



Türkiye Klinikleri

BİLİMSEL OTURUMLAR

ÖZEL

PEROKSİZOMAL HASTALIKLAR SEMPOZYUMU

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK

2025

2025

Türkiye Klinikleri

BİLİMSEL OTURUMLAR

PEROKSİZOMAL HASTALIKLAR SEMPOZYUMU

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK
2025

Editörler/Editors:

Prof. Dr. Ali DURSUN
Prof. Dr. Özlem ÜNAL UZUN



Bu yayına www.dijitalakademi.org adresinden ücretsiz erişebilirsiniz.
You can access this publication for free on www.dijitalakademi.org

BİLİMSEL OTURUMLAR

Türkiye Klinikleri Dergilerine abone olmak ve yayımlanmış diğer sayılarına ulaşmak için; www.turkiyeklinikleri.com adresindeki "Online Alışveriş" linkini tıklayınız.

Abone işlemleriyle ilgili görüşmek için;

Abone ve Halkla İlişkiler Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 197

e-posta: abone@turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri Dergilerine reklam vermek için;

Pazarlama Satış-Proje Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 136

e-posta: pazarlama@turkiyeklinikleri.com

Çalışmanın her türlü yayın hakkı Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.'ye aittir. Kitaptaki soru, yazı, resim, tablo, grafik ve şekilleri kısmen de olsa yayıncının yazılı izni alınmadan, elektronik veya mekanik yöntemlerle basılamaz, çoğaltılamaz. Yalnızca bilimsel amaçlarla (kaynak göstermek kaydıyla) özetleme ve alıntı yapılabilir.

Ürünle ilgili sorumsuzluk, ihmal veya başka bir nedenden ötürü veya burada yer alan herhangi bir yöntem, ürün, kullanım talimatı veya görüşün herhangi bir şekilde kullanılmasıyla veya uygulanmasından dolayı herhangi bir yaralanma ve/veya kişi veya mülke verilen zararlar için Yayımcı tarafından herhangi bir sorumluluk kabul edilmez. Özellikle tıp bilimlerindeki hızlı gelişmeler nedeniyle, tanılar ve ilaç dozlarının bağımsız olarak doğrulanması yapılmalıdır. Tüm reklam materyallerinin etik (medikal) standartlara uygun olması beklenmekle birlikte, bu yayına dahil edilmek, ilgili ürünün veya üreticisinin iddialarının kalitesinin veya değerinin garantisi veya onayı anlamına gelmez.

Türkiye Klinikleri yayınları halka açık yerlerde satılmaz. Sağlıkla ilgili kişi ve kurumlara abonelik usulü gönderilir.

ISBN: 978-625-395-814-5

© 2025 Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri Yayın Seri No: 2084

Aralık 2025. Ankara-Türkiye



Türkiye Klinikleri

YAYIMCI

Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Türkocağı Cad. No:30 06520 Balgat/Ankara/Türkiye

Tel : 0 312 286 56 56

Faks : 0 312 220 04 70

e-posta : info@turkiyeklinikleri.com

web : www.turkiyeklinikleri.com

Sertifika No: 48768

BİLİMSEL OTURUMLAR

İÇİNDEKİLER CONTENTS

Ön Söz

Ali DURSUN, Özlem ÜNAL UZUN

- 1 **Peroksizom Biyogenezi**
Peroxisome Biogenesis
Hatice Asuman ÖZKARA
- 8 **Peroksizom Biyokimyası**
Biochemistry of Peroxisome
İncilay LAY
- 17 **Peroksizomal Hastalıklara Giriş ve Sınıflandırma**
Introduction to and Classification of Peroxisomal Diseases
Aynur KÜÇÜKÇONGAR YAVAŞ
- 23 **GCMS Cihazında VLCFA Analizinde Preanalitik ve Analitik Evrede Deneyimler**
Experiences in the Preanalytical and Analytical Phases of VLCFA Analysis Using a GCMS Instrument
Hacer AKGÖK
- 26 **Peroksizomal Hastalıklarda Sistemik Bulgular, Dismorfoloji ve Genotip-Fenotip İlişkisi**
Systemic Findings, Dysmorphology and Genotype-Phenotype Correlation in Peroxisomal Diseases
Beyhan TÜYSÜZ
- 33 **Yenidoğandan Erişkine Peroksizomal Hastalıklarda Nörolojik Bulgular**
Neurological Findings in Peroxisomal Disorders from Infancy to Adulthood
Bülent KARA
- 43 **Peroksizomal Biyogenez Bozuklukları: Zellweger Spektrumu**
Peroxisomal Biogenesis Disorders: Zellweger Spectrum
Özlem ÜNAL UZUN
- 48 **Rizomelik Kondrodisplazi Puktata Spektrumu**
Rizomelic Chondrodysplasia Punctata Spectrum
Merve Setenay AKYÜZLÜER GÜNEŞ, Tuba EMİNOĞLU

- 57 **Peroksizom İlişkili Safra Asit Metabolizması Bozuklukları**
Peroxisome-Related Bile Acid Metabolism Disorders
Melis KIRMIZITAŞ, Merve BİLEN, Nur ARSLAN
- 65 **Nadir Görülen Peroksizomal Hastalıklar**
Rare Peroxisomal Diseases
Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ
- 70 **Peroksizomal Hastalıklarda Tanı Algoritması**
Diagnostic Algorithm in Peroxisomal Disorders
Dildar KONUKOĞLU
- 85 **Peroksizomal Hastalıkların Tedavisi**
Treatment of Peroxisomal Disorders
Rabia Sedef KARAKAYA KARA, Fatih Süheyl EZGÜ
- 92 **Zellweger Spektrum Bozukluğu: Farklı Fenotipte İki Olgu**
Zellweger Spectrum Disorder: Two Cases with Different Phenotypes
Aliye GÜLBAHÇE, Merve ÖZTÜRK, Ömer KARACA, Özlem ÜNAL UZUN
- 96 **PEX6 Mutasyonuna Bağlı İnfantil Zellweger Spektrum Bozukluğu: Epifiz Mikrokalsifikasyonları ile Ortaya Çıkan Nadir Bir Olgu**
Infantile Zellweger Spectrum Disorder Due to PEX6 Mutation: A Rare Case Presenting with Pineal Microcalcifications
Ayşen KOÇYİĞİT, Kısmet ÇIKI
- 100 **Yenidoğan Döneminde Bulgularla Gelen PEX1 Gen Defektine Bağlı Zellweger Spektrum Bozukluğu**
Zellweger Spectrum Disorder Associated with PEX1 Gene Mutation Presenting in the Neonatal Period
Bahar KULU, Emine Didem DEMİRDÖKEN, Nur ARSLAN
- 104 **Novel PEX26 Varyantı ile Zellweger Spektrum Bozukluğu**
Novel PEX26 Variant with Zellweger Spectrum Disorder
Büşra DEMİRCİ, Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ
- 108 **Nadir Görülen Bir Peroksizomal Biyogenez Bozukluğu: Rizomelik Kondrodizplazi Punctata Tip 1 Olgu Sunumu**
A Rare Peroxisomal Biogenesis Disorder: Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1 – A Case
Duygu UZUN DİNÇTÜRK, Özge Kamer KARALAR PEKUZ, Pelin TEKE KISA
- 111 **Peroksizomal Biyogenez Defekti Tanısı ile İzlenen Hastaların Demografik, Klinik, Biyokimyasal, Radyolojik ve Moleküler Genetik Analizlerinin Gözden Geçirilmesi**
A Review of the Demographic, Clinical, Biochemical, Radiological, and Molecular Genetic Analyses of Patients Diagnosed with Peroxisomal Biogenesis Defect
Selen HAS ÖZHAN, Harun YILDIZ, Gizem GÖKÇE ALTAŞ, Mustafa KILIÇ
- 117 **X'e Bağlı Adrenolökodistrofi Tanısı ile İzlenen Hastaların Demografik, Klinik, Biyokimyasal, Radyolojik ve Moleküler Genetik Özelliklerinin İncelenmesi**
Evaluation of the Demographic, Clinical, Biochemical, Radiological, and Molecular Genetic Characteristics of Patients Diagnosed with X-Linked Adrenoleukodystrophy
Suzan İCİL, Esra SAYAR, Sevgi DOĞAN, Şenay SAVAŞ ERDEVE, Ergin ATASOY, Şükriye YILMAZ, Mustafa KILIÇ

- 127 **Erişkin Başlangıçlı Adrenomyelopati Olgusu**
A Case of Adult-Onset Adrenomyelopathy
Ayşe ŞENOL ERSAK, Halil Tuna AKAR, Deniz TORUN, Yılmaz YILDIZ
- 130 **Peroxisomal ACOX-1 Eksikliği ve Adrenal Yetmezlik Birlikteliği Olan 2 Olgu Sunumu**
Two Case Reports of Peroxisomal ACOX-1 Deficiency Associated with Adrenal Insufficiency
Emine GENÇ, Emel YILMAZ GÜMÜŞ, Sebile KILAVUZ
- 132 **Adrenolökodistrofide Klinik Zorluklar:**
Asemptomatik Seyreden Erkek Olguda Yaklaşım Ne Olmalı?
Clinical Challenges in Adrenoleukodystrophy:
What Should be the Approach in an Asymptomatic Male Case?
Merve YOLDAŞ ÇELİK, Burcu KÖŞECİ, Ezgi BURGAÇ
- 137 **DNM1L Gen Mutasyonuna Bağlı Spastik Parapleji:**
Bir Vakanın Genetik ve Klinik İncelemesi
Spastic Paraplegia Associated with *DNM1L* Gene Mutation:
Genetic and Clinical Evaluation of a Case
Halil Tuna AKAR, Ergin ATASOY, Abdülkerim KOLKIRAN



Çocuk Metabolizma Akademisi tarafından her yıl düzenlenen ve gelenek haline gelmiş olan bilimsel sempozyumların 2024 yılındaki konusu Peroksizomal Hastalıklar olmuştur. Çocuk metabolizma hastalıkları ve çocuk nörolojisi alanında çalışan klinisyenler ile temel bilimlerde bu alanlarda çalışan araştırmacıları bir araya getiren bu toplantılar, güncel bilgilerin paylaşılmasını, disiplinler arası çalışmaları ve ortak bir bilimsel dil oluşturulmasını amaçlamaktadır. Bu sempozyumlarda sunulan konuşmaların her yıl Türkiye Klinikleri yayınevi tarafından bilimsel oturumlar kitapçığı olarak yayımlanması, bu bilimsel birikimin kalıcı ve erişilebilir hale gelmesini hedeflemektedir.



2024 yılı sempozyumunun odağında yer alan Peroksizomal Hastalıklar, çocuk metabolizma ve çocuk nörolojisi pratiğinde karşılaşılan patofizyolojik ve klinik özellikleri ile ayırıcı tanıda sık düşünülen önemli bir hastalık grubunu temsil etmektedir. Peroksizomlar; yağ asidi metabolizmasından plazmalojen sentezine, hücrel detoksifikasyon süreçlerinden safra asidi metabolizmasına kadar pek çok yaşamsal yolda rol alan organellerdir. Bu nedenle peroksizomal işlev bozuklukları, özellikle santral sinir sistemi tutulumu ile kendini gösteren, bunun yanında, vücutta pek çok sistemi tutabilen klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir.

Bu hastalık grubunda klinik bulguların geniş bir yelpaze özelliği göstermesi, çocuk metabolizma hastalıkları ve çocuk nörolojisi bilim dallarının birlikte çalışmasını zorunlu kılmaktadır. Son yıllarda moleküler genetik, hücrel biyoloji ve biyokimyasal analizlerdeki gelişmeler sayesinde peroksizomal hastalıklar alanında önemli gelişmeler olmuş, hastalık mekanizmalarına ilişkin bilgilerimiz belirgin şekilde artmıştır. Bu gelişmeler, yalnızca tanı süreçlerini değil, aynı zamanda geleceğe yönelik tedavi yaklaşımlarını da şekillendirmeye başlamıştır.

Bu kitapçıkta yer alan sempozyum konuşmalarından derlenen metinler hem deneyimli öğretim üyeleri hem de eğitim sürecindeki genç hekimler ve araştırmacılar için, peroksizomal hastalıklara bütüncül bir bakış sunmayı amaçlamaktadır. Kitapçığın günlük pratiğe olduğu kadar akademik çalışmalara da yol gösterici olacağını umut etmekteyiz. Bu değerli bilimsel içeriğin ortaya çıkmasında emeği geçen tüm konuşmacılara, düzenleme kuruluna ve bu geleneğin sürdürülmesine katkı sağlayan Türkiye Klinikleri yayınevine teşekkür eder, kitapçığın okuyucularına yararlı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Ali DURSUN

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Ankara, Türkiye*

Prof. Dr. Özlem ÜNAL UZUN

*Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD,
Kocaeli, Türkiye*



The topic of the scientific symposia organized annually by the Child Metabolism Academy, which have become a well-established tradition, was Peroxisomal Disorders in 2024. These meetings bring together clinicians working in the fields of pediatric metabolic diseases and pediatric neurology, as well as researchers engaged in basic sciences related to these disciplines, with the aim of sharing up-to-date knowledge, fostering interdisciplinary collaboration, and establishing a common scientific language. The publication of the lectures presented at these symposia each year as a Scientific Sessions booklet by Türkiye Klinikleri Publishing House aims to ensure that this accumulated scientific knowledge becomes permanent and readily accessible.



The focus of the 2024 symposium, Peroxisomal Disorders, represents an important group of diseases that are frequently considered in the differential diagnosis in pediatric metabolic and pediatric neurology practice due to their distinctive pathophysiological and clinical features. Peroxisomes are organelles that play a crucial role in numerous vital cellular pathways, including fatty acid metabolism, plasmalogen synthesis, cellular detoxification processes, and bile acid metabolism. Consequently, peroxisomal dysfunctions may present with clinical manifestations predominantly involving the central nervous system, while also affecting multiple organ systems throughout the body.

The wide spectrum of clinical findings observed in this group of disorders necessitates close collaboration between the disciplines of pediatric metabolic diseases and pediatric neurology. In recent years, significant advances in molecular genetics, cellular biology, and biochemical analyses have led to substantial progress in the field of peroxisomal disorders, markedly enhancing our understanding of disease mechanisms. These developments have begun to shape not only diagnostic approaches but also future therapeutic strategies.

The texts compiled from the symposium lectures included in this booklet aim to provide a comprehensive perspective on peroxisomal disorders for both experienced faculty members and young physicians and researchers in training. We hope that this booklet will serve as a valuable guide for daily clinical practice as well as for academic endeavors. We would like to express our sincere gratitude to all speakers, members of the organizing committee, and Türkiye Klinikleri Publishing House for their contributions to the creation and continuation of this valuable scientific tradition, and we wish the booklet to be beneficial to its readers.

Prof. Dr. Ali DURSUN

*Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics,
Ankara, Türkiye*

Prof. Dr. Özlem ÜNAL UZUN

*Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Metabolic Diseases,
Kocaeli, Türkiye*

Peroksizom Biyogenezi

Peroxisome Biogenesis

 **Hatice Asuman ÖZKARA**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Ankara, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Hatice Asuman ÖZKARA; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Ankara, Türkiye; ozkara@hacettepe.edu.tr

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Özkara HA. Peroksizom Biyogenezi. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.1-7

ÖZET Peroksizomlar çevresel uyarılara ve hücrenin ihtiyacına göre sayı ve şekillerini değiştirebilen dinamik hücre içi organellerdir. Anabolik ve katabolik yollarda görev alan 50'den fazla enzim ve protein içerirler. Yapımları hücrede var olan peroksizomların büyüme ve bölünmesiyle ve Endoplazmik Retikulum'dan *de novo* sentez yoluyla gerçekleşebilir. Peroksizomlar fonksiyonları yanı sıra biyogenez mekanizmaları açısından da diğer hücre organellerinde rastlanmayan özgün mekanizmalara ve sistemlere sahiptirler. Bu derlemede peroksizomların günümüzde anlaşılan şekliyle yapım yolları anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Peroksizom; peroksizom biyogenezi; peroksinler; *de novo* yapım; büyüme ve bölünme

ABSTRACT Peroxisomes are dynamic intracellular organelles that can change their number and shape according to environmental stimuli and cellular needs. They contain more than 50 enzymes and proteins involved in anabolic and catabolic pathways. Their formation can occur through the growth and fission of existing peroxisomes within the cell, or through *de novo* synthesis from the Endoplasmic Reticulum. In addition to their functions, peroxisomes possess unique mechanisms and systems not found in other cellular organelles in terms of their biogenesis. This review describes the currently understood pathways for peroxisome formation.

Keywords: Peroxisome biogenesis; peroxines; *de novo* biosynthesis; growth and fission

PEROKSİZOMLAR

Peroksizomlar, insanlar ve diğer ökaryotların hemen tüm hücrelerinde bulunan çift tabakalı zarla çevrili hücre içi organellerdir. Bu organeller ilk kez 1954 yılında Johannes A. G. Rhodin'in elektron mikroskop çalışmaları ile mikrocisimcikler olarak tanımlandı.^{1,2} On iki yıl sonra 1966'da Christian De Duve ve arkadaşları peroksizomları, içerdikleri enzimler ve proteinler nedeniyle farklı metabolik işlevlere sahip biyokimyasal ve morfolojik varlıklar olarak tanımladılar.^{1,2}

Peroksizomlar hücre tipine ve metabolik durumuna göre farklı şekilleri, büyüklükleri ve sayıları olan dinamik organellerlerdir. Özellikle karaciğer ve böbrek hücrelerinde bol bulunurlar. Çapları 0.1-0.5 µm aralığında olan yuvarlak veya oval organellerdir. Zarlarında organel spesifik integral zar proteinleri bulunur.²

Peroksizomlar hücre metabolizmasında önemli rollere sahiptirler. Aynı zamanda metabolik ve çevresel streslere uygun cevapların oluşturulmasında önemli araçlarıdır. Hücre biyolojisindeki, sağlık ve hastalıktaki yaşamsal işlevleri nedeniyle ilgi çekicidirler.¹⁻³

PEROKSİZOMLARIN FONKSİYONLARI NELERDİR?

Peroksizomlar matrislerinde anabolik veya katabolik çeşitli biyokimyasal yollarda görev alan 50 den fazla enzim bulundururlar. Anabolik fonksiyonları arasında eter fosfolipitler, kolesterol, safra asitleri ve çoklu doymamış yağ asitlerinin biyosentezi bulunur. Katabolik fonksiyonları arasında ise, hidrojen peroksitin detoksifikasyonu, fitanik asitin alfa oksidasyonu, uzun zincirli yağ asitlerinin, çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonu, lökotrienler, safra asiti ara maddeleri, pristanik asit ve pipekolik asit ile pürinlerin, poliaminlerin ve bazı amino asitlerin parçalanması yer alır.¹⁻⁴

PEROKSİZOMLAR NASIL YAPILIR?

Peroksizomların nasıl yapıldığı uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. Bu tartışma 2 soru üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunlar, peroksizom biyogenezinin esas olarak mevcut peroksizomların büyümesi ve ardından bölünmesiyle mi, yoksa Endoplazmik Retikulum'dan (ER) yeni

peroksizomların oluşumu ve bunların da füzyon yoluyla diğer peroksizomlarla birleşmesiyle mi gerçekleştiği. Günümüzde organizmaların hücre tipine, çevresel ve diğer uyaranlara bağlı olarak her iki yolla da peroksizomları üretebileceği üzerinde bir fikir birliği oluşmuştur.^{1,2,4}

Özetle, eldeki verilerle peroksizomlar 2 şekilde yapılırlar:

1. Var olan organellerin büyüme ve bölünmesiyle,
2. ER'den peroksizom zar proteinleri içeren bir kısım zarın tomurcuklanarak yeni peroksizomların yapımı yoluyla (*de novo* yapım).

PEROKSİZOM YAPIMI

Peroksizom biyogenezi sitoplazmada sentezlenen peroksizom zar ve matriks proteinlerinin reseptör aracılı taşıma yoluyla peroksizoma taşınması ve hücrede peroksizom sayısında artışa yol açması olaylarını kapsar. Peroksizom biyogenezi aynı zamanda peroksizom zarının genişlemesi ve peroksizomun çoğalması sırasında peroksizomların bölünmesini de içerir.²

Peroksizom biyogenezinde yer alan ve gerekli olan

proteinlere **PEX proteinleri** veya **peroksinler** denir. Peroksinlerin genleri **PEX genleridir**. Bugüne kadar **16 insan peroksini** ve **tüm türlerde toplam 37 peroksin** tanımlanmıştır (Tablo 1).^{1,2,5}

Peroksinler, işlevsel peroksizomların gelişimindeki rollerine göre beş gruba ayrılabilirler: peroksizom zarının oluşumunda, peroksizomların bölünmesinde, peroksizomal kalıtmada, diğer organellerle temas noktalarının oluşumunda ve enzimlerin peroksizom matriksine ayrılmasında görev alanlar.⁵

PEROKSİZOMUN MATRİKS VE ZAR PROTEİNLERİ NASIL YERLEŞTİRİLİR?

