, di- ve trihidroksikolestan asitlerinin oksidasyonunda, safra asidi oluşumunda ve pristanik asidin oksidasyonunda rol oynar. Peroksizom biyogenez bozuklukları (PBD), otozomal resesif kalıtım gösteren ve birçok organı etkileyen heterojen bir hastalık grubunu oluşturur.

Dört aylık kız hasta, akut viral bronşiolit nedeniyle hastaneye başvurdu. Yapılan incelemelerde ciltte sarılık tespit edildi ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler gözlemlendi. Ayrıca, hastadaki dismorfik özelliklerin varlığı, geçici olarak bir peroksizomal bozukluk tanısını düşündürdü. Çok uzun zincirli yağ asidi profilinin incelenmesi sonucu C:26, C:26/C:22 ve C:24/C:22 seviyelerinde artış tespit edildi. Hastaya uygun bir diyet tedavisi başlandı. Tüm ekzonların ileri düzeyde analizi, başlangıçtaki şüphemizi doğruladı ve PEX26 geninde (NM_001127649.3) yeni bir homozigot varyantın - c.290A>T (p.Asp97Val) - varlığını ortaya koydu. Hasta, çok nadir görülen bir PEX26 gen varyantı ile ilişkili Zellweger spektrum bozukluğu tanısı aldı. Ayrıca, el bileklerinde genişleme görülen hastada yapılan kalsiyum metabolizması testleri ile D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm tanısı aldı.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu tespit edilen bebeklerde peroksizomal bozuklukların göz önünde bulundurulmasının önemi vurgulanmak istenmiştir. Ayrıca, D vitamini eksikliğine bağlı raşitizmin peroksizomal bozukluklara eşlik edebileceğini vurgulamak istedik.

SS – 14

Peroksizomal ACOX-1 eksikliği ve adrenal yetmezlik birlikteliği olan 2 olgu sunumu

Emine Genç¹, Emel Yılmaz Gümüş¹, Enver Yaya¹, Tülay Güran², Sermin Özcan³, Burcu Karakayalı³, Gülten Öztürk³, Sebile Kılavuz¹, Burcu Öztürk Hişmi¹

¹Marmara Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

²Marmara Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul

³Marmara Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İstanbul

Peroksizomal Acil-CoA oksidaz-1 (ACOX1) eksikliği peroksizomal biogenezin de bozulduğu peroksizomal tek enzim eksikliğidir. ACOX-1 peroksizomlarda uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonundan sorumlu olup eksikliğinde hipotoni, nöbet, büyüme geriliği, gelişimsel gecikme ve genellikle 3 yaştan sonra başlayan nörolojik kazanımların kaybı söz konusudur.

Olgu1: Ağır hipotonisite nedeniyle araştırılan 3 aylık kız hasta, miadında doğup solunum sıkıntısı ve hipotonisite nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda(YDYBÜ)'de tedavi görmüştü. Anne ve babası akraba idi. Fizik muayenede relatif makrosefali, frontal bossing, aksiyel ve periferik hipotonisite, solda pes ekinovarusu(PEV)'u vardı ve işitme testini geçememişti. Derin tendon refleksleri(DTR) azalmıştı. Çok uzun zincirli yağ asitlerinde(ÇUZYA) C26, C26/C22 ve C24/C22 artışı olan hasta tanıya yönelik olarak çalışılan peroksizomal hastalık gen panelinde ACOX1'de ekzon 13-14'te homozigot delesyon tespit edilerek ACOX-1 eksikliği tanısı aldı. Radyolojik incelemede lökodistrofi lehine bulgu saptanamadı. ÇUZYAdan kıstlı, orta zincirli yağ asitleri(MCT) ile desteklenmiş diyetle geçilen hastada nöbet(6.ay), yutmada bozulma(9.ay), NG ile besleme ihtiyacı(13.ay), trakeostomi ihtiyacı(15.ay), adrenal yetmezlik(18.ay) izleminde gelişti. Hasta 2 yaşında evde ailesi tarafından yatağında exitus olarak bulundu.

Olgu -2: Anne babası arasında akrabalık olan hasta yenidoğanda solunum sıkıntısı, nöbet nedeniyle izlenip YDYBÜ'de 20 gün izlendikten sonra 1 aylıkken hipotonisite, geniş ön fontanel, frontal bossing, nöbet bulguları ile başvurduğunda fenotipik olarak ACOX-1 eksikliği tanılı kuzenine benzemesi nedeniyle çalışılan genetik analizinde homozigot ACOX-1 delesyonu saptandı. MCT destekli diyet, antiepileptikler ve destek tedavileri ile izlemine devam edilen hastanın güncel yaşı 6 ay olup adrenal yetmezlik, yutma bozukluğu, kazanılmış motor kayıp bulguları henüz gelişmedi.