Peroksizomların, matriks proteinlerinin alımı ve peroksizom zar proteinlerinin zara yerleştirilmesi için özel mekanizmaları vardır. Bu mekanizmaları nedeniyle diğer organeller arasında benzersizdirler.⁶

Peroksizomun matriks proteinleri çekirdekte kodlanır ve serbest poliribozomlarda sentezlenir. Bu proteinler reseptörler tarafından tanınan ve onları zar translokasyon bölgesine ileten spesifik hedefleme sinyalleri içerirler. Translokasyon, ATP moleküllerinin enerjisinden fayda-

Tablo 1. İnsanda tanımlanan peroksinler, fonksiyonları ve lokalizasyonları.

Peroksinler	Protein Fonksiyonu ve lokalizasyonu
PEX1	Preperoksizomal zarların matriks protein alımı/reseptör geri dönüşümü/füzyonunda rol oynayan ATPaz
PEX2	Peroksizom zar proteini, E3 proteini içeren RING domaini
PEX3	Peroksizom zar proteini, ER da peroksizom oluşumu
PEX5	Sitoplazmik PTS1 ve PEX7 reseptörü
PEX6	Preperoksizomal zarların matriks protein alımı/reseptör geri dönüşümü/füzyonunda rol oynayan ATPaz
PEX7	Sitoplazmik PTS2 reseptörü
PEX10	Peroksizom zar proteini, E3 proteini içeren RING domaini
PEX11 alfa	Peroksizom zar proteini, peroksizom çoğalması ve bölünmesi
PEX11 beta	Peroksizom zar proteini, peroksizom çoğalması ve bölünmesi
PEX11 gama	Peroksizom zar proteini, peroksizom çoğalması ve bölünmesi
PEX12	Peroksizom zar proteini, E3 proteini içeren RING domaini
PEX13	Peroksizom zar proteini, reseptör yanaşma kompleksi
PEX14	Peroksizom zar proteini, reseptör yanaşma kompleksi
PEX16	Peroksizom zar proteini, zar biyogenezi
PEX19	Peroksizom zar proteinleri için sitozolik reseptör ve şaperon
PEX26	Peroksizom zar proteini, peroksizom matriks importu, PEX1 ve PEX6'nın zara bağlanma proteini

lanılarak gerçekleştirilir. Peroksizoma protein taşınması bazı bakımlardan diğer translokasyon sistemlerinden farklıdır. Örneğin, peroksizomal proteinler, sitoplazmadan alınmadan önce katlanabilir, kofaktörler edinebilir ve oligomerler oluşturabilir; bir diğer fark ise, sitoplazmada peroksizomal proteini sinyal dizisi ile tanıyıp bağlayan reseptör proteinlerle ilgilidir. Bu proteinler, hedefleme döngülerinin bir parçası olarak özel protein kompleksleri ile zara gömülebilir veya zarı geçerek taşıdığı proteini matrikse bırakıp tekrar özel mekanizmalarla sitoplazmaya dönebilir.^{2,6}

Peroksizom zar proteinleri (PZP'leri) de çekirdek tarafından kodlanır. Ancak, peroksizomlara alınma mekanizmaları matriks proteinlerine göre daha az anlaşılmıştır. Bilinen şey, PZP'lerinin ve matriks proteinlerinin peroksizom yapısına alımı için farklı mekanizmaların kullanıldığıdır.^{2,6,7}

PEROKSİZOM ZAR PROTEİNLERİ NASIL SENTEZLENİR?

Peroksizomun spesifik integral zar proteinleri sitoplazmada sentezlenir. PZP'leri **PEX3** ve **PEX16**, çözünür protein **PEX19** ile birlikte, peroksizom zarının sentezi için temel bileşenlerdir. **PEX3**; ER'de peroksizom oluşum reseptörü, **PEX16**; zar biyogenez proteini, **PEX19**; sitoplazmik peroksizom zar proteini reseptörü ve şaperonudur (Tablo 1). PZP'lerinin sentezlerinden hemen sonra mı peroksizom zarına eklendiği, yoksa önce ER zarına eklenip daha sonra veziküler taşıma yoluyla mı peroksizoma ulaştığı net değildir. Eldeki verilerle her iki yolla da olduğu konusunda fikir birliği bulunmaktadır.²

PEROKSİZOM ZAR PROTEİNLERİ NASIL AKTARILIR?

Sitoplazmada sentezlenen PZP'leri ER zarından (1 ve 2) (*de novo* peroksizom yapımı) veya doğrudan sitoplazmadan **PEX19** proteininin (3) yardımıyla peroksizomlara taşınırlar (Şekil 1).^{2,6,7} **PEX19** farnesillenmiş bir reseptör protein ve şaperon proteindir. Sitoplazmada bulunan farnesil kısmı ile zara tutunabilir ve tüm PZP'leri ile bağlanabilir.

1. PZP'leri ER zarına sentezleri sırasında veya sentezlendikten sonra entegre edilirler. Çoğu zar proteini ER'ye protein transport kanalı **SEC61** ile girer. Tek bir C terminal transmembran domaine sahip olan zar proteinleri ise ER'ye GET yoluyla girer.

2. **PEX19** ER zarına peroksizomal proteinler yerleştirildikten sonra bir zar tomurcuklanma faktörü gibi davranarak ER zarında preperoksizomal veziküllerin oluşumunu sağlar. Bu veziküller peroksizom olgunlaşması için birbirleriyle veya mevcut peroksizomlarla birleşir.

3. Peroksizomlara doğrudan PZP alımı için “**şaperon**” modeli tanımlanmıştır. Bu modele göre PZP'leri sentezlendikten sonra sitoplazmada reseptör protein **PEX19** tarafından protein içinde bulunan “**zar Peroksizom Hedeflenme Sinyali (zPHS)**” diye adlandırılan bir bağlanma motifi aracılığıyla tanınır (Şekil 1, Şekil 2). zPHS peroksizom zar proteininde pozitif yüklü bir grup amino asit veya pozitif yüklü amino asit ve hidrofobik amino asit karışımında oluşan bir dizidir. Tek bir transmembran domaini olan ve peroksizom zarına **PEX19**'dan bağımsız bir mekanizma ile yerleşen peroksizom zar proteini **PEX3**, **PEX19** için bir yerleştirme proteini görevi görür. **PEX19**'a bağımlı PZP'lerinin peroksizom zarına hedeflenmesinden önce **PEX3**'ün peroksizom zarında varlığı gereklidir. PZP yüklü **PEX19**, peroksizomlara gidip bir transmembran protein olan **PEX3**'e yerleşir; **PEX3** de **PEX16**'ya bağlanır ve ardından PZP zara yerleşir. **PEX19**, PZP'nin peroksizomlara doğrudan entegrasyonunu sağlar. **PEX3**, **PEX16** veya **PEX19**'un fonksiyonel kaybı, hücrelerin peroksizomal zarlardan tamamen yoksun kalmasına neden olur.^{2,7-9}

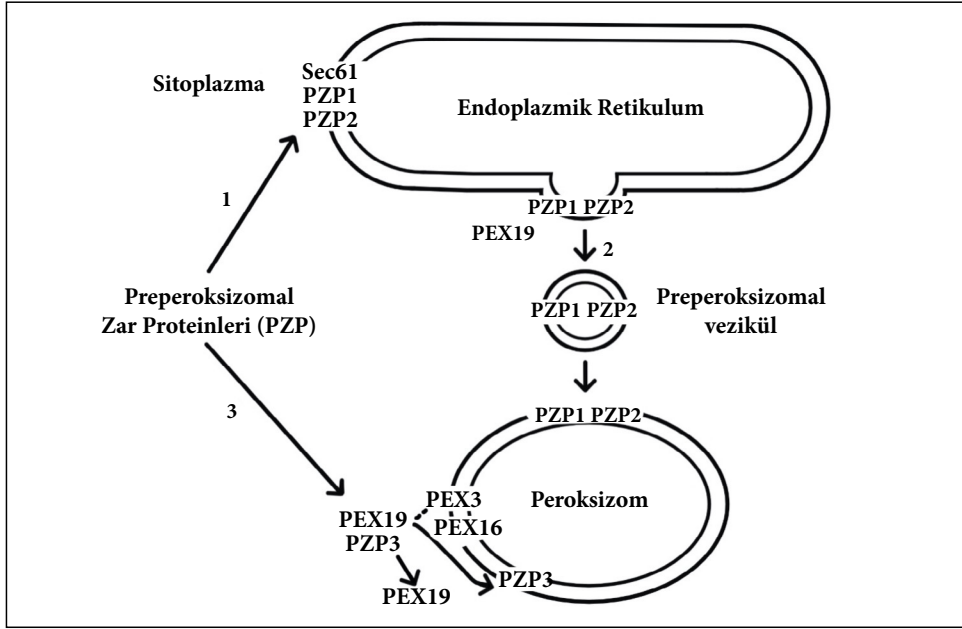
PEROKSİZOMA MATRİKS PROTEİNLERİ NASIL AKTARILIR?

Peroksizom lümeni (matriks), çoğu enzim olan bir dizi çözünür protein içerir. Peroksizomun fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için bu çözünür proteinlerin peroksizom biyogenezi sırasında peroksizoma taşınması gerekir. Peroksizom matriks proteinlerinin peroksizoma taşınabilmesi için matriks hedeflenme dizilerini bulundurmaları gereklidir.

a. Matriks hedeflenme dizileri

Sitoplazmada sentezlenen matriks proteinleri peroksizom için hedefleme dizilerine sahiptir. Hedeflenme dizileri peroksizomal proteinlerin sitoplazmadaki aktarma reseptörlerine bağlanmasını sağlar. Aktarma reseptörlerinin tanıyarak bağlandığı 2 tip matriks hedeflenme dizisi bulunur: **Peroksizoma Hedeflenme Sinyali 1 (PHS1)** ve **Peroksizoma Hedeflenme Sinyali 2 (PHS2)**.^{2,8,9}

PHS1 peroksizoma yönlenecek proteinlerin karboks ucunda bulunan 3 amino asitlik (SKL) bir diziden oluşur. Bu dizinin üst kısmındaki 7 veya daha fazla amino asitin



Şekil 1. Peroksizomlara zar proteinlerinin *de novo* peroksizom yapımı ve varolan peroksizomlara aktarımı ile yerleştirilmesi.

de hedeflenmeyi etkilediği bilinmektedir. Tüm ökaryotlarda korunmuştur. Peroksizomal olmayan proteinlerin de PHS1 kullanılarak peroksizoma aktarıldığı bilinmektedir. Peroksizom matriks proteinlerinin %95'inde PHS1 bulunur, protein yapısında kalır, kesilmez.^{2,8,9}

PHS2 proteinlerin amino ucunda bulunan 9 amino asitlik bir dizidir. Üç peroksizomal matriks proteininde PHS2 bulunur. Bunlar tiyolaz, açılKoA hidrolaz ve alkildihidroksiaseton fosfat açıltransferazdır. PHS2, PHS1'in aksine protein matrikse ulaşınca bir serin proteaz tarafından kesilir. PHS2 de PHS1 gibi peroksizomal olmayan proteinleri peroksizoma sokmakta kullanılabilir.^{2,8,9}

b. Hedeflenme reseptör proteinleri

PHS1 ve PHS2'yi tanıyan 2 hedeflenme reseptör proteinini bulunur; sırasıyla **PEX5** ve **PEX7**.

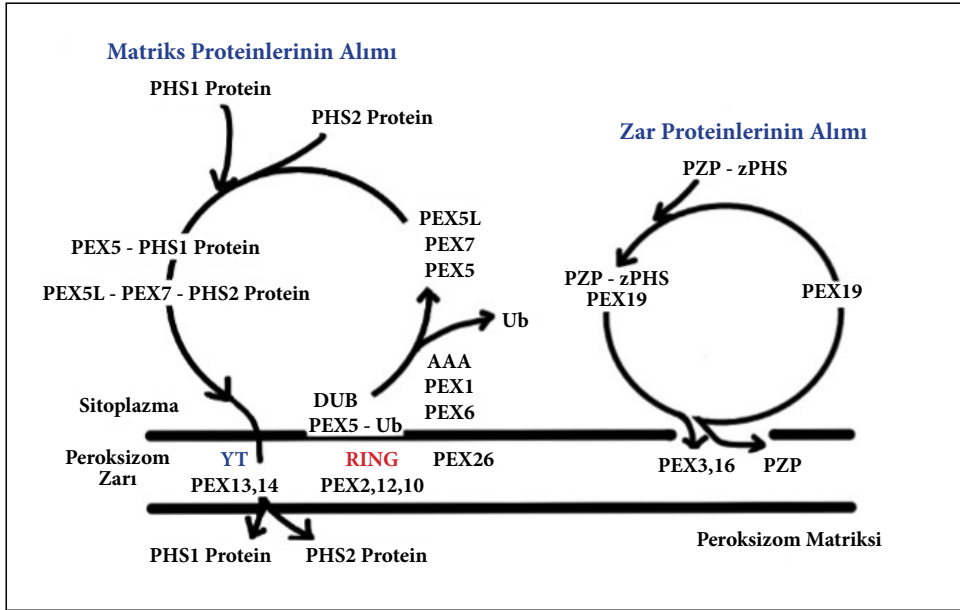
PHS1 sitoplazmada bir mekik reseptör proteinini olan PEX5 tarafından tanınır.

PHS2'nin olduğu proteinler sitoplazmadaki PEX7 reseptör proteinini tarafından tanınır ve bağlanır. PEX7 koreseptör olarak PEX5'e ihtiyaç duyar. PEX5 proteininin alternatif ekson ayrılması ile elde edilen 37 amino asit daha uzun olan formu **PEX5L**, PEX7'yi bağlama kapasitesine sahip bir dizi içerir ve bu sayede PEX5 için reseptör rolü oynar. PEX7 taşıdığı peroksizom matriks proteinini ile birlikte PEX5L'e bağlandığı zaman PEX5L ile aynı protein aktarım yoluna girmiş olur. PEX5 ve PEX7 kargo-reseptör

komplekslerini peroksizoma yönlendirir ve içine alır. Matrikse protein aktarıldıktan sonra, reseptör serbest bırakılır ve geri dönüştürülür. Bu nedenle bu olay "**döngü**" modeli olarak tanımlanmıştır.^{2,8-11}

Döngü modeline göre (Şekil 2);

1. PHS1 içeren peroksizomal protein sitozoldeki reseptör proteinini PEX5'e bağlanır, PHS2 içeren protein PEX7'ye bağlanır;
2. Protein yüklü PEX7, sitoplazmada PEX5L'e bağlanır;
3. Protein yüklü PEX5 ve protein yüklü PEX7'yi taşıyan PEX5L, peroksizom zarındaki PEX13 ve PEX14 proteinlerini içeren yerleştirme ve translokasyon (YT) kompleksine bağlanır;
4. YT kompleksi ile birlikte PEX5 ve PEX5L konformasyonu değişir; ve
5. taşıdığı proteinini peroksizom matriksine bırakır; PEX5, PEX5L katlanmış ve oligomer oluşturmuş matriks proteinlerini peroksizomal zar boyunca taşır ve matrikse bırakır; bundan sonra,
6. Ubikutin konjuge edici enzim (UBC), PEX5'in amino ucunu, muhtemelen RING peroksinler PEX2, PEX10 ve PEX12 tarafından desteklenen bir işlemle E3 ubikutin ligaz ile monoubikutinleştirir; RING E3 ubikutin ligaz kompleksinin PEX5 için bir retro-translokasyon kanalı oluşturduğu ileri sürülmektedir; daha sonra,
7. PEX26 tarafından zara sabitlenen AAA+ ATPaz



Şekil 2. Peroksizomlara matriks ve zar proteinlerinin hedeflenme sinyalleri ve bu sinyalleri tanıyan reseptör proteinleri aracılığıyla özel mekanizmalarla alınması; sırasıyla “döngü modeli” ve “şaperon modeli”.

PZP: Peroksizom zar proteinini; PHS: Peroksizoma hedeflenme sinyali; zPHS: Zar peroksizom hedeflenme sinyali; YT: Yerleştirme translokasyon kompleksi; RING: PEX2, PEX10 ve PEX12'den oluşan kompleks; AAA: PEX26'yla ilişkili PEX1, PEX6 kompleksi; DUB: Deubikitinaz.

kompleksini oluşturan peroksinler PEX1 ve PEX6, ubiquitinlenmiş PEX5'i ATP enerjisi harcayarak zardan çıkarır ve sitoplazmaya bırakır; ve son olarak,

8. deubikutinleme enzimi (DUB), ubiquitini PEX5'ten uzaklaştırır. PEX5'in deubikutinasyonunun mekanizması tam olarak açıklanmamıştır. Muhtemelen enzimatik ve enzimatik olmayan yolların birlikte çalışması ile gerçekleşmektedir.

Peroksizoma matriks proteinlerinin alımları, PEX5 ve YT kompleksi arasındaki güçlü ve çok değerlikli protein-protein etkileşimleri tarafından yönlendirilir. ATP hidrolizi sadece PEX1 ve PEX6 tarafından PEX5'in sitoplazmaya geri aktarılması için kullanılır.^{4,12}

Peroksizom Proliferasyonu: Büyüme ve Bölünme

Peroksizom proliferasyonu, peroksizomların büyümesi ve hücre başına peroksizom sayısındaki artış anlamına gelir. Memeli hücrelerinde peroksizom proliferasyonu, zar uzaması (büyüme), daralma ve sonunda zar kopması dahil olmak üzere iyi tanımlanmış bir morfolojik değişiklik dizisini içerir. Peroksizomlar fibratlara ve diğer hipolipidemik ilaçlara yanıt olarak proliferer olur. Peroksizomal ve mitokondriyal β oksidasyon enzimlerinin farmakolojik indüksiyonu, transkripsiyon faktörü peroksizom proliferatör-aktifleştirilmiş reseptör alfa (PPAR α) ve cis etkili

peroksizom proliferatör yanıt elemanları (PPYE'ler) tarafından yönetilir.^{2,13}

PEROKSİZOM PROLİFERATÖRLERİNİN PPP AİLESİ: PEX11 α , PEX11 β VE PEX11 γ

PEX11 α , PEX11 β ve PEX11 γ proteinleri peroksizom proliferasyonunda rol oynar. Bu nedenle bu proteinlere “**PEX11 tipi Peroksizom Proliferatörleri**” veya **PPP**'ler adı verilmiştir. PPP'ler iki ve üç transmembran domain'e sahip ve moleküler kütleleri 27 ile 28 kD arasında olan küçük PZP'leridir.

PEX11 β , yapısal bir PPP'dir ve ekspresyonu çoğu dokuda nispeten tek tiptir, oysa PEX11 α ve PEX11 γ 'nın ekspresyonu dokuya özgüdür. PEX11 α ekspresyonu fibratlar veya fitatlar gibi klasik peroksizom proliferatörleri tarafından artırılır. PEX11 β , peroksizomal zarın genişlemesinde doğrudan rol oynayabilecekleri öngörülen amfipatik amino ucu heliksler içerir. Bu helikslerin lipid çift tabakanın bir yaprağına yerleştirilmesi zarın asimetrik olmasına ve bükülmesine neden olur ve proliferasyonu başlatır. Oligomerizasyon Pex11 β 'nin zar uzamasındaki işlevi için gereklidir ve zar tübüllerini stabilize edebilir. Büyüyen zar uzantısı, daralmadan ve ağırlıklı olarak yeni sentezlenen matriks proteinlerinin içeri alınması

başlatılmadan önce Pex11β'nın yanısıra Fis1 gibi belirli peroksizomal membran proteinlerini alır. Fis1'in rolü tam olarak bilinmemektedir. Pex11β ve Mff-DLP1 kompleksi, membran eğriliğindeki değişikliklerden kaynaklanan daralma bölgelerinde yoğunlaşır (Şekil 3). PPP'ler, peroksizomların morfolojisini doğrudan belirlemede ve bölünmeye hazırlamada önemli bir rol oynayan zar şekillendirici proteinlerdir.^{2,13,14,15}

PEROKSİZOM BÖLÜNMESİ

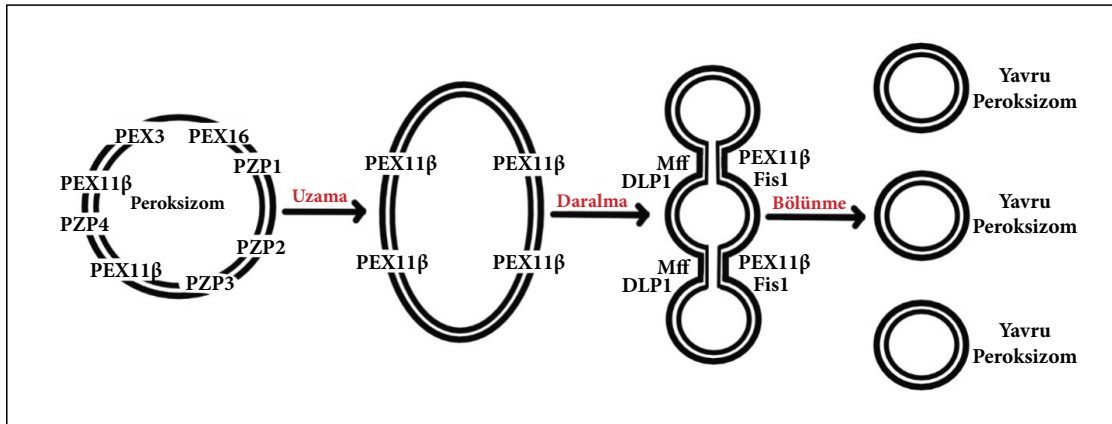
Dynamin1 benzeri protein (DLP1), alternatif olarak **dynamin ilişkili protein (DRP1)** olarak adlandırılan dynamin ilişkili GTPazdır. Sitozolden peroksizomların bölünme bölgelerine hareket eder, peroksizomların zarında Mff proteinine bağlanır. Hedeflendikten sonra DLP1, büyük halka benzeri yapılar halinde kendi kendine birleşir. DLP1, GTPaz aktivitesine sahiptir. Pex11β, DLP1'in GTPaz aktivitesini açığa çıkarır. DLP1 tarafından GTP hidrolizi, DLP1 halkasının daralmasına ve sonunda zarın bölünmesine yol açar. Yani, DLP1 bölünme bölgelerindeki zarın daralmasını ve zarın ayrılmasını destekler. Mitokondriyal bölünme proteini **Mff** ve tetratrikopeptit tekrar proteini **Fis1**, DLP1'i peroksizomal zara çekmekle görevli proteinlerdir; kuyruklarıyla zara tutunurlar (Şekil

3). DLP1, Fis1 ve Mff hem peroksizomlar, hem de mitokondride fonksiyon görür.^{2,13,14}

Özetle; PPP ile yönlendirilen peroksizom proliferasyon modeli 5 basamakta gelişmektedir: 1) PEX11β bir peroksizom bölgesini gelecekteki bölünme yeri olarak işaretler. 2) Peroksizomların zarı genişler ve çoğu peroksizomal zar proteini peroksizom zarına integre edilir. 3) Peroksizomun sıkıştırılması PPP ler, Mff ve Fis1 ile yönetilir. 4) Peroksizomun matriks proteinlerini aktarma makinası peroksizom zarında bir araya gelir. 5) Zarın bölünmesi DLP1'le katalizlenir. Bu olayın moleküler ayrıntıları çok az anlaşılmıştır.²

SONUÇ

Peroksizom biyogenez mekanizmaları ile ilgili anlayışımız, peroksizom araştırmalarının sürekli ilerlemesiyle derinleşmektedir. *De novo* yapım mekanizması, matriks proteinlerinin katlanmış, olgun, kofaktör eklenmiş ve oligomer oluşturmuş şekilde sitoplazmadan alınma mekanizmaları, çoğalma ve bölünme mekanizmalarındaki ayrıntılar ve bu mekanizmaların düzenlenmesi, peroksizomların diğer organellerle ilişkileri gibi konular gelecek araştırmalarla daha anlaşılır olacaktır.



Şekil 3. Peroksizomun büyüme ve bölünmesi.

KAYNAKLAR

1. Imanaka T, Shimozaawa N. Peroxisomes: biogenesis, function and role in human diseases. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2019 ISBN 978-981-15-1168-4 ISBN 978-981-15-1169-1 (eBook) <https://doi.org/10.1007/978-981-15-1169-1>
2. Gartner J, Rosewich H, Thoms S OMMBD The peroxisome biogenesis disorders. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill Education; 2024.

3. Kumar R, Islinger M, Worthy H, Carmichae R, Schrader M. The peroxisome: an update on mysteries 3.0 Histochemistry and Cell Biology. 2024;161:99–132.
4. Bajdzienko J, Bremm A. Mammalian pexophagy at a glance. Journal of Cell Science 2024;137, jcs259775. doi:10.1242/jcs.259775.
5. Platta HW, Jeske J, Schmidt N, Erdmann R. ATP-Dependent Steps in Peroxisomal Protein Import Annu. Rev. Biochem. 2024;93:233–59.
6. Kim PK, Hettema EH. Multiple Pathways for Protein Transport to Peroxisomes. J. Mol. Biol. 2015;427:1176–1190.
7. Hua R, Kim PK. Multiple paths to peroxisomes: Mechanism of peroxisome maintenance in mammals. Biochimica et Biophysica Acta. 2016;1863:881–891.
8. Rudowitz M, Erdmann R. Import and quality control of peroxisomal proteins. Journal of Cell Science. 2023;136, jcs260999. doi:10.1242/jcs.260999.
9. Walter T, Erdmann R. Current Advances in Protein Import into Peroxisomes. The Protein Journal. 2019;38:351–362.
10. Dias AF, Francisco T, Rodrigues TA, Grou CP, Azevedo JE. The first minutes in the life of a peroxisomal matrix protein. Biochimica et Biophysica Acta. 2016;1863:814–820.
11. Waterham HR, Ferdinandusse S, Wanders RJA. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. Biochimica et Biophysica Acta. 2016;1863:922–933.
12. Pedrosa AG, Francisco T, Ferreira MJ, Rodrigues TA, Barros-Barbosa A, Azevedo JE. A Mechanistic Perspective on PEX1 and PEX6, Two AAA+ Proteins of the Peroxisomal Protein Import Machinery. Int. J. Mol. Sci. 2019;20:5246.
13. Schrader M, Costello JL, Godinho LF, Azadi AS, Islinger M. Proliferation and fission of peroxisomes — An update. Biochimica et Biophysica Acta 2016;1863: 971–983.
14. Honsho M, Yamashita SI, Fujiki Y. Peroxisome homeostasis: Mechanisms of division and selective degradation of peroxisomes in mammals. Biochimica et Biophysica Acta. 2016;1863: 984–991.
15. Thoms S, Erdmann R. Dynamin-related proteins and Pex11 proteins in peroxisome division and proliferation. FEBS Journal. 2005; 272:5169–5181.

Peroksizom Biyokimyası

Biochemistry of Peroxisome

 İncilay LAY^{1,2}

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri, Merkez Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

İncilay LAY; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Ankara, Türkiye; lincilay@gmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Lay I. Peroksizom Biyokimyası. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.8-16

ÖZET Peroksizomlar, hücre içinde çeşitli oksidatif reaksiyonlarda kullanılan enzimleri içeren küçük veziküler bölmelerdir. Peroksizom ismini kendisine ilk atfedilen işlevine göre almıştır: ‘Hidrojen peroksidi katalaz yoluyla metabolize etme yeteneği’. Temel işlevleri arasında, çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCF), dallı zincirli yağ asitleri, safra asitleri ara metabolitleri, uzun zincirli dikarboksilik asitlerin β -oksidasyonu ve α -oksidasyonu; safra asitleri sentezi; D-amino asitlerin katabolizması (D-serin, D-alanin, D-aspartat, D-glutamat); plazmalojen (eter lipid) sentezi ilk basamakları; poliaminlerin oksidasyonu; glioksilat metabolizması; kolesterol homeostazının regülasyonu; reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) detoksifikasyonu yer alır. Bu işlevleri gerçekleştirebilmek için 50’den fazla enzim içerirler ve mitokondri, endoplazmik retikulum, lizozom vb. diğer organellerle temas halinde olmalıdırlar. Peroksizomal hastalıklar, peroksizom biyogenez bozuklukları ve enzim bozuklukları olarak 2 gruptur. Peroksizom biyogenez bozuklukları Zellweger Spektrum Hastalıkları, Rizomelik Kondroplazi Punctata’yı içerir. Enzim bozuklukları arasında Açıl KoA Oksidaz bozukluğu, D-bifonksiyonel Protein bozukluğu, X-ilişkili Adrenolökodistrofi, α -metilasil Rasemaz bozukluğu, Erişkin Tip Refsum hastalığı’nı sayabiliriz. Bu derlemede peroksizom biyokimyası hastalıklar belirtilerek anlatılmıştır. Laboratuvar biyobelirteç analizleri arasında VLCF, safra asitleri ara metabolitleri, plazmalojenler, fitanik ve pristanik asit, idrar okzalit ve glikolat, C26:0 – lizoPC ölçümleri ve lipidomik çalışmalar yer almaktadır. Literatürde, gerçek bir peroksizomal bozukluğu tanımlanan, ancak analiz edilen peroksizomal biyobelirteçlerin hiçbirinde anormallik olmayan veya minimal anormallik gösteren birçok hasta tanımlanmıştır. Farklı biyobelirteçlerin düzeylerinin de özellikle hafif seyirli hastalarda, yaşam boyunca normale dönebileceği görülmüştür. Günümüzde peroksizomların ana metabolik organellerden biri olduğu ortaya çıkmıştır ve hala keşfedilmesi gereken bir alandır.

Anahtar kelimeler: Peroksizom biyokimyası; peroksizom hastalıkları; katalaz; çok uzun zincirli yağ asitleri; biyobelirteçler

ABSTRACT Peroxisomes are small vesicular compartments containing enzymes used in various oxidative reactions within the cell. The peroxisome is named after its first ascribed function: the ability to metabolize hydrogen peroxide via catalase. Its primary functions include β -oxidation and α -oxidation of very long-chain fatty acids (VLCFs), branched-chain fatty acids, bile acid intermediates, and long-chain dicarboxylic acids; bile acid synthesis; catabolism of D-amino acids (D-serine, D-alanine, D-aspartate, D-glutamate); the initial steps of plasmalogen (ether lipid) synthesis; oxidation of polyamines; glyoxylate metabolism; regulation of cholesterol homeostasis; and detoxification of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS). To perform these functions, they contain more than 50 enzymes and must be in contact with other organelles such as mitochondria, endoplasmic reticulum, lysosomes, and others. Peroxisomal diseases are divided into two groups: peroxisome biogenesis disorders and enzyme disorders. Peroxisome biogenesis disorders include Zellweger Spectrum Disorders and Rhizomelic Chondroplasia Punctata. Enzyme disorders include Acyl CoA Oxidase disorder, D-bifunctional Protein disorder, X-linked Adrenoleukodystrophy, α -methylacyl Racemase disorder, and Adult-onset Refsum disease. This review describes peroxisome biochemistry together with the peroxisomal disorders. Laboratory biomarker analyses include VLCF, bile acid intermediate metabolites, plasmalogens, phytanic and pristanic acid, urinary oxalate and glycolate, C26:0-lysoPC measurements, and lipidomic studies. The literature describes many patients with a proven peroxisomal disorder, but with minimal or no abnormalities in any of the analyzed peroxisomal biomarkers. It has been observed that levels of various biomarkers can return to normal throughout life, especially in patients with milder disease. Today, peroxisomes have emerged as a key metabolic organelle, and this remains an area for discovery.

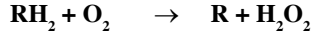
Keywords: Peroxisome biochemistry; peroxisome diseases; catalase, very long-chain fatty acids; biomarkers

Peroksizomlar, hücre içinde çeşitli oksidatif reaksiyonlarda kullanılan enzimleri içeren küçük veziküler bölmelerdir.¹ Hepatosit hücreleri incelendiğinde tüm hücre hacminin %1’ini oluşturan organeller olarak tespit edilmişlerdir.² Peroksizom ismini kendisine ilk atfedilen iş-

levine göre almıştır: ‘Hidrojen peroksidi katalaz yoluyla metabolize etme yeteneği.’³

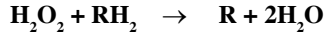
Peroksizomlar hücrede toksik molekülleri inaktive etmek için H_2O_2 ’i kullanan küçük veziküllerdir.

- Hücrede H_2O_2 üreten oksidasyon reaksiyonları gerçekleşebilmektedir:



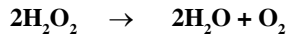
Peroksizomlar, spesifik organik substratlardan hidrojen atomlarını çıkarmak için moleküler oksijen kullanan enzimleri içerirler.

- Peroksizomlarda yer alan *katalaz*, diğer enzimler tarafından üretilen H_2O_2 'yi, çeşitli substratları (formik asit, formaldehit, alkol vb.) "peroksidasyon" reaksiyonu ile oksitlemek için kullanır:



Peroksizomların bu işlevi, özellikle dolaşıma giren zararlı moleküllerin karaciğer ve böbrek hücrelerinde detoksifikasyonunda oldukça önemlidir. İçtiğimiz etanolün yaklaşık %25'i bu şekilde asetaldehite oksitlenir.

- Hücrede çok fazla H_2O_2 biriktiğinde, katalaz bunu H_2O 'ya dönüştürür:



Peroksizomlar, hemen hemen tüm ökaryotik hücrelerde bulunurlar. Farklı organizmalar ve hücre tiplerinde çeşitlidir. Hücre içinde değişen koşullara uyum sağlayabilirler. Aynı organizmanın çeşitli hücre tiplerinde farklı enzim setleri bulunabilir.

Peroksizomlar ana metabolik organellerden biridir. Merkezi hücresel yapı taşlarının hem anabolizmasında hem de katabolizmasında temel işlevler görürler:

- Çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCF), dallı zincirli yağ asitleri, safra asitleri ara metabolitleri, uzun zincirli dikarboksilik asitlerin β -oksidasyonu ve α -oksidasyonu
- Safra asitleri sentezi
- D-amino asitlerin katabolizması (D-serin, D-alanin, D-aspartat, D-glutamat)
- Plazmalojen (eter lipid) sentezi ilk basamakları
- Poliaminlerin oksidasyonu
- Gliksilat metabolizması
- Kolesterol homeostazının regülasyonu
- Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) detoksifikasyonu

Peroksizomlar, işlevleri gerçekleştirebilmek için 50'den fazla enzim içerirler (Tablo 1).⁴ Bazı enzim aktiviteleri mitokondri ve sitozolde de mevcuttur, fakat farklı izoformlardır veya çoklu sinyal dizileri olan bir proteinin farklı organellere hedeflenmesi ile organellerine yönlendirilir. Peroksizomal proteinler, matriks proteinleri ve zar proteinlerini içerir. Bu proteinler peroksizoma

Tablo 1. Peroksizomal enzimler, peroksizom hedef sinyalleri, hedefleme dizileri.⁴

Peroksizomal β -oksidasyon	Peroksizom Hedef Sinyalleri	Hedefleme Dizileri
Açıl-KoA oksidaz 1 (palmitoil-KoA oksidaz)	PTS1	-SKL
Asil-KoA oksidaz 2 (dallı zincirli açıl-KoA oksidaz)	PTS1	-SKL
Açıl-KoA oksidaz 3 (pristanoil-KoA oksidaz)	PTS1	-SKL
D-bifonksiyonel protein (peroksizomal multifonksiyonel enzim 2)	PTS1	-AKL
Peroksizomal beta-ketotiyolaz 1 (düz zincirli tiyolaz)	PTS2	-RLQVVLGHL
Peroksizomal beta-ketotiyolaz 2 (dallı zincirli tiyolaz)	PTS1	-AKL
Alfa-metilaçıl-KoA rasemaz	PTS1	-(K)ASL
Karnitin asetiltransferaz	PTS1	-AKL
Karnitin oktanoiltransferaz	PTS1	-THL
Delta3,5-, delta2,4-dienoil-KoA izomeraz	PTS1	-SKL
Peroksizomal 2,4-dienoil-KoA redüktaz 2	PTS1	-AKL
Peroksizomal 3,2-trans-enoil-KoA izomeraz	PTS1	-SKL
Çok uzun zincirli açıl-KoA sentetaz	PTS1	-LKL
Açıl-KoA tiyoesteraz 2	PTS1	-SKL

Tablo 1 devam ediyor. Peroksizomal enzimler, peroksizom hedef sinyalleri, hedefleme dizileri.⁴		
Açıl-KoA tiyoesteraz 1B	PTS1	-SKV
Peroksizomal trans-2-enoil-KoA redüktaz (NADPH)	PTS1	-AKL
Peroksizomal α-oksidasyon		
Fitanoil-KoA 2-hidroksilaz	PTS2	-RLQIVLGHL
2-Hidroksifitanoil-KoA liyaz	PTS1	-(R)SNM
Plazmalojen biyosentezi		
Dihidroksiaseton fosfat açıltransferaz	PTS1	-AKL
Alkildihidroksiaseton fosfat sentaz	PTS1	-RLRVLSGHL
Yağ açıl-KoA redüktaz 1	-	-
Yağ açıl-KoA redüktaz 2	-	-
Gliksilat metabolizması		
Alanin:gliksilat aminotransferaz	PTS1	-KKL
Oksijen metabolizması		
Katalaz	PTS1	-(K)ANL
Peroksiredoksin V (PMP20)	PTS1	-SQL
D-amino asit oksidaz	PTS1	-SHL
D-aspartat oksidaz	PTS1	-(K)SNL
Glikolat oksidaz (hidroksiasit oksidaz 1)	PTS1	-SKI
Hidroksiasit oksidaz 2	PTS1	-SRL
Hidroksiasit oksidaz 3	PTS1	-SRL
Epoksit hidrolaz	PTS1	-SKM
Glutasyon S-transferaz Kappa sınıfı	PTS1	-ARL
Poliamin metabolizması		
N ¹ -asetilspermin/spermidin oksidaz	PTS1	-(R)PRL
Ek (enzim) proteinler		
Malonil-KoA dekarboksilaz	PTS1	-SKL
3-Hidroksi-3-metilglutaril-KoA liyaz	PTS1 (+MTS)	-CKL
İzositrat dehidrogenaz (NADP+-bağlı)	PTS1	-AKL
KoA'ya özgü Nudix hidrolaz	PTS1	-SRL
İnsülin yıkan enzim	PTS1	-AKL
Serin hidrolaz benzeri	-	-
Lon proteazı	PTS1	-SKL
Nudix tipi motif 19 (Roswell-Park kompleksi 2)	PTS1	-SHL
Trim37	-	-
PeP	PTS1	-SKI
PMP22	-	-

Peroksizom Hedefleme Sinyalleri (PTS) ile taşınırlar. Peroksizom matriks proteinleri PTS1 veya PTS2 içerirler. PTS1, peroksizomal proteinlerde C ucunda bulunan üç amino asitlik (SerLysLeu) sinyal dizisidir. PTS2, peroksizomal proteinlerde N ucu yakınında uzun ve kısmen hidrofobik amino asitlerden oluşan sinyal dizisidir. Bazı matriks proteinleri de PTS olmadan 'piggyback' mekanizması ile peroksizoma girer 5. Peroksizom biyogenezi için gereken proteinler Peroksinler (Pex) olarak adlandırılmışlardır. Pre-peroksizom oluşumu ve zar oluşumunda Pex3, Pex16 ve Pex19; matriks proteinlerinin içeri alınmasında Pex1, Pex2, Pex5, Pex6, Pex7, Pex10, Pex12, Pex13, Pex14 ve Pex26; organelin çoğalması ve kalıtım süreçlerinde Pex11 β görev alır. Peroksizomal öncü veziküller endoplazmik retikulumdan tomurcuklanır. En az iki peroksizomal zar proteinini, Pex3 ve Pex16, bu yolu izler. Tomurcuklanma reaksiyonunu yürüten ve bu veziküllere paketlenen peroksizomal proteinleri seçen mekanizma, Pex19 ve henüz bilinmeyen diğer sitozolik proteinlere bağlıdır. Peroksizomal öncü veziküller daha sonra birbirleriyle veya önceden var olan peroksizomlarla birleşebilir. Peroksizomal zar, sitozolik ribozomlarda üretilen proteinlerin peroksizoma transportu için gerekli olan transport reseptörlerini ve protein translokatorlerini içerir. Bunlara transport reseptörlerinin ve translokator bileşenlerinin yeni kopyaları da dahildir. Peroksizomal protein transportu, ATP hidrolizi ile sağlanır ve katalize eden en az 6 farklı Pex görev alır. Endoplazmik retikulum protein translokatorlerinin aksine, peroksizomal protein translokatorleri tamamen katlanmış ve hatta oligomerik proteinleri zardan taşıyabilir. Büyük ve değişken boyutlu kargo moleküllerinin geçişine olanak sağlamak için, translokatorün taşıyacak kargo moleküllerine göre dinamik olarak boyut değiştirdiği düşünülmektedir.^{5,6}

Peroksizomal hastalıklar, peroksizom biyogenez bozuklukları ve fonksiyon (enzim) bozuklukları olarak 2 grup altında toplanabilir. Peroksizom biyogenez bozuklukları Zellweger Spektrum Hastalıkları, Rizomelik Kondroplazi Punktata'yı içerir. Membran düzeneği bozuklukları, peroksizomal matriks proteinlerinin içe aktarılmasında bozukluklar, peroksizomun bölünme aşamalarında bozukluklar peroksizom biyogenezinin bozulmasına neden olur.