ACOX-1 eksikliği, ağır neonatal hipotoni bulgusu ile SMA(Spinal Muskuler Atrofi) ile karışabilecek kadar ağır hipotonisitenin görülebildiği ancak eşlik eden dismorfik bulgularla



ayırıcı tanıda ipucu sunan bir hastalıktır. Spesifik tedavisi olmadığı için tutulacak sistemleri bilmek hastanın hangi alanlarda destek tedavi alacağını belirlemek adına önemlidir. Peroksizomal hastalıklar adrenal yetmezlik gelişimi için riskli kabul edilmekle beraber literatürde adrenal yetmezlik tespit edilen ACOX-1 eksikliği vakası daha önce bildirilmemiştir. 1,5 yaşta adrenal yetmezlik geliştiren hastamızın aynı mutasyonu taşıyan kuzeni de bu açıdan yakın takip edilmektedir. Ağır hipotonisite, nöbet, erken motor kayıp, dismorfik yüz bulguları ile beraber bu 2 olgunun nörolojik seyri, biyokimyasal ve radyolojik bulguları, adrenal yetmezlik kliniğinin literatürle paylaşılması ACOX-1 eksikliği hakkında bildiklerimizi genişletecektir.

X-ALD tanısı almış olan 12 hastanın klinik, moleküler genetik ve radyolojik değerlendirmesi

Asburçe OLGAÇ¹, Çiğdem S. KASAPKARA², Betül DERİNKUYU³, Deniz YÜKSEL⁴, Sema ÇETİNKAYA⁵, Ayşe AKSOY⁶
Serdar CEYLANER⁷, Naz GÜLERAY⁸, Sevil DORUM⁹, Leman ORGUN¹⁰, Akif YEŞİLİPEK¹¹, Mustafa KILIÇ¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, T.C. Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Ankara

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Ankara

³Gazi Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Radyoloji Bölümü, Ankara

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, T.C. Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Ankara

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, T.C. Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Ankara

⁶Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Samsun

⁷İntergen Genetik Tanı Merkezi, Ankara

⁸Hacettepe Üniversitesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara

⁹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Bursa

¹⁰Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Kocaeli

¹¹Medical Park Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, İstanbul

X'e bağlı adrenoleökodistrofi (X-ALD), ABCD1 geni mutasyonlarından kaynaklanan, nadir görülen bir doğumsal metabolik hastalıktır. Perksizom içerisinde, çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonunda meydana gelen bozukluklar sonucunda, vücutta çeşitli dokularda, özellikle santral sinir sisteminde (SSS'nde) inflamasyon ve buna bağlı hasar medya gelmektedir. Çocukluk çağı serebral X-ALD (ÇSALD), hastalığın çocuklarda en sık görülen ve en ağır formu olup, tedavi olmayan hastalarda adrenal yetmezliği takiben, SSS disfonksiyonu ve takiben kısa süre içerisinde vejetatif süreç gelişmekte ve hastalar kaybedilmektedir. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), ÇSALD'de nörodejenerasyonu durdurduğu bilinen tek etkili tedavi yöntemidir. HKHN'nin etkili olabilmesi için hastalardaki nörodejenerasyonun erken dönemde uygulanması gerekmektedir.

Kliniğimizde izlenmekte olan 12 adet X-ALD hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların ortalama tanı yaşı 8.4 idi ve 11 hasta erkek cinsiyetteydi. En sık görülen başlangıç bulgusu adrenal yetmezlikti. 8 hastanın ÇUZYA analizinde patolojik değerler saptandı. 10 hastada nörolojik semptomlar mevcuttu. Loes skorları 0-10 arasında değişkenlik göstermekteydi. Ortalama HKNH yaşı 9 idi. Tanı ile HKNH arasında geçen süre 1-5 aydı. ÇSALD olan 4 hastaya HKHN uygulandı. 2 hastaya akraba olmayan vericiden HKHN yapıldı. Nakil esnasında Loes skoru 9 olan 1 hasta HKHN'e bağlı erken dönem komplikasyon sebebiyle kaybedildi. HKHN uygulanmış olan diğer 3 hasta şu anda nörolojik ve radyolojik açıdan stabil seyretmektedir.



ÇSALD özellikle SSS üzerinde geriye dönüşümsüz olumsuz etkileri olan ve erken dönemde tanı konulup tedavi edilmesi gereken bir peroksizomal hastalıktır. Genotip-fenotip korelasyonu bulunmamaktadır ve aynı mutasyonu taşıyan bireylerde dahi hastalık farklı seyredebilmektedir. Hastalığın klinik progresyonu genotip veya aile öyküsü ile predikte edilememektedir. Bu nedenle, X-ALD tanısı almış olan hastaların nörolojik açıdan yakın izlemi gerekmektedir. Klinik ve radyolojik olarak ÇSALD tanısı alan hastaların HKHN açısından en kısa sürede değerlendirilmeleri hastalığa bağlı geri dönüşü olmayan olumsuz etkilerin önlenmesi açısından önem taşımaktadır.