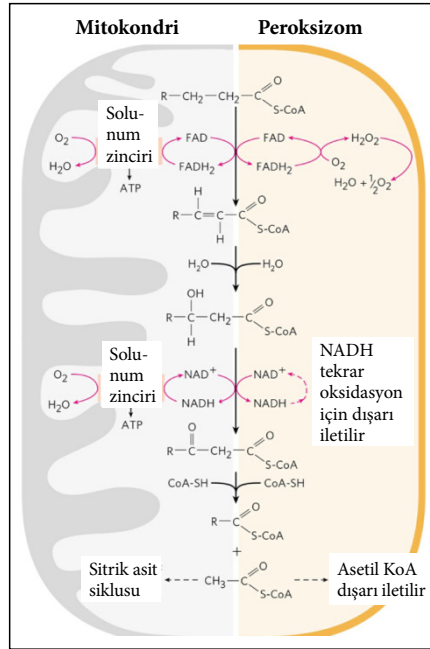
Zellweger Spektrum Hastalıkları içinde şiddetli seyir gösteren Zellweger Sendromu, orta şiddette seyir gösteren Neonatal Adrenolökodistrofi, ılımlı seyir gösteren İnfantral Refsum Hastalığı, Heimler Sendromu vardır.⁷ Zellweger Spektrum Hastalıkları peroksizom biyogenezi için gerekli olan çeşitli genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkarlar

ve en az 13 farklı PEX genindeki mutasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. En yaygın mutasyonlar hastaların yaklaşık %65'inde görülen *PEX1* veya *PEX6* genindedir. Peroksizom içine protein taşınımı bozuktur. Hücrelerde boş peroksizomlar görülür. Peroksizom yukarıda belirtilen hiçbir temel işlevini gerçekleştirmez. Kanda VLCFA'lar, pristanik asit, fitanik asit, di- ve trihidroksikolestanoik asitler (DHCA ve THCA) ve pipetikolik asit düzeyleri artmıştır. Peroksizomal metabolizmanın son ürünlerinin eksikliği görülür: Plazmalojenler, kolik ve kenodeoksikolik asit (primer safra asitleri), okozahexanoik asit düşük izlenir.

Peroksizom fonksiyon (enzim) bozuklukları arasında Açıl KoA Oksidaz bozukluğu, D-bifonksiyonel Protein bozukluğu, X-ilişkili Adrenolökodistrofi, α -metilaçil Rasmussen bozukluğu, Erişkin Tip Refsum hastalığı'nı sayabiliriz.

Peroksizom fonksiyonlarına dönecek olursak yağ asitlerinin **β -oksidasyon**undan bahsetmek gerekir. Memeli hücrelerinde yağ asitlerinin β -oksidasyonu hem mitokondride hem de peroksizomlarda meydana gelir. Mitokondride uzun, orta ve kısa zincirli yağ asitleri β -oksidasyona uğrar. Mitokondriyal β -oksidasyonda yağ asitlerinin karboksil (-COOH) ucundan dört reaksiyonla 2 C'lu Asetil KoA çıkarılır. Kısalmış yağ asidi döngüye tekrar girer. Asetil grupları sitrik asit siklusu ile CO₂'e okside olur. Redükte elektron (e-) taşıyıcıları NADH ve FADH elde edilir. e⁻'lar mitokondriyal solunum zinciri ile O₂'ne aktarılırken eş zamanlı ATP sentezlenir. Peroksizomlarda ise VLCFA'lar (C22:0, C24:0, C:26:0), 2-metilli dallanmış yağ asitleri, mono- ve poli doymamış, 3-metilli dallanmış ve 2-hidroksi yağ asitleri β -oksidasyona uğrarlar. Peroksizomal ve mitokondriyal β -oksidasyonun her ikisi de 4 reaksiyonludur. Fakat peroksizomal β -oksidasyonda ilk oksidatif reaksiyonda e⁻'lar doğrudan O₂'e geçer H₂O₂ üretilir. İkinci oksidatif reaksiyonda oluşan NADH, peroksizomda yeniden oksitlenemez. İndirgeyici ekivalanlar sitozole ve sonra mitokondriye geçer. Peroksizomlarda meydana gelen asetil KoA'lar biyosentetik reaksiyonlarda kullanılmak veya mitokondride tam oksidasyona uğramak üzere sitozole aktarılır (Şekil 1).^{8,9}

Doymuş dallanmamış VLCFA'lar ve 2-metilli dallanmış yağ asitleri peroksizomlarda doğrudan β -oksidasyona uğrar. Mono- ve poli doymamış, 3-metilli dallanmış ve 2-hidroksi yağ asitleri peroksizomal β -oksidasyon için substrat haline gelmeden önce yeniden şekillenmeye uğramaları gerekir. Endoplazmik retikulumda meydana gelen ω oksidasyon reaksiyonları, süksinat gibi kısa dikarboksilik asitler üretmek üzere her iki uçta da β -oksi-

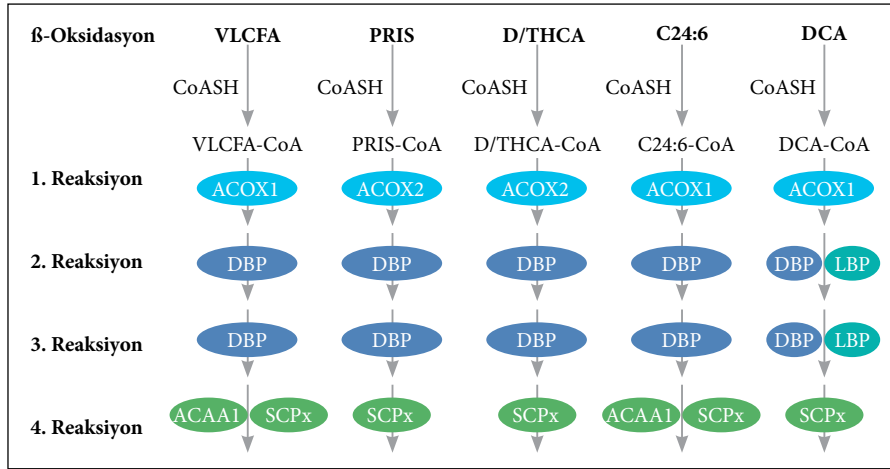


Şekil 1. Peroksizom ve mitokondri β-oksidasyon farklılıkları ve benzerlikleri.⁸

dasyonuna uğrayabilen dikarboksilik yağ asit ara ürünleri üretir. β-oksidasyonun ilk reaksiyonunu katalizleyen 2 tip iki açıl-KoA oksidaz (ACOX1 ve ACOX2) mevcuttur. ACOX1, VLCFA'ların KoA esterlerine özgüdür, buna karşın ACOX2 tercihen pristanil-KoA ve di- ve trihidroksikolestanoil-KoA (DHC-KoA/THC-KoA) dahil olmak üzere 2-metil dallı zincirli yağ asitlerinin KoA esterleriyle reaksiyona girer.¹⁰ Peroksizomal beta oksidasyonun 2. ve 3. reaksiyonları, enoil-CoA hidrataz ve 3-hidroksiasil-CoA dehidrogenaz aktivitesine sahip bifonksiyonel protein (DBP veya LBP) tarafından katalize edilir. DBP, VLCFA'ları, pristanik asidi ve safra asitleri ara metabolitleri olan DHCA ve THCA'nın oksidasyonunda rol oynayan baskın enzimdir. LBP, özellikle uzun zincirli dikarboksilik asitlerin peroksizomal β-oksidasyonunda rol oynar.¹¹ Dördüncü reaksiyonu gerçekleştiren 2 farklı tiyolaz mevcuttur. Düz zincirli 3-okzo-açıl tiyolaz (ACAA1) ve sterol taşıyıcı protein X (SCPx) olarak da adlandırılan dallı zincirli spesifik bir bir tiyolaz bulunur. SCPx, pristanik asit ve DHCA/THCA'nın 3-okzo-açıl-KoA esterlerine özgü, ACAA1 yalnızca VLCFA'ların 3-keto-açıl-KoA esterlerine özgüdür (Şekil 2).¹² Peroksizomlar, mono- ve poli doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu için ek enzimler (enoil-KoA izomeraz ve di-enoil-KoA redüktaz) de içerir. Ayrıca, (2R)-metil dallı zincirli açıl-KoA'ların oksidasyona girebilmesi için (2S) formuna dönüştürülmesinde gerekli 2-metil-açıl-KoA rasemaz enzimini de içerir.

Sonuç olarak VLCFA'lar yanında, uzun zincirli monokarboksilik asitlerin w-oksidasyonu ile üretilen uzun zincirli dikarboksilik asitler, poli doymamış yağ asitleri. [Örn: tetrakosaheksaenik asit (C24:6)'den dokosaheksaenik asit (C22:6) (DHA) oluşumu], safra asitleri sentezinde ara metabolitler di- ve trihidroksikolestanoil asit (DHCA ve THCA), bazı prostaglandin ve lökotrienler, bazı ksenobiyotikler, vitamin E ve K'larda peroksizomlarda β-oksidasyona girerler (Şekil 2).

Peroksizomal β-oksidasyon ürünleri orta zincirli yağ asitleri, asetil KoA, propionil KoA vb. her birinin kaderi farklı organ ve hücre tipleri arasında değişiklik gösterebilir. Peroksizomlar, sitrik asit döngüsü ve solenium zincirinden yoksun olduğundan, peroksizomlardaki beta oksidasyonunun son ürünleri olan asetil-KoA, propionil-KoA, diğer kısalımlı açıl-KoA'ların CO₂ ve H₂O'ya tam oksidasyonu ve NADH'nın NAD⁺'ye geri oksidasyonu için peroksizomlardan mitokondriye taşınması gerekir. Farklı açıl KoA'lar peroksizomal enzimler sayesinde karnitinle esterleşerek peroksizomlardan dışarı çıkarlar. Kısa zincirli ve orta zincirli açıl-KoA'ların konjugasyonundan sorumlu karnitin asetiltransferaz (CrAT) ve karnitin oktanoiltransferaz (CrOT) olmak üzere iki farklı karnitin açıltransferaz vardır. Bu şekilde ürünler mitokondriye geçebilir ve tamamen oksitlenebilirler. Ya da açıl KoA'lar peroksizomal tiyoesterazlar ile peroksizom içinde hidrolize edilebilirler. Hepatositlerde, tiyoesteraz yolu çok ak-



Şekil 2. VLCFA'ların, pristanik asidin (PRIS), DHCA/THCA'nın, tetrakosaheksaenoik asidin (C24:6) ve uzun zincirli dikarboksilik asitlerin (DCA) peroksizomal β-oksidasyonu ve yer alan enzimler.⁴ Açıl KoA Oksidaz I (ACOX1) bozukluğu, **Açıl KoA Oksidaz II (ACOX1I) bozukluğu** sonucu kanda artması gereken substratlar görülmektedir. **D-bifonksiyonel protein (DBP) bozukluğunda**, kanda VLCFA, pristanik asit, DHCA, THCA yüksek gözlenir.

tiftir, asetat peroksizomda üretilen asetil KoA ünitelerinin ana ürünüdür.

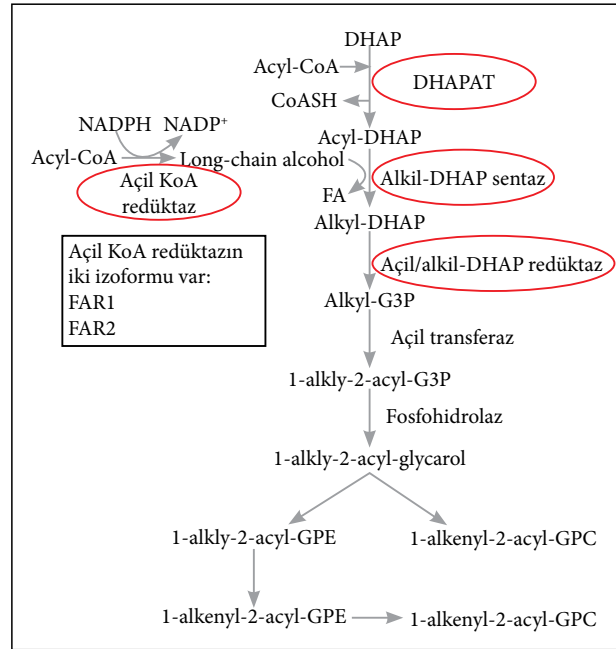
X-ilışkili Adrenolökodistrofide peroksizom zarında VLCFA transport bozukluğu mevcuttur. Peroksizomlar VLCFA'ları okside edemezler. Kanda C26:0 yağ asidi yüksekliği gözlenir.

Peroksizomal **α-oksidasyon**dan bahsetmek gerekirse; 2-metil dallı zincirli yağ asitlerinin aksine, 3-metil dallı zincirli yağ asitleri, 3. pozisyonundaki metil grubu nedeniyle doğrudan β-oksidasyona uğrayamazlar. Bu durumda β-oksidasyona uğrayabilen bir 2-metil yağ asidi üretmek için α-oksidasyon ile son karbon atomunun uzaklaştırılması gerektirir. Fitanik asit insanlarda en iyi bilinen 3-metil dallı zincirli yağ asididir. Fitanik asidin karboksil karbonu α-oksidasyon ile uzaklaştırılarak pristanik asit oluşur. Pristanik asit β-oksidasyona girer.¹³ Tipik bir beslenme günde 50-100 mg fitanik asit içerir. **Refsum hastalığında** fitanoil-CoA hidroksilaz mutasyonları vardır ve kan fitanik asit düzeyleri artmıştır.

Safra asitlerinin kolesterolden sentezinde oluşan ara metabolitlerden DHCA ve THCA endoplazmik retikulum zarında KoA esterlerine aktive olurlar ve peroksizoma ABCD3 (PMP70) taşıyıcısı ile girerler. **PMP70 bozuklukları** bildirilmiştir. DHCA ve THCA peroksizomda bir β-oksidasyon döngüsüne girerler (Şekil 2). Bu nun için DHCA/THCA'nın izomerasyonu (R-S dönüşümü) gereklidir. Bu dönüşüm 2-metil-α-KoA rasemaz (AMAR-C, α-metil KoA rasemaz) ile gerçekleştirilir. Pristanik asit beta-oksidasyonu için de aynı enzime ihtiyaç duyar.

AMACR bozukluğunda, kanda (25R)- pristanik asit, (25R)- THCA ve (25R)-DHCA yükselir. Peroksizomlar ayrıca kolik ve kenodeoksikolik asitlerin (primer safra asitleri) KoA esterlerini taurin ve glisinle konjuge eden BAAT (safra asidi-KoA: amino asit N-açıltransferaz)'ı da içerir. Bu konjugatlar daha sonra peroksizomlardan sitozole çıkarlar.

Eter lipidleri olan plazmalojenlerin sentezinin ilk basamakları peroksizomlarda gerçekleşir. Plazmalojenler, insanlarda toplam fosfolipid içeriğinin %20'sini oluştururlar. Hücre ve dokuya özgü dağılımları vardır. Eter lipidlerinde gliserofosfolipidin 1. karbonuna eter bağı ile bağlı bir alkil grubu vardır. Beyin, kalp, akciğer, böbrek, dalak, iskelet kası ve testiste plasmenil etanolamin, kalp ve iskelet kasında plazmenil kolin ve makrofaj, nötrofillerde plasmenil etanolamin ve plazmenil kolin (PAF) bulunur. Etanolamin içerenler kolin içerenlere göre 4 kat daha fazla mevcuttur. Membran dinamiklerini etkilerler, hücre içi sinyal mekanizmasında, kolesterol transportu ve metabolizması, oksidatif stres ve çoklu doymamış yağ asitleri metabolizmasında önemli görev alırlar. Plazmalojenlerin sentezinde eter bağının oluşması için esterleşmiş bir yağ açıl grubunun uzun zincirli bir alkol ile yer değiştirmesi gerekir (Şekil 3). Alkil-DHAP sentaz, doymuş (C10:0 ila C18:0) ve mono- (C18:1) ve çoklu doymamış (C18:2 ve C18:3) alkoller de dahil olmak üzere bir dizi yağ alkollüyle reaksiyona girebilen bir peroksizomal enzimdir. **Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 2**, DHAPAT bozukluğundan; **Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 3**,



Şekil 3. Fosfatidilkolin (PC) ve fosfatidiletanolamin (PE) plazmalojenlerinin biyosentezi. AADHAPR, açılalkil-dihidroksiaseton fosfat redüktaz; ADHAPS, alkil-DHAP sentaz; DHAPAT, dihidroksiaseton fosfat açıltransferaz; FAR, yağ açıl-KoA redüktaz; G3PDH, gliserol-3-fosfat dehidrogenaz; VLCs, çok uzun zincirli açıl-KoA sentetaz.

ADHAPS bozukluğundan ve **Rizomelik kondrodizplazi punktata tip 4**, FAR I bozukluğundan kaynaklanır (Şekil 3). Kan plazmalojenleri düşük izlenir.

Peroksizomlarda, amino asitlerin D izomerlerini oksitleyen D-amino asit oksidaz mevcuttur. D-izomerli serin, alanin, aspartat ve glutamattan keto asitler, amonyak, H_2O_2 oluşur. Bazı L- amino asitlerin oksidasyonu da peroksizomlarda gerçekleşir. Örneğin L-lizin, sakkaropin veya L-pipekolat yoluyla L-2-amino adipik aside parçalanır. L-pipekolat oksidaz bir peroksizomal enzimdir. Peroksizomal bozukluklarda lizin metabolizması metaboliti olan L-pipekolat yüksek gözlenir. Ayrıca lizin, hidroksilizin ve triptofan, peroksizomal glutaril-KoA oksidaz ile Glutaril-KoA'ya dönüşür.

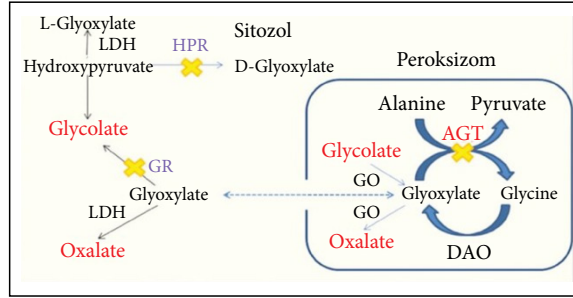
Gliksilat metabolizmasında yer alan alanin:gliksilat aminotransferaz (AGT) bir peroksizomal enzimdir (Şekil 4). **Primer hiperokzalüri Tip I**, AGT bozukluğundan; **Primer hiperokzalüri Tip II**, gliksilat redüktaz-hidroksipiruvat redüktaz (GRHPR) bozukluğundan kaynaklanır. Primer hiperokzalüri Tip I'de AGT yoktu ve hızlı bir şekilde parçalanma görülür. Kofaktör B6 ve upregülatör bağlanma problemleri mevcuttur. AGT'nin mitokondriye yanlış hedeflenmesi de söz konusudur. **Primer hiperokzalüri Tip III**'de 4-hidroksi-2-okzoglutarat aldolaz (HOGA) bozukluğu görülür. Okzalate düzeyleri artmıştır.

Glikolat oksidaz bozukluğu da görülür fakat glikolik asidüri dışında klinik bulgu gözlenmemiştir.

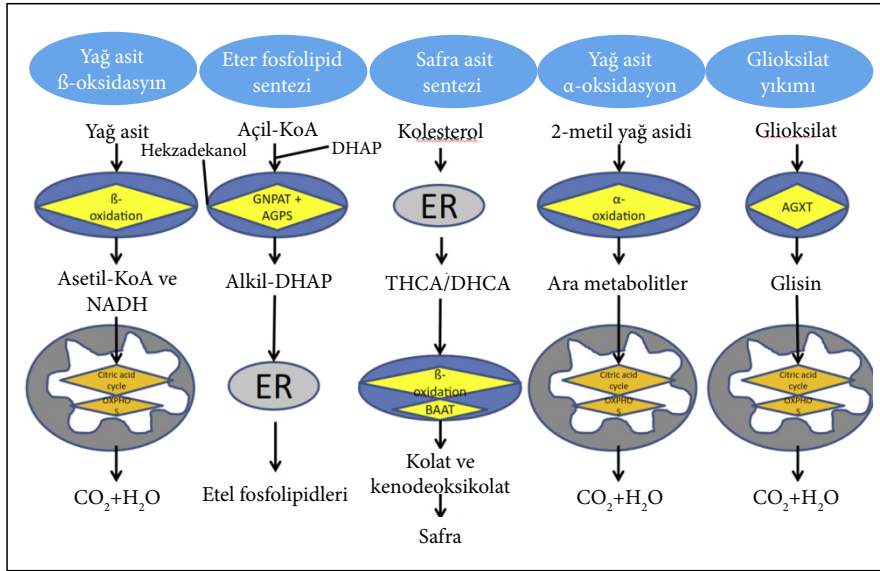
Poliaminlerin yıkımında oksidasyon peroksizomlarda poliamin oksidazlar ile gerçekleşir. Spermin ve spermidin poliaminleri, önemli temel hücresel süreçlerde rol oynarlar ve sıkı kontrol altındadırlar.

Peroksizomların, mitokondri, endoplazmik retikulum gibi farklı organellerle temasları vardır (Şekil 5). Bu temaslar bağlayıcı proteinler ('tethering' proteinler) aracılığıyla gerçekleşir. Peroksizom-ER temasında VAPA/B (vezikül ilişkili zar proteini ilişkili proteinler A/B) ve ACBD5 (açıl KoA bağlayıcı protein 5) rol alır. **ACBD5 bozukluğu** bildirilmiştir. Peroksizomların lizozomlarla da ilişkisi mevcuttur. Lizozomlarda kompleks lipidlerin parçalanması ile serbest kalan yağ asitleri peroksizomlarda beta-oksidasyona girer. Kolesterol, lizozom-peroksizom zar etkileşimleri ile taşınır. Peroksizomların lipid 'body'ler arasında da ilişkisi vardır.

Peroksizomal hastalıklarda VLCFA'lar, safra asitleri ara metabolitleri, pristanik asit, fitanik asit, idrar okzalate ve glikolat, L-pipekolik asit, eritrosit plazmalojenleri laboratuvar biyobelirteçleri olarak kullanılmaktadır.⁵ Fakat bozukluğa bağlı olarak yükselen veya düşük gözlenen laboratuvar biyobelirteçlerinin kullanım kısıtlamaları mevcuttur. Farklı biyobelirteçlerin düzeyleri, özellikle hafif



Şekil 4. Gliksilat metabolizması. AGT, alanin:gliksilat aminotransferaz; GO, Glikolat oksidaz; GRHPR, Gliksilat redüktaz-hidroksipiruvat redüktaz.



Şekil 5. Peroksizom-Mitokondri-Endoplazmik Retikulum ilişkisi.⁵

seyirli hastalarda, yaşam boyunca normale dönebilir.^{14,15} Literatürde, gerçek bir peroksizomal bozukluğu tanımlanan, ancak analiz edilen peroksizomal biyobelirteçlerin hiçbirinde anormallik olmayan veya çok az anormallik gösteren birçok hasta tanımlanmıştır.¹⁶ Bu durumun nedeni açıklanamamaktadır ve tanı gecikmelerine neden

olmaktadır. Zellweger Spektrum Hastalıkları için C26:0 – lizoPC'nin %87 sensitiviteye sahip olduğu belirtilmiştir.¹⁷ Lipidomik çalışmalarda uzun zincirli yağ asit-fosfolipidlerin kısa zincirli yağ asit-fosfolipidlere oranı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.¹⁸

KAYNAKLAR

1. De Duve, C., and Baudhuin, P. Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiol. Rev.* 1966;46:323–357.
2. Alberts B, Heald R, Johnson A, Morgan D, Fraff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. 7th ed. New York, United States, W. W. Norton & Company 2022. Chapter 12: Intracellular Organization and Protein Sorting.
3. Baudhuin P, Beaufay H, De Duve C. Combined biochemical and morphological study of particulate fractions from rat liver. Analysis of preparations enriched in lysosomes or in particles containing urate oxidase, D-amino acid oxidase, and catalase. *J. Cell Biol.* 1965; 26:219–243.
4. Wanders RJ, Waterham HR. Biochemistry of mammalian peroxisomes revisited. *Annu Rev Biochem.* 2006;75:295-332.
5. Wanders RJ. Peroxisomal disorders: Improved laboratory diagnosis, new defects and the complicated route to treatment. *Mol Cell Probes*, 2018 Aug;40:60-69.
6. Wanders RJ. Metabolic functions of peroxisomes in health and disease. *Biochimie.* 2014 Mar;98:36-44.

7. Global Foundation for Peroxisomal Disorders. @2025 [Erişim tarihi: 15 Kasım 2025]. Erişim linki: <https://thegfpd.org/peroxisomal-disorders/>
8. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 7th ed. W. H. Freeman, United states, 2017 Chapter 17: Fatty acid catabolism.
9. Houten SM, Wanders RJA. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010;33:469e477.
10. Vanhove GF, Van Veldhoven PP, Fransen M, Denis S, Eyssen HJ, Wandersand RJA, Mannaerts GP. The CoA esters of 2-methyl-branched chain fatty acids and of the bile acid intermediates di- and trihydroxycoprostanic acids are oxidized by one single peroxisomal branched chain acyl-CoA oxidase in human liver and kidney. *J. Biol. Chem.* 1993;268:10335-10344.
11. Houten SM, Denis S, Argmann CA, Jia Y, Ferdinandusse S, Reddy JK, Wanders RJA. Peroxisomal L-bifunctional enzyme (Ehhadh) is essential for the production of medium-chain dicarboxylic acids. *J. Lipid Res.* 2012;53:1296-1303.
12. Ferdinandusse S, Kostopoulos P, Denis S, Rusch H, Overmars H, Dil-Imann U, Reith W, Haas D, Wanders RJA, Duranand M, Marziniak M. Mutations in the gene encoding peroxisomal sterol carrier protein X (SCPx) cause leukoencephalopathy with dystonia and motor neuropathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2006;78:1046-1052.
13. Wanders RJA, Komen JC. Peroxisomes, Refsum's disease and the alpha- and omega-oxidation of phytanic acid. *Biochem. Soc. Trans.* 2007;35:865-869.
14. Berendse K, Klouwer FC, Koot BG, Kemper EM, Ferdinandusse S, Koeffat KV, Lenicek M, Schaap FG, Waterham HR, Vaz FM, Engelen M, Jansen PL, Wanders RJA, Poll-The BA. Cholic acid therapy in Zellweger spectrum disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2016;39(6):859-868.
15. Klouwer FC, Hufnagel IC, Ferdinandusse S, Waterham HR, Wanders RJ, Engelen M, Poll BT. The Clinical and biochemical pitfalls in the diagnosis of peroxisomal disorders. *Neuropediatrics.* 2016;47(4):205-220.
16. Ventura MJ, Wheaton D, Xu M, Birch D, Bowne SJ, Sullivan LS, Daiger SP, Whitney AE, Jones RO, Moser AB, Chen R, Wangler MF. Diagnosis of a mild peroxisomal phenotype with next-generation sequencing. *Mol. Genet. Metabol.* 2016;Rep. 9:75-78.
17. Haynes CA, De Jesus VR. Simultaneous quantitation of hexacosanoyl lysophosphatidylcholine, amino acids, acylcarnitines, and succinylacetone during FIA-ESIMS/MS analysis of dried blood spot extracts for newborn screening. *Clin. Biochem.* 2016;49 (1-2):161-165.
18. Herzog K, Pras-Raves ML, Vervaart MA, Luyf AC, van Kampen AH, Wanders RJA, Waterham HR, Vaz FM. Lipidomic analysis of fibroblasts from Zellweger spectrum disorder patients identifies disease-specific phospholipid ratios. *J. Lipid Res.* 2016;57(8):1447-1454.

Peroksizomal Hastalıklara Giriş ve Sınıflandırma

Introduction to and Classification of Peroxisomal Diseases

 **Aynur KÜÇÜKÇONGAR YAVAŞ**

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

YAZIŞMA YAZARI:

Aynur KÜÇÜKÇONGAR YAVAŞ; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye; aynurcon@yahoo.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Küçükongar Yavaş A. Peroksizomal Hastalıklara Giriş ve Sınıflandırma. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.17-22

ÖZET Peroksizom, önemli katabolik ve anabolik olaylar için gerekli olan çok sayıda enzim ve proteinleri içeren ve tüm ökaryotik hücrelerde bulunan bir organeldir. Peroksizomlarda gerçekleşen katabolik olaylar arasında; mitokondride yıkılamayan yağ asitlerinin α - ve β -oksidasyonları, glioksalat detoksifikasyonu, pürin ve poliamin yıkımı, hidrojen peroksitlerin detoksifikasyonu yer almaktadır. Peroksizomlarda gerçekleşen anabolik olaylara gelince; sinir kılıfı olan myelinin yapısında yer alan eter fosfolipidlerin (plazmolojen) sentezi, safra asitlerinin sentezi (primer safra asitlerinden ara ürün olarak dihidroksi-kolestanoik ve trihidroksi-kolestanoik oluşumu), dokazohexanoik asit sentezi'dir. Tüm bu faaliyetlerin gerçekleşmesi için çeşitli enzimlere, taşıyıcı proteinlere ve peroksizomların biogeneğinde yer alan çeşitli faktörlere gereksinim olmaktadır. Bunlarda olabilecek eksikler peroksizomal hastalıklara neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Peroksizomal hastalıklar; peroksizom çoğaltıcıları; sınıflandırma

ABSTRACT The peroxisome is an organelle found in all eukaryotic cells, containing numerous enzymes and proteins necessary for important catabolic and anabolic processes. Catabolic processes occurring in peroxisomes include the alpha, and beta-oxidation of fatty acids that cannot be broken down in mitochondria, glyoxalate detoxification, purine and polyamine degradation, and hydrogen peroxide detoxification. Anabolic processes occurring in peroxisomes include the synthesis of ether phospholipids (plasmalogen) found in the structure of myelin, the nerve sheath, the synthesis of bile acids (forming dihydroxycholestanoic and trihydroxycholestanoic acids as intermediates from primary bile acids), and the synthesis of docosahexanoic acid. All of these processes require various enzymes, carrier proteins, and factors involved in peroxisome biogenesis. Deficiencies in these processes can lead to peroxisomal diseases.

Keywords: Peroxisomal disorders; peroxisome proliferators; classification

PEROKSİZOM

Peroksizom, önemli katabolik ve anabolik olaylar için gerekli olan çok sayıda enzim ve proteinleri içeren ve tüm ökaryotik hücrelerde bulunan bir organeldir. Peroksizomlarda gerçekleşen katabolik olaylar arasında; mitokondride yıkılamayan yağ asitlerinin α - ve β -oksidasyonları, glioksalat detoksifikasyonu, pürin ve poliamin yıkımı, hidrojen peroksitlerin detoksifikasyonu yer almaktadır. Peroksizomlarda gerçekleşen oksidasyon reaksiyonları; kaynağı diyet ve uzun zincirli yağ asitlerinin elongasyonu ile olan çok uzun zincirli (22 ve daha fazla sayıda karbon içeren) yağ asitlerinin (ÇUZYA) β -oksidasyonu, kaynağı daha çok diyet olan fitanik ve pristanik asit gibi dallı zincirli yağ asitlerinin α -oksidasyonu, uzun-zincirli dikarboksilik asitlerin oksidasyonlarıdır. Peroksizomlarda gerçekleşen anabolik olaylara gelince; sinir kılıfı olan myelinin yapısında yer alan eter fosfolipidlerin (plazmolojen) sentezi, safra asitlerinin sentezi (primer safra asitlerinden ara ürün olarak dihidroksi-kolestanoik ve tri-

hidroksi-kolestanoik (DHCA ve THCA) oluşumu), dokazohexanoik asit sentezi'dir.

Peroksizom, tüm bu reaksiyonların gerçekleşmesi için, bünyesinde organelin özgü 10'dan fazla integral protein, çoğunluğu enzim olan 50'den fazla matriks proteini barındırmaktadır. Bunlara ilave olarak bir diğer özellik de, peroksizomun mitokondriyal antiviral sinyal proteini (MAVS) içermesidir. Bu protein hem peroksizomda hem de mitokondride yer almaktadır. Veriler, bu proteinin viral enfeksiyonlar sırasında hızla yanıt vererek savunma mekanizmasını desteklediğini göstermektedir.¹ Peroksizomun büyüklüğü, fonksiyonu ve enzim içeriği hücrenin tipine, hücrenin ihtiyaçlarına ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişebilir ve her ne kadar kendine ait bir deoksiribonükleik asit (DNA)'i ve transkripsiyon mekanizması olmasa da, peroksizom, 'dinamik', 'otonom' bir organeldir. Büyümesi gerekiyorsa büyür (proliferasyon), çoğalması gerekiyorsa bölünür (divison/fission) ve bütün bunlar için kontrol mekanizması bir diğer hücre içi orga-

nel olan ‘endoplazmik Retikulum (ER)’dur. ER’den gelen sinyallerle, hiç peroksizom olmayan bir hücrede ihtiyaca binaen peroksizom oluşturulabilir. ER’den oluşturulan peroksizomlara, peroksizomal membran proteinleri, yine ER’den hücre içi trafiği ile taşınırken matriks proteinleri de çeşitli organellerden hücre içi trafiği ile taşınır. Sonuç olarak peroksizomlar, ya ER’den köken alır ya da var olan peroksizomların bölünmesi ile çoğalır. Bu duruma ise peroksizomların biogenezi denir.

PEROKSİZOMAL HASTALIKLAR

Peroksizomal Hastalıkların Tarihçesi

Peroksizomun keşfi 1954 yılında, gerçekleşmiştir.² Zellweger sendromu olan bir hastanın karaciğer dokusunda peroksizomların olmayışının gösterilmesi peroksizomal hastalık ile ilişkilendirilmiştir.³ Ardından 1984 yılında, bir biobelirteç olan çok uzun zincirli yağ asitlerinin bu hastalıkta arttığı gösterilmiştir.⁴ 1992 yılında da, bir peroksizomal hastalık olan Zellweger sendromundan sorumlu olan gen tespit edilmiştir.⁵ Genetik geçişli peroksizomal hastalıklarda ya peroksizomun biogenezi etkileyen bir durumun olması ya da peroksizomda bulunan enzim/taşıyıcı proteinlerde eksiklik olması gerekmektedir. Peroksizomal biogeneze bozukluklarında yaygın peroksizomal fonksiyon kaybı olurken, enzim/taşıyıcı eksikliğinde belli bir metabolik yolak etkilenir. Peroksizomal hastalıklar genetik geçişli hastalıklar grubunda yer almakla beraber, yaş ilerledikçe peroksizomların azalmasıyla, kanser, obezite, diyabet, Alzheimer hastalığı gibi durumların ortaya çıkması da söz konusu olabilmektedir.⁶

Peroksizomal Hastalıkların Sınıflandırılması

Peroksizomal hastalıklar, iki ana grupta sınıflandırılmaktadır; Peroksizomal fonksiyon kaybı (biogeneze bozukluğu) ve peroksizomal enzim/taşıyıcı protein eksikliği.

Peroksizomal Biogeneze Bozuklukları

Peroksizomun biogenezi kısaca; peroksizomun olu-

şumu ve şekillenmesi için geçen tüm süreci kapsamaktadır. Bu süreçte rol alan peroksin (PEX) denilen çeşitli biogeneze faktörleri vardır. Peroksizomal membran proteinleri, docking peroksinler, peroksizom importome, ring peroksinler, proliferasyon ve fizyon peroksinleri, peroksizomal targeting (PTS1-ve PTS2-ilişkili sinyalleşme), dynamin like protein 1 (DLP1), fission protein 1 (FIS1), mitochondrial fission factor (MFF), ganglioside induced differentiation associated protein 1 (GDAP1) söz konusu bu faktörlere örnektir. Bu faktörler sayesinde, peroksizomal membran oluşumu, matriks ve membran proteinlerinin içe aktarımı (import) ve peroksizomların büyümesi (fizyon ve proliferasyon) gerçekleşir. Bu sistemdeki anormallikler, ‘peroksizomal biogeneze bozukluğuna’ yol açar. Zellweger spektrumu bozukluğu (ZSB), rizomelik kondrodizplazi punktata (RCDP) tip 1 ve 5 ve peroksizomal fizyon bozuklukları, peroksizomal biogeneze bozuklukları arasında yer alan hastalıklardır (Tablo 1).

Zellweger Spektrumu Bozukluğu

PEX gen mutasyonları ile oluşan ZSB’u; Zellweger sendromu (ZS), neonatal adrenolökodistrofi (NALD), infantil Refsum hastalığı (İRH) ve Heimer sendromunu kapsamaktadır. ZS’u, bu spektrumda yer alan en sık görülen ve en ağır olan formdur. Karaciğer hastalığı, nörogelişimsel gerilik, iştih kaybı, retinopati, ilerleyici lökomalazi, ÇUZYA’ların artışı, tüm formlarda görülen ortak klinik özelliklerdir. Buna ilave olarak, ZS’da downoid yüz görünümü tipik olarak görülebilir. İRH, genel olarak ZS’nin daha hafif formudur. Heimer sendromunda da, amelogeneze imperfekta ve tırnak anomalisi ile karışılabilir.

Rizomelik Kondrodizplazi Punktata Tip 1 ve Tip 5

RCDP’nin beş tipi vardır; RCDP tip 2, tip 3 ve tip 4 enzim eksikliğine bağlı olurken, tip 1 ve tip 5 peroksizomal biogeneze bozukluğu içinde yer almaktadır. RCDP tip 1’de PEX 7 geninin kodladığı PTS2 ilişkili sinyal proteini (peroksizomal targeting signal 2 receptor)’de anormallik varken, RCDP tip 5’de PEX 5 geninin kodladığı PTS1

Tablo 1. Peroksizomal biogeneze bozuklukları.

Zellweger Spektrum Bozukluğu	Rizomelik Kondrodizplazi Punktata	Fizyon Bozuklukları
Zellweger Sendromu Neonatal Adrenolökodistrofi İnfantil Refsum Hastalığı Heimer Sendromu	Rizomelik kondrodizplazi punktata Tip 1 Rizomelik kondrodizplazi punktata Tip 5	DLP1 gen mutasyonu MFF gen mutasyonu GDAP1 gen mutasyonu

ilişkili sinyal proteini (peroksizomal targeting signal 2 receptor)'nde anormallik vardır.

RCDP'lerde, başta myelin kılıfının önemli ölçüde olmak üzere insan dokularının yapısında yer alan plazmalojen sentezinin azalmasına bağlı olarak, ekstremitelerde proksimal kısalık (rizomeli), ileri düzeyde kontraktür, atipik yüz, geniş fontanel, katarakt, işitme kaybı, nörogeleşimsel gerilik görülmektedir.

Peroksizomal Fizyon Bozuklukları

ZS'lu bireylerin mitokondrilerinde morfolojik ve biyokimyasal bozukluklar olduğu geçmişe dayanan bir bilgidir. Peroksizomlar ve mitokondriler aynı 'anahtar-fizyon' bileşenini kullanarak toplanıp bölünerek çoğalırlar. Bu süreçte, dynamin like protein 1 (DLP1), fission protein 1 (FIS1), mitochondrial fission factor (MFF), ganglioside induced differentiation associated protein 1 (GDAP1) gibi proteinler önemli role sahiptir.⁷ Otozomal dominant (OD) geçişli *DLPI* gen mutasyonunda ve otozomal resesif (OR) geçişli *MFF* gen mutasyonunda hipotoni, mikrosefali, atipik yüz görünümü, optik atrofi, ÇUZYA artışı ve laktik asidemi görülebilenken, OR veya OD geçişli *GDAP1* gen mutasyonunda ise Charcot-Marie-Tooth periferik nöropatisi görülmektedir.

Peroksizomal Enzim/Taşıyıcı Protein Eksikliği

Bu grupta peroksizomların biogeneğinde herhangi bir anormallik yoktur. Peroksizomda yer alan taşıyıcı proteinlerin veya enzimlerin eksikliği söz konusudur. Taşıyıcı proteinler; ÇUZYA taşıyıcıları -ÇUZYA'ların peroksizoma taşınmasını sağlayan ABCD taşıyıcı protein ailesi; ABCD1 en etkin olanıdır, ABCD2 ve ABCD3 ABCD1'in homoloğu olup daha az aktiviteye sahiptirler- ve peroksizomal membran proteinleri -SLC2 ailesi (SLC27A1, SLC27A2, SLC27A4, SLC27A5, SLC27A6, SLC25A17), TRIM37 ve ACBD5- olmak üzere ikiye ayrılır.

Peroksizomal ABCD Taşıyıcı Protein Eksikliği

Peroksizomal hastalıklar arasında en sık görülen ve aynı zamanda 'lökodistrofilerin' en sık sebebi olan X'e bağlı geçişli adrenolökodistrofi (X-ALD), X kromozomunda yer alan ABCD1 taşıyıcı proteinin eksikliği nedeniyle ortaya çıkmaktadır.⁸ Özellikle ÇUZYA içeriği fazla olan beyin, adrenal bez gibi organlarda okside edilemeyen ÇUZYA'ların birikimine bağlı olarak hastalık bulguları oluşur. Erkeklerde hastalık üç farklı klinik fenotipe sahiptir. Birincisinde nörolojik bulgular başlamadan önce primer adrenal yetmezlik bulguları olur ve 'Adrenokortikal Yetmezlik' fenotipi denir. İkincisinde genelde iki ya-

şından sonra başlayan kazanılmış motor ve mental fonksiyonların kaybı olur ve hastalar yıllar içerisinde yatağa bağımlı hale gelebilirler ve bu da 'Serebral ALD' olarak tanımlanır. Üçüncüsü ise erişkin çağlara kadar hastaliksız olarak gelebilen vakalarda görülen ve daha çok spinal kord ve periferik sinirlerin tutulumuna bağlı bulguların görüldüğü 'Adrenomyeloneuropati (AMN)' fenotipidir. Kadınlarda ise altıncı dekata kadar çoğunlukla bulguya rastlanmaz ve altıncı dekattan sonra AMN fenotipi daha çok görülür. Çok nadiren de serebral tutulum ve adrenokortikal yetmezlik görülebilir.

Diğer bir taşıyıcı protein olan ABCD3 proteini dallı zincirli yağ asitlerini (pristanik asit, fitanik asit) ve C-27 safra asitlerini peroksizoma taşır. Eksikliğinde, ÇUZYA β-oksidasyonu bozulmaz, pristanik asit oksidasyonu azalır. Safra asitlerinin sentezinin de etkilendiği bu durumda safra asit ara metabolitleri olan THCA ve DHCA düzeylerinde artış olur. PMP70 eksikliği olarak da bilinen bu durum 'konjenital safra asit sentez bozuklukları' arasında da yer almaktadır.

Peroksizomal Membran Taşıyıcı Protein Eksikliği

Bu taşıyıcı proteinlerin eksikliği oldukça nadirdir. Örneğin; ACBD5 (Sitosolik açıl CoA binding), ÇUZYA-CoA'ların peroksizoma taşınmasını kolaylaştırır. Eksikliğinde, ilerleyici lökodistrofi, ataksi, retinal distrofi gibi bulgular görülür. SLC27A4 eksikliğinde iktiyozis, TRIM37 eksikliğinde ise Mulibrey nanism bildirilmiştir.⁹

Peroksizomal Enzim Eksiklikleri

Tablo 2'de peroksizomal enzimler ve ilişkili durumları özetlenmiştir.

Plazmalojen; eter lipidlerin alt grubundadır ve membranların önemli bir komponenti olup ayrıca santral sinir sistemi için de oldukça önemli bir yapıdır. Peroksizomal enzimlerden bazıları plazmalojen sentezinden sorumludur. Bu enzimler; dihidroksiaseton fosfat açıl transferaz/glisierol fosfat açıl transferaz (DHAPAT/GNPAT), alkil-dihidroksiaseton fosfat sentaz (ADHAPS), alkilgliseron fosfat sentaz (AGPS), yağ-açıl CoA redüktaz (fatty acyl-CoA reductase (FAR)), açıl-alkil dihidroksiaseton fosfat redüktaz A (ADHAPR; peroxisomal reductase activating PPAR, PexRAP) şeklindedir. Bu enzimlerin eksikliğinde ortak bulgular; RCDP ve plazmalojen düşüklüğüdür. RCDP tip 1 ve tip 5'de peroksin proteinleriyle ilgili bozukluk olduğu için 'peroksizomal biogeneze bozukluğu' grubunda sınıflandırılırken, RCDP tip 2, tip 3, tip 4 'de peroksizomal enzim eksikliği söz konusudur. Bu durum Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Peroksizomal enzim/taşıyıcı protein eksikliği ve ilişkili durumlar.	
Peroksizomal β -oksidasyon defekti	X-ALD ACOX 1 eksikliği RCDP DBP eksikliği SCPX eksikliği AMACR eksikliği Enoil CoA hidrataz-L-3hidroksi açıl CoA dehidrogenaz eksikliği (Fanconi Renotübüler sendromu)
Peroksizomal taşıyıcı protein eksikliği	X-ALD ABCD 3 eksikliği ACBD 5 eksikliği
Peroksizomal α -oksidasyon defekti	Refsum Hastalığı ACOX-2 eksikliği DBP eksikliği AMACR eksikliği Primer hiperoksalüri
Peroksizomal eter fosfolipid biosentez bozukluğu	RCDP 2, 3, 4
Peroksizomal glioksalat metabolizması bozukluğu	Primer hiperoksalüri
Safra asit sentez bozukluğu (DHCA ve THCA metabolizması bozukluğu)	ABCD3 eksikliği ACOX-2 eksikliği DBP eksikliği AMACR eksikliği BAAT eksikliği SCPX eksikliği
Antioksidasyon bozukluğu (H_2O_2 katabolizması)	Katalaz eksikliği (Akatazelemi)
Kolesterol Sentezi	Mevalonik asidüri

ALD: Adrenolökodistrofi ACOX: Açıl-CoA Oksidaz, RCDP: Rizomelik kondrodisplazi punktata, DHCA: Dihidroksikolestanoik asit, THCA: Trihidroksikolestanoik asit, DBP: D-bifunctional protein, SCPX: Sterol taşıyıcı protein X, AMACR: α -metil-CoA rasemaz, BAAT: safra asit-CoA: amino asit N-açıltransferaz.

Tablo 3. Rizomelik kondrodisplazi punktata alt tipleri.	
İlgili Genler	İlişkili Durumlar
<i>PEX7*</i>	Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 1*
<i>GNPAT</i>	Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 2
<i>AGPS</i>	Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 3
<i>FAR1</i>	Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 4
<i>PEX5*</i>	Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 5*

*Peroksizomal biogenez bozukluğu.

Açıl-CoA Oksidaz (ACOX), bir peroksizomal enzimdir ve ACOX1 peroksizomal β -oksidasyondan sorumluken ACOX2 peroksizomal α -oksidasyondan sorumludur. ACOX1 enzimi yağ asitlerinin oksidasyonunda yer alırken bir oksidan olan hidrojen peroksitin (H_2O_2)'de metabolizmasında rol aldığı için, eksikliğinde oksidatif selüler hasar da görülür. ACOX1 eksikliğinin iki klinik fenotipi

vardır; birincisi klinik ve laboratuvar bulgularıyla neonatal ALD'ye benzeyen 'Psödo-NALD veya Psödo-Zellweger'dir, ikincisi de demyelinizasyon, polinöropati, iştme kaybı, iktiyoziform eritrodermi, hiperkeratoz, parakeratoz, H_2O_2 'nin aşırı üretiminin olduğu 'Mitchell Sendromu'dur. Tedavide topikal antioksidan kremler ve N-asetil sistein önerilir.¹⁰ ACOX2 enzimi de safra asitlerinin yan

zincir oksidasyonundan sorumlu olup eksikliğinde konjenital safra asitleri sentez bozukluğu görülür.

Peroksizomal α ve β oksidasyon'da rolü olan D-bifunctional protein (DBP) ya da 17- β hidroksisteroid dehidrogenaz tip 4 (HSD17B4) 'ün içeriğinde alt birimler olduğu için, alt birimlerin eksikliğine göre üç farklı klinik durum ortaya çıkar. Buna göre; tip 1'de; 2-enoil CoA hidratat ve 3-OH açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği olur ve bu durum klinik olarak en ağır şeklidir, tip 2'de yalnızca 2-enoil CoA hidratat ve tip 3'de yalnızca 3-OH açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği olur. Klinik bulguları arasında da; hipotoni, Zellweger sendromuna benzer dismorfizm, nöbet, gelişme geriliği, hepatomegali, kolestaz, iştme kaybı yer alabilir.

α -metil-CoA rasemaz (AMACR) enzimi peroksizomal α oksidasyonda yer almaktadır ve eksikliğinde konjenital safra asit sentez bozukluğu, hayatın erken döneminde kolestaz, periferik nöropati, pigmenter retinopati, nöbet, erişkin başlangıçlı ensefalopati, pristanik asit artışı, DHCA ve THCA artışı görülmektedir.

BAAT geninin kodladığı, karaciğer-spesifik peroksizomal safra asit-CoA: amino asit N-açiltransferaz, safra asitlerinin sentezindeki son aşamada taurin ve glisin aminoasitlerinin konjugasyonu sağlayan enzimdir. Eksikliğinde 'konjugasyon bozukluğu' veya 'amidasyon bozukluğu' olur.

SCP2 geni tarafından kodlanan streol taşıyıcı protein X'de peroksizomal β -oksidasyon'dan sorumludur. ÇÜZYA, dallı zincirli yağ asitleri (pristanik asit) ve safra asit metabolitlerinin oksidasyonunda ana role sahiptir ve eksikliğinde kolestaz, erişkin başlangıçlı servikal distoni, serebellar ataksi, pristanik asit yüksekliği görülür.

PAHX geninin kodladığı fitanoil CoA hidroksilaz enzimi peroksizomal α -oksidasyonda yer alır ve eksikliği klasik Refsum hastalığına yol açar. Kan ve dokularda fitanik

asit ve dallı zincirli yağ asitleri birikimi olur. Hastalığın tetradı olarak bilinen bulgular; retinitis pigmentosa-katarakt, periferik nöropati, serebellar ataksi, hücrelerde artış olmaksızın beyin-omurilik sıvısında protein artışı şeklindedir. Bu bulgulara ilave olarak, kardiyak bulgular, iştme kaybı, iktiyozis, epifizyal displazi de görülebilir.

AGXT geninin kodladığı bir hepatik peroksizomal enzim olan alanin-gliksalat transferaz enzimi peroksizomal β -oksidasyonda yer alır ve tıpkı mitokondrideki krebs döngüsüne benzer şekilde peroksizomal gliksalat döngüsünü sağlar. Eksikliğinde karaciğerde aşırı oksalat üretimi, nefrokalsinozis ve kronik böbrek yetmezliğinin görüldüğü hiperoksalüri tip 1 hastalığı ortaya çıkar.

EHHADH geni tarafından kodlanan enoil CoA hidratat-L-3hidroksi açıl CoA dehidrogenaz enzimi de peroksizomal β -oksidasyonda rol alır ve eksikliği Fanconi retübüler sendromuna yol açar.

SUGCT geninin kodladığı ve glutaril-CoA'nın yıkımının peroksizomda gerçekleşen kısmından sorumlu olan süksinat-hidroksimetilglutarat CoA-transferaz enzimi eksikliği, asemptomatik de olabileceği gibi, sıklık kusma, öğrenme güçlüğü ve dikkat eksikliği gibi nörolojik bulguların olabildiği Glutarik asidüri tip 3 hastalığına neden olabilir.

Mevalonat kinaz enzimi kolesterol sentezinde yer alan bir peroksizomal enzimdir ve eksikliğinde malonik asidüri görülür.

Katalaz enzimi bir oksijen radikali olan H_2O_2 'yi peroksizomda katalize eder. Eksikliği kısaca erken yaşlanma olarak belirtilen akatalezemiye neden olur. Ayrıca katalaz enzimi eksikliğine yol açan mutasyonlar ile diyabet, dislipidemi, hiperhomosisteinemi, ülserler, enfeksiyonlara yatkınlık, tümöral oluşum riski, Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir.¹¹

KAYNAKLAR

1. E.Dixit, S.Boulant, Y.Zhang, A.S.Lee, C.Odendall, B.Shum, et al. Peroxisomes are signaling platforms for antiviral innate immunity, Cell 141 (2010) 668–681.
2. J Rhodin, Correlation of ultrastructural organization and function in normal and experimentally changed peroxisomal convoluted tubule cells of the mouse kidney, Dissertation, Aktiebolaget Godvil, Stockholm (1954).
3. Goldfischer S, Moore CL, Johnson AB, Spiro AJ, Valsamis MP, Wisniewski HK, et al. Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. Science. 1973 Oct 5;182(4107):62-4.
4. Moser AE, Singh I, Brown FR 3rd, Solish GL, Kelley RI, Benke PJ, et al. The cerebrohepato-renal (Zellweger) syndrome. Increased levels and impaired degradation of very-long-chain fatty acids and their use in prenatal diagnosis. N. Engl. J. Med. 310 (1984) 1141–1146.
5. Shimozawa N, Tsukamoto T, Suzuki Y, Orii T, Shirayoshi Y, Mori T, et al. A human gene responsible for Zellweger syndrome that affects peroxisome assembly, Science 255 (1992) 1132–1134.
6. Zalckvar E, Schuldiner M. Beyond rare disorders: A new era for peroxisomal pathophysiology. Mol Cell. 2022 Jun 16;82(12):2228–2235.
7. Schrader M, Bonekamp NA, Islinger M. Fission and proliferation of peroxisomes. Biochim Biophys Acta. 2012 Sep;1822(9):1343–57.
8. Moser AB, Jones RO, Hubbard WC, Tortorelli S, Orsini JJ, Caggana M, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. Int J Neonatal Screen. 2016;2(4):15.
9. Dawes ML, Haberlander JP, Islinger M, Schrader M. The neurological pathology of peroxisomal ACBD5 deficiency - lessons from patients and mouse models. Front Mol Neurosci. 2025;18:1602343.

10. Chen X, Denning KL, Mazur A, Lawrence LM, Wang X, Lu Y. Under peroxisome proliferation acyl-CoA oxidase coordinates with catalase to enhance ethanol metabolism. *Free Radic Biol Med.* 2023;208:221-228.
11. Góth L, Rass P, Páy A. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. *Mol Diagn.* 2004;8(3):141-9.

GCMS Cihazında VLCFA Analizinde Preanalitik ve Analitik Evrede Deneyimler

Experiences in the Preanalytical and Analytical Phases of VLCFA Analysis Using a GCMS Instrument

 **Hacer AKGÖK**

Özel Delta Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Hacer AKGÖK; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Ankara, Türkiye; hacer@deltaanaliz.com.tr

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Akgök H. GCMS Cihazında VLCFA Analizinde Preanalitik ve Analitik Evrede Deneyimler. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.23-25

ÖZET Peroksizomal metabolizma bozukluklarının tanısında, özellikle çok uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA) analizi kritik bir öneme sahiptir. Bu grup hastalıklar, peroksizomların biyosentetik ve yıkım fonksiyonlarındaki genetik bozukluklardan kaynaklanmakta olup, X-bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD), Zellweger spektrum bozuklukları, Refsum hastalığı ve rizomelik kondrodizplazi punktata gibi klinik tabloları kapsamaktadır. Klinik bulgular ve genetik testlerin yanı sıra, plazma VLCFA düzeylerinin değerlendirilmesi hastalıkların tanısında ve ayırıcı tanıda önemli bir araç olarak kullanılmaktadır.

Bu yazıda, GC-MS cihazında VLCFA analizine yönelik laboratuvar deneyimleri aktarılmaktadır. Preanalitik süreçte örneklerin toplanması, saklanması ve taşınması aşamalarında dikkat edilmesi gereken noktalar detaylandırılmakta, örneklerin stabilitesini etkileyen faktörler üzerinde durulmaktadır. Analitik aşamada ise örneklerin ekstraksiyon, türevleme ve kromatografik koşullara hazırlanması süreçleri paylaşılmaktadır. Kullanılan kalite kontrol uygulamaları, referans materyaller ve iç standartların rolü ile elde edilen kromatogramların değerlendirilmesi, sonuçların doğruluğu ve güvenilirliğinin sağlanması açısından önem taşımaktadır.

Makale, laboratuvar tecrübelerini paylaşmak ve VLCFA analizi sırasında karşılaşılan teknik zorluklara çözümler sunmak amacıyla hazırlanmıştır. Ayrıca, hastalıkların tanısında VLCFA ölçümlerinin klinik değeri, laboratuvar süreçlerindeki optimizasyon ve kalite kontrol yöntemleri ile birlikte ele alınmıştır. Sunulan bilgiler, peroksizomal metabolizma bozukluklarının tanısında çalışan klinik laboratuvar uzmanları ve araştırmacılar için yol gösterici niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Peroksizomal hastalıklar; Refsum hastalığı; Zellweger sendromu; Adrenolökodistrofi; Gaz kromatografi-kütle spektrometrisi (GC-MS); Pristanik asit; Fitannik asit; Uzun zincirli asil-KoA dehidrojenaz.

ABSTRACT The analysis of very long-chain fatty acids (VLCFAs) plays a critical role in the diagnosis of peroxisomal metabolic disorders. These disorders result from genetic defects affecting peroxisomal biosynthetic and catabolic functions, encompassing clinical conditions such as X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD), Zellweger spectrum disorders, Refsum disease, and rhizomelic chondrodysplasia punctata. In addition to clinical findings and genetic testing, the evaluation of plasma VLCFA levels serves as an essential tool for diagnosis and differential diagnosis.

This article presents laboratory experiences in VLCFA analysis using GC-MS. The pre-analytical phase, including sample collection, storage, and transport, is discussed in detail, highlighting factors affecting sample stability. In the analytical phase, procedures for extraction, derivatization, and chromatographic preparation of samples are described. Quality control practices, the use of reference materials and internal standards, and the interpretation of chromatograms are emphasized to ensure the accuracy and reliability of results.

The article aims to share practical laboratory experiences and provide solutions for technical challenges encountered during VLCFA analysis. Furthermore, it addresses the clinical value of VLCFA measurements in the diagnosis of peroxisomal disorders, optimization of laboratory workflows, and implementation of quality control measures. The presented information is intended to guide clinical laboratory specialists and researchers involved in the diagnosis and study of peroxisomal metabolic disorders.

Keywords: Peroxisomal disorders; Refsum disease; Zellweger syndrome; Adrenoleukodystrophy; Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS); Pristanic acid; Phytanic acid; Long-chain acyl-CoA dehydrogenase

GİRİŞ

VLCFA analizi, plazma örneklerinde pristanik asit, fitanik asit, C22:0, C24:0 ve C26:0 düzeylerinin yanı sıra

C24:0/C22:0 ve C26:0/C22:0 oranlarının belirlenmesini içermektedir. Gaz kromatografi-kütle spektrometrisi (GCMS), yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü sayesinde bu ölçümler için tercih edilen yöntemdir. Kromatografi, bir

karışımındaki bileşenlerin sabit faz ve hareketli faz arasındaki farklı etkileşimleri sayesinde birbirinden ayrılmasına dayanan temel bir ayırma tekniğidir. GCMS yöntemi, bu ayırmayı moleküllerin kütle/yük oranına göre tanımlama avantajı ile birleştirir. Dolayısıyla, güvenilir sonuçlar yalnızca cihaz performansına değil, aynı zamanda numune hazırlığı ve kalite kontrol süreçlerine de bağlıdır.¹

PREANALİTİK EVRE

Analiz için EDTA'lı plazma kullanılmakta, en az 1 mL numune gerekmektedir. Yetişkinlerde 10-12 saatlik gece açlığı sonrası, bebek ve çocuklarda ise bir sonraki beslenmeden önce kan alınması önerilmektedir. Kan alımından 24 saat öncesine kadar alkol tüketilmemelidir.

Red kriterleri: yoğun hemolizli, lipemik, yetersiz miktarda ya da uygunsuz tüpe alınmış örneklerdir.

VLCFA sonucunu etkileyebilecek durumlar arasında uzun süreli açlık, tokluk kanı, uygunsuz tüp seçimi, bebeklerde beslenme düzensizlikleri ve bazı ilaçlar (antiepileptikler, antipsikotikler, lityum vb.) bulunmaktadır.¹

ANALİTİK EVRE

Numunelere iç standart eklendikten sonra asidik hidroliz, alkali hidroliz aşamalarından geçirilir. Ardından hexan ile sıvı-sıvı ekstraksiyon yapılır ve türevlendirme sonrası örnekler cihaz analizine hazır hale gelir. GC-MS'de gaz kromatografisi ile bileşenler ayrıştırılır, kütle spektrometresi ile iyon kütle/yük oranlarına göre tanımla-

nır. Bir numunenin analiz süresi yaklaşık 30 dakika olup değerlendirme yarı kantitatifdir.²

Sonuçların doğruluğu için ERNDIM dış kalite kontrol materyalleri ve laboratuvar içi düşük-yüksek değerli kontroller kullanılmaktadır. Ayrıca hasta havuzlarından oluşturulmuş numuneler ve şahit hasta numuneleri de kontrol sürecine dahil edilmektedir.

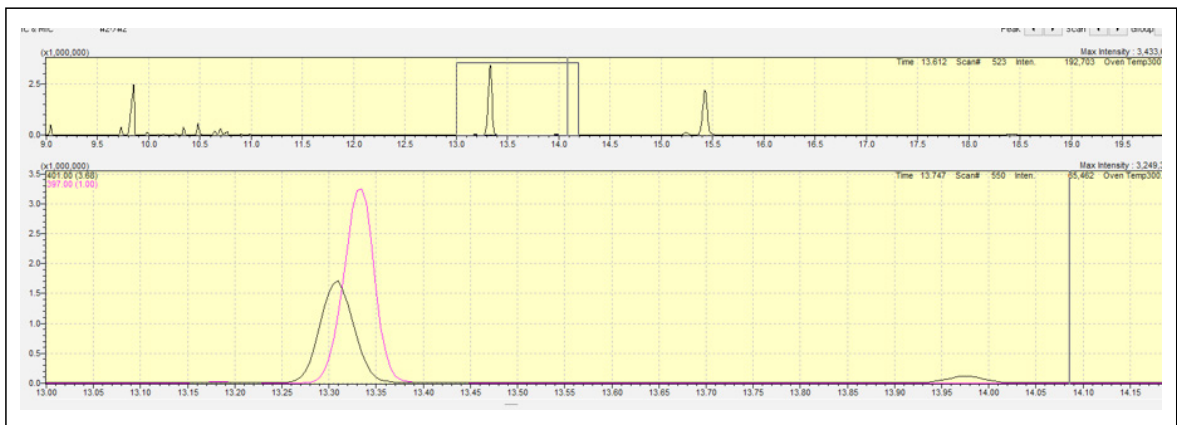
Şüpheli sonuçlarda enjeksiyon tekrarı yapılmakta, kromatogram düzgün elde edilmediyse numune tekrar enjeksiyona alınmaktadır. Cihaz tekrarlanabilirliği kontrol edildikten sonra piklerin dakika tayini yapılır. Sonuçlar sisteme aktarıldıktan sonra uzman hekim onayına sunulur.

KROMATOGRAM ÖRNEKLERİ

VLCFA analizinde kromatogramların değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Piklerin ayırt edilebilir, simetrik ve doğru dakikalarda çıkması güvenilir sonuçların ön koşuludur.

SONUÇ VE TARTIŞMA

VLCFA analizinde preanalitik ve analitik evrelerin her aşaması, klinik tanının doğruluğunu doğrudan etkilemektedir. Numune toplama koşullarına uyum, uygun hazırlama adımları ve kalite kontrol uygulamaları güvenilir sonuçlar elde edilmesinde kritik rol oynamaktadır. Laboratuvar deneyimleri, bu süreçlerin titizlikle yönetilmesinin peroksizomal hastalıkların tanısına önemli katkılar sunduğunu göstermektedir.²



Şekil 1. VLCFA analizine ait örnek bir GC-MS kromatogramı.

KAYNAKLAR

1. Ratios for Very-Long-Chain Fatty Acids in Plasma of Subjects with Peroxisomal Disorders, as Determined by HPLC and Validated by Gas Chromatography-Mass Spectrometry Nlcho4as A. Hall, Geoffrey W. Lynes, and N. Magnus Hjelm [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(20\)34704-0/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(20)34704-0/fulltext)
2. Analysis of very long-chain fatty acids using electrospray ionization mass spectrometry Fredoen Valianpour, Jacqueline J.M. Selhorst, Lia E.M. van Lint, Albert H. van Gennip, Ronald J.A. Wanders, and Stephan Kemp <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12855224/>

Peroksizomal Hastalıklarda Sistemik Bulgular, Dismorfoloji ve Genotip-Fenotip İlişkisi

Systemic Findings, Dysmorphology and Genotype-Phenotype Correlation in Peroxisomal Diseases

 Beyhan TÜYSÜZ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik AD, İstanbul, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Beyhan TÜYSÜZ; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik AD, İstanbul, Türkiye; beyhan@istanbul.edu.tr

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Tüysüz B. Peroksizomal Hastalıklarda Sistemik Bulgular, Dismorfoloji ve Genotip-Fenotip İlişkisi. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.26-32

ÖZET Peroksizomal bozukluklar, genellikle bir veya daha fazla peroksizomal işlevdeki bozulmanın neden olduğu, tek gen kalıtmıli hastalıklardır. Peroksizomların azlığı veya yetersizliğinin yol açtığı biyogenez bozuklukları ve tek bir peroksizomal enzim eksikliği sonucu ortaya çıkan peroksizom fonksiyon bozuklukları olmak üzere iki ana kategoride sınıflandırılırlar. Zellweger spektrum bozuklukları ve X'e bağlı adrenolökodistrofi bu iki kategorideki en sık görülen hastalıklardır. Her iki grupta yer alan hastalıklarda klinik bulgular, başlangıç yaşı, şiddeti, dismorfik bulgular, iskelet tutulumu ve nörolojik semptomlar açısından çeşitlilik gösterir. Peroksizomal bozuklukların çoğu yenidoğan, bebeklik ve çocukluk dönemlerinde ortaya çıkar. Örtüşen fenotipler, karmaşık biyokimyasal testler ve klinik ve genetik heterojenlik nedeniyle peroksizomal bozuklukların teşhisinde bazı zorluklar vardır. Daha hafif ve atipik fenotiplerin teşhisi ise daha da karmaşıktır. Bu derlemenin amacı peroksizomal bozukluklardaki dismorfik bulguları, sistemik tutulumu ve fenotip-genotip ilişkilerini ayrıntılı olarak inceleyerek, hastalıkların hem klinik ve genetik tanısında, hem de diğer hastalıklardan ayırıcı tanısını kolaylaştıracak bilgiler sunmaktır.

Anahtar kelimeler: Peroksizom biyogenezi; peroksizomal hastalıklar; zellweger spektrum bozuklukları; PEX genleri, kondrodizplazya punktata

ABSTRACT Peroxisomal disorders are monogenic disorders caused by disruptions in one or more peroxisomal functions. They are classified into two main categories: biogenesis disorders, resulting from peroxisome deficiency, and peroxisomal dysfunction disorders, caused by deficiency of a single peroxisomal enzyme. Zellweger spectrum disorders and X-linked adrenoleukodystrophy are the most common diseases in these two categories. Clinical findings in these groups vary in age of onset, severity, dysmorphic features, skeletal involvement, and neurological symptoms. Most peroxisomal disorders present diagnostic challenges due to overlapping phenotypes, complex biochemical tests, and clinical and genetic heterogeneity. Diagnosing milder and atypical phenotypes is even more complex. This review aims to provide information to facilitate both clinical and genetic diagnosis of these diseases, as well as their differential diagnosis from other conditions, by examining dysmorphic features, systemic involvement, and phenotype-genotype relationships in detail in peroxisomal disorders.

Keywords: Peroxisome biogenesis; peroxisomal disorders; zellweger spectrum disorders, PEX genes, chondrodysplasia punctata

Peroksizomlar, bir dizi benzersiz metabolik işlevi katalize ederek insan fizyolojisinde merkezi bir rol oynayan hücre içi organellerdir; Peroksizomal proteinler tarafından katalize edilen ve yaşam için vazgeçilmez olan 50'den fazla farklı enzimatik aktivite içerir. Ana görevleri, çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonu, plasmalogen biyosentezi, fitanik asit alfa oksidasyonu ve safra asidi ve kolesterol sentezidir. Peroksizomal bozukluklar, peroksizomların biyogenezinde veya fonksiyonlarından birinde bozulma nedeniyle oluşan heterojen bir grup doğuştan metabolizma bozukluğudur. Zihinsel yetersizlik, ciddi hipotoni, serebellar ataksi ve periferik nöropati gibi

nörolojik bulgular başta olmak üzere, dismorfik yüz, iskelet displazisi, karaciğer tutulumu, görme ve işitme kusurları ile karakterize mendelyen hastalıklardır. En yaygın peroksizomal bozukluk olan X'e bağlı adrenolökodistrofi hariç, hepsi otozomal resesif kalıtmılidir. Yaklaşık 10.000 canlı doğumda 1 ila 5 arasında görülürler. Biyokimyasal bulgular, çok uzun zincirli yağ asitlerinin artışı (yüksek C26:0 ve C26:0/C22:0 oranı ve düşük C24:0 ve C22:0 düzeyi), eritrosit plasmalogen azalışı, düşük kolesterol ve yüksek fitanik asit düzeyini kapsar.¹⁻⁵ Lökensefalopati ve gelişimsel anomaliler, beynin magnetik rezonans görünümünde rastlanan karakteristik bulgudur.⁶

Peroksizomal hastalıklar, peroksizomların azlığı veya yetersizliğinin yol açtığı **biyogenez bozuklukları** ve tek bir peroksizomal enzim eksikliği sonucu ortaya çıkan **peroksizom fonksiyon bozuklukları** olmak üzere iki ana kategoride sınıflandırılırlar.⁴

Bu makalede peroksizomal bozukluklarda sistemik bulgular, dismorfoloji ve genotip-fenotip ilişkisi bu iki ana grup altında incelenecektir (Tablo 1).

PEROKSİZOM BİYOGENEZ BOZUKLUKLARI

Bu grupta Zellweger spektrum bozuklukları ve Rizomelik kondrodizplazya (RCDP) tip 1 ve 5, ve çok nadir görülen *DLP1*, *PEX11beta*, *FIS1* ve *GDAP1* eksiklikleri yer alır. En sık görülen peroksizom biyogenez bozuklukları, Zellweger sendromu (ZS), neonatal adrenolökodistrofi ve infantil Refsum hastalığını kapsayan Zellweger spektrum bozukluklarıdır.^{3,4,7-9}

Zellweger Spektrum Bozuklukları

Zellweger spektrum bozuklukları belirli bir fenotipten

bağımsız olarak, normal peroksisom oluşumu ve işlevlerinden sorumlu, PEX genlerinden birinde kusur olan ve şiddetliden-orta- hafife kadar değişen bir fenotipik yelpazedeki hastaları kapsar.⁷⁻¹¹ En sık mutasyon saptananlar *PEX1* (%60.5), *PEX6* (%14.5), *PEX12* (%7.6) ve *PEX26* (%4.2)'dir (Tablo 2). Peroksizom fonksiyonlarında genel bir kayıp vardır. Biyokimyasal ve moleküler temelleri tam olarak belirlenmeden önce geçmişte, ayrı fenotipler olarak tanımlanmış Zellweger sendromu (ağır), yenidoğan'ın adrenolökodistrofisi/ infantil refsum hastalığı (orta) ve Heimler sendromu (hafif), bu spektrum içinde yer almaktadır. Bu üç bozukluğun sıklığı 1/50.000 olarak bildirilmiştir.⁷ Peroksizomal fonksiyondan sorumlu peroksin proteinlerini kodlayan PEX gen ailesindeki patojenik varyantlar normal peroksizomal fonksiyonu bozarak çok uzun zincirli yağ asitlerinin α ve β oksidasyonunu ve safra asitlerinin sentezini bozar ve bunun sonucunda toksik safra asidi ara ürünlerinin seviyelerinde artışa ve çoklu sistem organ hasarına neden olur. Klinik fenotipin şiddet spektrumu değişkendir; bazı hastalar yaşamın ilk yılında ölürken, diğerleri yetişkinliğe kadar yaşar. Yetiş-

Tablo 1. Peroksizomal bozuklukların sınıflandırılması.⁴

Biyogenez Bozuklukları	Fonksiyon Bozuklukları	
	Hastalık Adı	Etkilenmiş Yolak
Zellweger spektrum bozuklukları	X'e bağlı adrenolökodistrofi	
Rizomelik kondrodizplazya tip 1 (PEX7 mutasyonu)	D-bifonksiyonal protein eksikliği	
DLP1 eksikliği	Açıl-CoA oksidaz 1 (Aco-X1) eksikliği	Beta oksidasyon
PEX11beta eksikliği	2 metil açıl koenzim A eksikliği	
FIS1 eksikliği	Sterol taşıyıcı protein X eksikliği	
GDAP1 eksikliği	ACBD5 eksikliği	
	Açıl-CoA oksidaz 2 (Aco-X2) eksikliği	
	PMP70 eksikliği	Safra asit metabolizması
	Safra asid-koenzim A eksikliği	
	Rizomelik kondrodizplazya tip 2 (PEX7 mutasyonu)	
	Rizomelik kondrodizplazya tip 3 (PEX7 mutasyonu)	Plazmalojen biyosentezi
	Rizomelik kondrodizplazya tip 4 (PEX7 mutasyonu)	
	Refsum hastalığı	Alfa oksidasyon
	Hiperoksaluri tip 1	
	Glikolat oksidasyon eksikliği	Glikozilat metabolizması
	Akatalasemi	H ₂ O ₂ metabolizması

Tablo 2. Zellweger spektrum bozukluklarından sorumlu genler, sıklıkları ve yol açtığı fenotipleri.¹¹

Gen	Sıklık	Fenotipler
<i>PEX1</i>	%60.5	Zellweger sendromu (1A); Yenidoğan adrenolökodistrofisi (1B)/ İnfantil Refsum sendromu 1B; Heimler sendromu-1
<i>PEX6</i>	%14.5	Zellweger sendromu (4A); Yenidoğan adrenolökodistrofisi (4B)/ İnfantil Refsum sendromu 4B; Heimler sendromu-2
<i>PEX12</i>	%7.6	Zellweger sendromu (3A); Peroksizom biyosentez bozukluğu 3B
<i>PEX26</i>	%4.2	Zellweger sendromu (7A); Peroksizom biyosentez bozukluğu 7B
<i>PEX10</i>	%3.4	Zellweger sendromu (6A); Peroksizom biyosentez bozukluğu 6B
<i>PEX2</i>	%3.1	Zellweger sendromu (5A); Peroksizom biyosentez bozukluğu 5B
<i>PEX5</i>	%2.0	Zellweger send (2A); Peroksizom biyosentez bozukluğu 2B; Rizomelik kondrodizplazya tip5
<i>PEX13</i>	%1.5	Zellweger sendromu (11A); Peroksizom biyosentez bozukluğu 11B
<i>PEX16</i>	%1.1	Zellweger sendromu (8A); Peroksizom biyosentez bozukluğu 8B
<i>PEX3</i>	%0.7	Zellweger sendromu (10A); Peroksizom biyosentez bozukluğu 10B
<i>PEX19</i>	%0.6	Zellweger sendromu (12A); Peroksizom biyosentez bozukluğu 12B
<i>PEX14</i>	%0.5	Zellweger sendromu (13A)
<i>PEX11B</i>	%0.1	Peroksizom biyosentez bozukluğu 14B
<i>PEX7</i>		Peroksizom biyosentez bozukluğu (9B); Klasik adult Refsum hastalığı; Rizomelik kondrodizplazya punktata tip 1

kinlerde Zellweger spektrum bozuklukları tanısı nadiren konur, ancak istisnalar bildirilmiştir; genellikle duysal eksiklikleri olan ancak normal nörolojik gelişimi olan bireylerdir.⁷⁻¹⁰

Zellweger Sendromu (Klasik, Ciddi Tip)

On-üç *PEX* genindeki mutasyonu sonucu ortaya çıkan en ağır klinik tablodur (Tablo 2). Olguların %90'ından fazlasında *PEX1*, *PEX6*, *PEX10*, *PEX12* ve *PEX26*'da mutasyonlar vardır. Sıklığı 1-4/100.000'dir.¹¹

Klinik bulgular, çok ağır hipotoni, Down sendromuna çok benzer dismorfik yüz, beslenme zorluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hiperbilirubinemi ve böbrek kistleri ile karakterizedir. Dismorfik kraniofasial bulgular makrosefali, düz alın, çok geniş fontanel, düz oksiput, yuvarlak ve düz yüz, çekik gözler, hipertelorizm, epikantal katlantı, Brushfield lekeleri, posterior yerleşimli kulaklar ve anormal helix yapısı, öne bakan burun delikleri ve mikrognatiyi kapsar. Ekstremitelerde cubitus valgus, metatarsus adduktus, transver palmar çığı, elde ulnat deviasyon, talipes ekünovarus ve rocker-bottom ayak deformiteleri gözlenir. Karaciğerde hepatomegali, hepatosteatoz, portal fibroz, ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilir. Böbrekte hiperoksalüri, böbrek taşı, renal kistler

ve renal yetmezlik bulguları ortaya çıkabilir. Konjenital kalp defektlerinden ASD, VSD, PDA gözlemlenebilir. Katarakt, kornea bulanıklığı ve konvülsiyon sık rastlanan bulgulardır. Diz grafisinde eklem çevresinde noktavi kalsifikasyonlar görülür. Yükselmiş çok uzun zincirli yağ asitleri, azalmış plasmalogen düzeyi, fitanik ve pipekolik asit düzeylerinde yükselme ve albuminüri mevcuttur.^{7,10-12}

Yenidoğanın Adrenolökodistrofisi (ALD)/İnfantil Refsum Hastalığı

Yenidoğan döneminde ilk olarak bozuk bir işitme taraması nedeniyle dikkat çekebilirler, ilerleyici işitme kaybı ve/veya görme bozukluğu gelişir. Karaciğer disfonksiyonu K vitaminine yanıt veren bir koagülopatiyeye yol açabilir. Zamanla adrenal yetmezlik riski altındadırlar. Bazılarının zekası normaldir. Çoğu yürümeyi ve konuşmayı öğrenir. Hipotoni ve gelişimsel gecikmeler tipik olsa da zeka normal olabilir. Böbrekte oksalat taşları ve bazılarında osteopeni gözlenir. Hemen hemen hepsinde ise ikincil dişlerde ameleogenezis imperfekta vardır.^{7-11,13}

Yenidoğan ALD/İnfantil refsum hastalığı spektrumu içindeki hastalarda ilerleyici peroksizom disfonksiyonuna bağlı olarak başlangıç zamanı ve şiddeti değişken duysal kayıplar (retina distrofisi ve sensörinöral işitme kaybı),

nörolojik tutulum (ataksi, polinöropati ve lökodistrofi) ve adrenal yetmezlik daha fazla Refsum hastalığı ile ilişkilidir. Hafif dismorfik yüz ve karaciğer disfonksiyonu ise yenidoğan ALD'si ile ilişkilidir.^{7-11,13}

Heimler Fenotipi 1 ve 2

Zellweger spektrum bozukluklarının biyokimyasal profilini göstermemekle birlikte *PEX1* ve *PEX6* mutasyonları ile ortaya çıktığı için yazarlar bunları bu spektrum sürekliliğinin bir parçası olarak kabul etmektedir.^{14,15}

Zellweger Spektrumun Bozukluklarında Hastalığın Başlangıç Yaşına Göre Klinik Bulguların Dağılımı ve Ortalama Yaşam Süresi

Hastalığın başlangıç yaşına göre klinik bulguların dağılımı aşağıdaki sıralanmıştır:^{2,3,6,8}

- **Yenidoğan-bebeklik dönemi:** Hipotoni, beslenme zorluğu, atipik yüz, epilepsi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, kuagülopati, böbrek kisti, kondrodisplazya punktata, pes ekinovarus, kamptodaktili ve gelişim basamaklarında ciddi gerilik.
- **Çocukluk dönemi:** Retinopati, sensörinöral sağırılık, K vitaminine yanıt veren koagülopati semptomlarını içerebilen hepatik disfonksiyon, gelişimsel gecikme, büyüme geriliği, dismorfik belirtiler, adrenal yetmezlik ve dişeti anomalileri.
- **Adölesan-erişkin dönemi:** Serebellar ataksi, periferik nöropati, sensörinöral sağırılık, retinopati, adrenal yetersizlik, hiperkalsüri.

Klasik Zellweger sendromlu hastalarda klinik bulgular ne kadar belirli ise, yenidoğan ALD/infantil refsum hastalığı ve Heimler fenotipinde o kadar belirsizdir. Orta-hafif tip yenidoğan ALD'si, Refsum hastalığı ve Heimler sendromunda gelişimsel gecikme, kraniyofasiyal dismorfik özellikler, görme bozukluğu, sensörinöral işitme kaybı, karaciğer hastalığı ve adrenal yetmezliğin çeşitli kombinasyonları bulunur, hastalığın ilerlemesi genellikle yavaştır ve bazı vakalarda uzun süreli stabilite dönemleri görülebilir. Semptomların derecesi ve ortaya çıkma zamanı, tanıda gecikmelere neden olabilir.¹⁶ Zellweger sendromunun dışlandığı 31 Zellweger spektrum bozukluğu olan hastaların incelendiği bir çalışmada hastalarda hafif yüz dismorfik özelliklerinden yüksek alın 18/31, epikantal kıvrımlar 7/31, anormal ve yapışık kulak 20/31 oranında bulunmuş, 10/31 hastada hiperoksalüri ve 4/31'ünde böbrek taşı saptanmıştır. Ayrıca retinopati, sensörinöral işitme bozukluğu, karaciğer tutulumu, birçok hastada doğum sonrası büyüme geriliği vardı ve motor beceriler destekle-

oturmaktan normal yürüyüşe, konuşma gelişimi sözel olmayan ifadeden dilbilgisi kurallarına uygun konuşmaya kadar değişmekte idi.¹⁷

Zellweger sendromlu bebekler gelişimsel ilerleme kaydedemezler ve yaşamın ilk yılında kaybedilirler. Ölüm, genellikle ilerleyici apne veya enfeksiyondan kaynaklanan solunum yetmezliğine ikincildir. Yenidoğan ALD- İnfantil refsum hastalığında ilk birinci yılı atlatan ve ilerlemeyen bir seyir izleyen çocukların okul çağına ulaşma olasılığı %77'dir.¹² Ortalama yaşam süresi Zellweger sendromunda 1 yaş, yenidoğan ALD'de 10 yaş, infantil Refsum ve Heimler sendromunda erişkin yaştır.¹¹

Zellweger Spektrum Bozukluklarında Genotip Fenotip İlişkisi

Klinik fenotip genlerle ilişkili değil varyant patojenitesi ile ilişkilidir. *PEX1*'deki protein aktivitesine tamamen yok eden fonksiyon kaybı varyantları (örneğin, büyük delesyon, nonsense kırılma bölgesi ve çerçeve kayması varyantları) ciddi Zellweger sendromu kliniği gösterir, buna karşılık, missense varyantlar daha hafif klinik gösterir; ancak, tüm missense varyantların aynı düzeyde kalıntı aktiviteye neden olmaz. *PEX1*'deki biallelik c.2097-2098insT (p.Ile700TyrfsTer42) varyantı şiddetli bir fenotip ile ilişkili en sık görülen varyanttır. *PEX1* 'deki biallelik c.2528G>A (p.Gly843Asp) missense varyantı ise sık görülen ve bugüne kadar genellikle hafif bir Zellweger spektrum fenotipi ve bazen de orta düzey bir fenotip ile ilişkilendirilmiştir.¹⁷

PEX2'da nonsense ve frameshift varyantlar 3-50 yaş arasında görülen serebellar ataksi, *PEX3* mutasyonları 9 yaş civarında görülen modere-hafif fenotiple *PEX10*'da missense varyantları hafif MR ve ataksi ile ilişkilidir. *PEX12*'deki (c.1047_1049del) varyantı yenidoğanın ALD, *PEX26*'daki exon 4 delesyonu ise infantil refsum fenotipi ile ilişkilidir. *PEX7* ve *PEX11B* varyantları klasik Zellweger sendromuna yol açmaz; *PEX7* varyantları RCDP tip 1 yanı sıra 7-24 yaş arasında görülen bazı hastalarda işitme kaybı, katarakt ve 5.ci metakarp kısalığı olan klasik Refsum hastalığına, *PEX11B*'dekiler ise geç çocukluk ve adult dönemde ortaya çıkabilen hafif zihinsel engellilik, katarakt, işitme kaybı ve tekrarlayan migren benzeri ataklar bulgularına yol açar.^{11,17-19}

Rizomelik Kondrodisplazya Punktata Tip 1

Bir peroksisom biyogenez bozukluğu olan rizomelik kondrodisplazi punktata tip 1 (RCDP1), *PEX7*'deki biallelik mutasyon nedeniyle ortaya çıkar; klasik (şiddetli) ve klasik olmayan (hafif) olmak üzere iki farklı formda gö-

rülür. Klasik (şiddetli) RCDP1, humerusun ciddi kısalığı (rizomeli), epifiz ve metafizde noktasal kalsifikasyonlar, zihinsel gerilik ve genellikle doğumda veya yaşamın ilk birkaç ayında ortaya çıkan kataraktlarla karakterizedir. Klasik olmayan (hafif) RCDP1'de klinik özellikler, konjenital veya çocukluk çağı kataraktları, değişken rizomeli ve klasik RCDP1'e göre daha hafif zihinsel engellilik ve büyüme kısıtlamasını kapsar. Sıklığı 1/100.000'dir. Biyokimyasal testlerde normal çok uzun zincirli yağ asitleri, plasmalogen ve açiltransferaz eksikliği, yükselmiş plazma fitanik asit saptanır.^{20,21}

Klasik (Ciddi) RCDP1

Kraniyofasiyal özellikler kısa boyun, geniş fontanel, frontal bossing, yuvarlak ve yassı yüz, hipertelorizm, epikantus, konkav ve kısa burun köprüsü, çekik gözler, **kısa burun**, öne bakan burun delikleri, uzun filtrum, ince dudaklar, dolgun yanaklar, mikrognati ve **büyük ve düşük kulaklar**'dan ibarettir. **Epifiz ve metafizde noktasal kalsifikasyonlar** çocuk büyüdükçe azalır, epifizlerin kapanmasıyla kaybolur. **Sistemik bulgular:** Ciddi büyüme ve zihinsel gerilik vardır. DQ 30'un altındadır. Gülümseme ve sesleri tanıma gibi erken gelişim becerileri RCDP1'li çocukların çoğu tarafından gecikmiş yaşlarda kazanılır. Yaklaşık altıncı ayda katarakt, 2.5 yaşında başlayan myoklonik tipte nöbetler görülür. Septum defektleri, Fallot tetralojisi ve periferik pulmoner stenoz gibi doğuştan kalp hastalığı bulunur.^{20,23}

Yaşam beklentisi kısadır; Çocukların çoğu yaşamın ilk on yılına kadar yaşar, bir kısmı yenidoğan döneminde ölür. Bir çalışmada bir aydan büyük, 35 etkilenen çocuğun %90'ı bir yaşına, %55'i beş yaşına ve yaklaşık %20'si 12 yaşına kadar hayatta kaldığı bildirilmiştir.²³ RCDP1'li 66 birey üzerinde yapılan ayrı bir incelemede, %80'i beş yaşına, %45'i 12 yaşına ve %35'i yetişkinliğe kadar hayatta kalmıştır.²⁴

Klasik Olmayan (Hafif) RCDP1

Değişken rizomeli veya rizomeli yokluğu, hafif büyüme ve gelişme geriliği, hafif epifizyel kalsifikasyon, doğuştan veya çocuklukta katarakt, erken çocukluk döneminde eklem kontraktürleri ve hafif gelişimsel gecikme tipiktir. Genellikle okul çağına hafif RCDP1 ile tanımlanan davranış bozuklukları olan dikkat eksikliği, hiperaktivite ve otizm spektrum bozukluğu vardır. Genel yaşam beklentisi, yetişkinliğe kadar hayatta kalma oranı önemli ölçüde uzundur; yakın zamanda yapılan bir çalışmada, etkilenen 12 kişiden 11'i yetişkinliğe kadar hayatta kalmıştır.²⁵

Genotip-Fenotip İlişkisi

Bugüne kadar incelenen *PEX7*'de p.Leu292Ter patojenik varyantı için homozigot olan tüm bireylerde klasik ağır RCDP1 bulguları saptanmıştır. 60 hastalık klasik ciddi RCDP1 fenotipindeki seride p.Leu292Ter varyantı %50, IVS9+1G>C ise %13 oranında olduğu bildirilmiştir.²¹

Bir ailede, *PEX7*'de p.ser25phe varyantı olan iki kardeşte konjenital katarakt; kardeşlerden birinde ASD, zihinsel engellilik ve epilepsi, diğerinde ise sadece dikkat eksikliği ve normal zeka vardı. Bir başka ailede iki kardeşte ise *PEX7*'de c.225C>G varyantı ve ASD, zihinsel engellilik, epilepsi ve katarakt gözlenmişti.²¹ *PEX7* de c.-45C>T varyantına sahip bir bireyde ise çocuklukta gelişimsel gecikme vardı.²⁶

Rizomelik Kondrodisplazya Punktata Tip 5

RCDP5 ise peroksizom biyogenezinde rol alan *PEX5* gen mutasyonu nedeniyle ortaya çıkar (Tablo 2). Baroy ve ark., 2015 yılında katarakt, dismorfik yüz, ciddi kısa boy, spastisite ve ciddi zihinsel gerilik olan ve akraba evliliği olan ebeveynlerden doğan 3 pakistanlı kardeş ve akraba olmayan bir pakistanlı hastada biallelik *PEX5* gen mutasyonu tanımlanmış, RCDP5 olarak adlandırmışlardır.²⁷ Bu hastaların dismorfik yüz bulguları geniş burun köprüsü, epikantus, hipertelorizm, yay şeklinde kaşlar, yüksek kemerli damak, displastik dış kulaklar ve mikrognati ibaretti. İskelet bulguları ise sınırda kısa humerus, ellerde kuğu boynu deformitesi, pes equinus deformitesi, çoklu eklem kontraktürleri (dirsek, kalça ve diz), torasik kifoz ve skoliyoz kapsıyordu. Grafilerinde kalça eklemi etrafında noktasal kalsifikasyonlar görülmüştü. Geç başlayan epilepsi ve etkilenen 3 kardeşte yapılan klinik ve nörofizyolojik çalışmalar, RCDP hastalarında bildirilmemiş ancak yetişkin refsum hastalığının önemli bir belirtisi olan demiyelinizasyon periferik nöropatisi olduğunu göstermişti. Hastaların doku plazmalojen ve fitanik asit seviyelerinde hafif bir düşüş görülmüştü.

PEROKSİZOM FONKSİYON BOZUKLUKLARI (TEKLİ PEROKSİZOMAL ENZİM DEFEKTLERİ)

Altı yolakta görevli enzimler 16 farklı fenotipten sorumludur:^{4,28}

1. Beta oksidasyon yolağında görevli enzimlerdeki eksiklikler X'e bağlı adrenolökodistrofi, D-bifonksiyonal protein eksikliği, Açıl-CoA oksidaz 1 (Aco-X1) eksikliği, 2 metil açil koenzim A eksikliği, Sterol taşıyıcı protein X eksikliği ve ACBD5 eksikliği hastalıklarına yol açar.

2. Safra asid yolağında görevli enzimlerdeki defektler Açı-CoA oksidaz 2 (Aco-X2) eksikliği, PMP70 eksikliği ve safra asid-koenzim A eksikliğinden sorumludur.
3. Plazmalogen biyosentezinde görevli enzim eksiklikleri RCDP2-4 fenotiplerine neden olur.
4. Alfa oksidasyonda görevli enzim Refsum hastalığından sorumludur.
5. Gliokzilat metabolizmasında görevli iki enzim eksikliği Hiperoksalüri tip 1 ve Glikolat oksidasyon eksikliğine neden olur.
6. H₂O₂ metabolizmasında görevli bir enzim ise Akatalasemi'ye yol açar.

Bu grup hastalıktan nispeten sık görülen X'e bağlı adrenolökodistrofi ve RCDP tip 2-5'e ait klinik bulgular ve genotip-fenotip ilişkisi aşağıda özetlenmiştir.

Beta Oksidasyon Yolağı: X'e Bağlı Adrenolökodistrofi

X kromozomu üzerindeki *ABCD1* geninin fonksiyon kaybı ile ortaya çıkar. Sıklığı 17.000'de 1'dir. Hastalar doğumda normaldir, geç çocukluk döneminde davranış değişiklikleri ve bilişsel eksiklikler başlar, hastalık ilerledikçe görme bozukluğu, motor fonksiyon bozukluğu ve epileptik nöbetleri kapsayan nörolojik bozukluklar gelişir. Semptomların başlamasından sonraki 2-3 yıl içinde tam bakıma ihtiyaç duyarlar. Kranial MR lezyonları genellikle semptomlar belirginleşmeden uzun süre önce gelişir; patognomonik birleşik beyaz cevher lezyonları görülür. Adrenal yetmezliğin %80 oranındadır, genellikle çocukluk çağındaki ilk klinik belirti olduğu bilinmektedir. Kanda çok uzun zincirli yağ asitleri artmıştır.^{29,30}

Genotip-Fenotip Korelasyonu

Probandların yaklaşık %95'i bir ebeveynden *ABCD1* patojenik varyantını kalıtılır; X-ALD'li bireylerin en az %4'ünde *de novo* patojenik varyant vardır. Taşıyıcı olan kadınlar nörolojik belirtiler geliştirebilir. X-ALD fenotipi ve VLCFA plazma konsantrasyonu ile *ABCD1* patojenik varyant tipinin ilişkisi yoktur; aynı patojenik varyant benzer fenotip yapabildiği gibi aynı fenotip hem gen ürününün tam yokluğuna neden olan büyük delesyonlar, hem de missense patojenik varyantlarla gözlemlenebilir.³¹

Plazmalogen Biyosentezinde Görevli Enzim Eksiklikleri

Rizomelik kondrodisplazia punktata tip 2, tip 3 ve tip 4 sırasıyla plazmalogen biyosentezinde yer alan enzimleri

kodlayan *GNPAT* (gliseronfosfat O-asiltransferaz), *AGPS* (alkilgliseronfosfat sentaz) ve *FAR1* (Açı koenzim A redüktaz) deki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu üç gen bozukluğu olan çok az sayıda hasta bildirilmiştir, bildirilen hastaların biyokimyasal analizde çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyi normal, plazmalogen düşüktü.³²⁻³⁴

Rizomelik Kondrodisplazia Punktata 2

RCDP tip 2 hastalarında gelişim ve konuşma geriliği, serebral atrofi, hipotonisite, geniş alın, burun kökü basıklığı, öne bakan burun delikleri ve hipertelorizm gibi spesifik olmayan dismorfik yüz, epifizlerde hafif punktata kalsifikasyon saptanır, hafif rizomelik kısalık ve katarakt tipik bulgulardır. Bildirilen tüm hastalarda *GNPAT* (gliseronfosfat O-asiltransferaz) geninde c.632G>A mutasyonu vardı.³²

Rizomelik Kondrodisplazia Punktata 3

Türkiyeden tanımlanan ve *AGPS*'de biallelik mutasyon olan iki ailedeki hastalarda RCDP1 benzer yüz ve rizomelik kısa boy, karakteristik noktalı epifiz kalsifikasyonları, konjenital katarakt, zihinsel engellilik, nöbetler, dirsek, el ve dizlerde fleksiyon kontraktürleri ve ayaklarda plantar fleksiyon kontraktürleri bildirilmişti, bu hastaların plazmalogen düzeyleri düşüktü.^{32,33}

Rizomelik Kondrodisplazia Punktata 4:

FAR1, plazmalogen biyosentezinde kullanılan yağ alkollerini üreten yağ asil-CoA redüktaz 1'i kodlar. *FAR1*'deki mutasyonların yakın zamanda peroksizomal yağ asil-CoA redüktaz 1 bozukluğunun olduğu RCDP4 neden olur. Ciddi zihinsel engellilik, mikrosefali, katarakt, epilepsi, spastisite ve büyüme geriliği olan ancak rizomeli ve kondrodisplazia punktata olmayan iki farklı aileden hastalar bildirilmiştir.³⁴

SONUÇ

Peroksizomal hastalıklarda diğer organel bozuklukları olan lizozomal ve mitokondriyal hastalıklar gibi multisistemik bulgular vardır. Hipotoni, katarakt, rizomelik kısalık ve eklem çevresindeki noktavi kalsifikasyonlar eşlik eden can alıcı bulgulardır. Klinik bulgular çok heterojendir, yaşa göre değişir, lizozomal hastalıklar gibi fenotip farklı yaşlarda ortaya çıkabilir. Dismorfik yüz bulguları Zellweger sendromunda Down sendromuna benzerdir. RCDP grubunda ise birbirine benzer şekilde yuvarlak ve basık yüz, çekik gözler, öne bakan burun delikleri ve dolgun yanaklar şeklindedir. Genotip-fenotip ilişkisi zayıftır.

KAYNAKLAR

- Wanders RJ. Metabolic and molecular basis of peroxisomal disorders: a review. *Am J Med Genet A* 2004;126A(4): 355-75. doi: 10.1002/ajmg.a.20661.
- Braverman NE, D'Agostino MD, Maclean GE. Peroxisome biogenesis disorders: Biological, clinical and pathophysiological perspectives. *Dev Disabil Res Rev*. 2013;17(3):187-96. doi: 10.1002/ddr.1113.
- Wanders RJA, Klouwer FCC, Ferdinandusse S, Engelen M, Poll-The PT. Clinical and laboratory diagnosis of peroxisomal disorders. *Methods Mol Biol* 2017;1595:329-342. doi: 10.1007/978-1-4939-6937-1_30
- Wanders RJA. Peroxisomal disorders: Improved laboratory diagnosis, new defects and the complicated route to treatment. *Mol Cell Probes* 2018;40:60-69. doi: 10.1016/j.mcp.2018.02.001.
- Wanders RJA, Baes M, Ribeiro D, Ferdinandusse S, Waterham HR. The physiological functions of human peroxisomes. *Physiol Rev* 2023;103: 957–1024. doi:10.1152/physrev.00051.2021
- Poll-The BT, Gärtner J. Clinical diagnosis, biochemical findings and MRI spectrum of peroxisomal disorders. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1421–1429.
- Klouwer FCC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJA, Engelen M, Poll-The PT. Zellweger spectrum disorders: Clinical overview and management approach. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:151. doi:10.1186/s13023-015-0368-9
- Cheillan D. Zellweger Syndrome Disorders: From severe neonatal disease to atypical adult presentation. *Adv Exp Med Biol* 2020;1299:71-80. doi: 10.1007/978-3-030-60204-8_6.
- Enns GM, Ammous Z, Himes RW, Nogueira J, Palle S, Sullivan M, Ramirez C. Diagnostic challenges and disease management in patients with a mild Zellweger spectrum disorder phenotype. *Mol Genet Metab* 2021;134:217–222
- Braverman NE, Gerald V, Raymond GV, William B, Rizzo WB et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab* 2016;117(3): 313–321. doi:10.1016/j.ymgme.2015.12.009.
- Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, et al. Zellweger Spectrum Disorder. 2003 Dec 12 [Updated 2020 Oct 29]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
- Alayoubi AM, Ijaz A, Wali A, Hashmi JA, Alharbi A, Basit S. Zellweger syndrome; identification of mutations in PEX19 and PEX26 gene in Saudi families. *Ann Med*. 2025;57(1):2447400. doi: 10.1080/07853890.2024.2447400.
- Kumar R, Hodis B, De Jesus O. Refsum Disease. 2024. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- Klouwer FCC, Meester-Delver A, Vaz FM, Waterham HR, Hennekam RCM, Poll-The BT. Development and validation of a severity scoring system for Zellweger spectrum disorders. *Clin Genet* 2018;93: 613–621. doi:10.1111/cge.13130
- Ratbi I, Falkenberg KD, Sommen M, Al-Sheqaih N, et al. Heimler syndrome is caused by hypomorphic mutations in the peroxisome biogenesis genes PEX1 and PEX6. *Am J Hum Genet* 2015;97: 535–545. doi:10.1016/j.ajhg.2015.08.011.
- Enns GM, Ammous Z, Himes RW, Nogueira J, Palle S, Sullivan M, Ramirez C. Diagnostic challenges and disease management in patients with a mild Zellweger spectrum disorder phenotype. *Mol Genet Metab* 2021;134: 217–222
- Poll-The BT, Goodjes J, Duran M, et al. Peroxisome biogenesis disorders with prolonged survival: Phenotypic expression in a cohort of 31 patients. *Am J Med Genet* 2004;126A:333-338
- Moser HW. Genotype-phenotype correlations in disorders of peroxisome biogenesis. *Mol Genet Metab* 1999;68(2):316-27. doi: 10.1006/mgme.1999.2926.
- Majewski J, Wang Z, Lopez I, et al. A new ocular phenotype associated with an unexpected but known systemic disorder and mutation: novel use of genomic diagnostics and exome sequencing. *J Med Genet*. 2011; 2011;48:593–6. PubMed PMID: 21862673.
- Braverman NE, Steinberg SJ, Fallatah W, et al. Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1. 2001 Nov 16 [Updated 2020 Jan 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
- Braverman N, Chen L, Lin P, et al. Mutation analysis of PEX7 in 60 probands with rhizomelic chondrodysplasia punctata and functional correlations of genotype with phenotype. *Hum Mutat* 2002;20(4):284-297. doi: 10.1002/humu.10124.
- Alshenaifi J, Ewida N, Anazi S, et al. The many faces of peroxisomal disorders: Lessons from a large Arab cohort. *Clin Genet* 2018;1–10. https://doi.org/10.1111/cge.13481
- White AL, Modaff P, Holland-Morris F, Pauli RM. Natural history of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet* 2003;118A:332–42. PubMed PMID: 12687664.
- Fallatah W, Schouten M, Yergeau C, et al. Clinical, biochemical, and molecular characterization of mild (nonclassic) rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J Inher Metab Dis*. 2021;1–18. https://doi.org/10.1002/jimd.12349
- Duker AL, Niiler T, Schouten M, Poll-The BT, Braverman NE, Bober MB. Rhizomelic chondrodysplasia punctata morbidity and mortality, an update. *Am J Med Genet A*. 2020;182:579–83. PubMed PMID: 31769196.
- Yu TW, Chahrouh MH, Coulter ME, et al. Using whole exome sequencing to identify inherited causes of autism. *Neuron*. 2013;77:259–73. PubMed PMID: 23352163.
- Baroy T, Koster J, Stromme P, et al. A novel type of rhizomelic chondrodysplasia punctata, RCDP5, is caused by loss of the PEX5 long isoform. *Hum Molec Genet* 2015;24: 5845-5854.
- Nerakh, Gayatri N. An Overview of the Genetic Basis and Clinical Approach for Peroxisomal Disorders. *Genetic Clinics* 2022;15(1): 6-16
- Mares-Beltran CF, Tise CG, Barrick R et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD): Biochemical, Molecular, and Clinical Characteristics of Other Genetic Conditions. *Genes* 2024;15:838. https://doi.org/10.3390/genes15070838
- Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-Linked Adrenoleukodystrophy. 1999 Mar 26 [Updated 2023 Apr 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
- Mallack EJ, Van Haren KP, Torrey A, et al. Presymptomatic Lesion in Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy: Timing and Treatment. *Neurology* 2022;99(5):e512-e520. doi: 10.1212/WNL.000000000000571.
- Itzkovitz B, Jiralerspong S, Nimmo G et al. Functional characterization of novel mutations in GNPAT and AGPS, causing rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) types 2 and 3. *Hum Mutat* 2012;33: 189-197.
- Ili EG, Gezdirici A, Di Pietro E, Yergeau C, Braverman N. Expanding the genotypic and phenotypic landscapes of rhizomelic chondrodysplasia punctata type 3 (RCDP3) with two novel families, and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2022; 188A:3229–3235. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62959
- Buchert R, Tawamie H, Smith C, et al. A peroxisomal disorder of severe intellectual disability, epilepsy, and cataracts due to fatty acyl-CoA reductase 1 deficiency. *Am J Hum Genet* 2014; 95: 602-610.

Yenidoğandan Erişkine Peroksizomal Hastalıklarda Nörolojik Bulgular

Neurological Findings in Peroxisomal Disorders from Infancy to Adulthood

 **Bülent KARA**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi AD, Kocaeli, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Bülent KARA; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi AD, Kocaeli, Türkiye; bkuskudar@gmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Kara B. Yenidoğandan Erişkine Peroksizomal Hastalıklarda Nörolojik Bulgular. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.33-42

ÖZET Peroksizomal hastalıklar içinde peroksizomal biyogenez bozuklukları ve peroksizomal tek enzim defektleri yer alır. Peroksizomal biyogenez bozukluklarında peroksizomal işlevlerde yaygın bir kayıp söz konusuken, tek enzim defektlerinde tek bir peroksizomal enzim veya protein eksiktir. Zellweger spektrum bozuklukları, tip 1 ve tip 5 rizomelik kondrodizplazi punktata peroksizomal biyogenez bozukluğuna neden olur. Zellweger spektrum bozukluklarından Zellweger sendromu ağır, neonatal adrenolökodistrofi orta, infantil Refsum sendromu ve Heimler sendromu hafif fenotipleri oluşturur. Peroksizomal biyogenez bozuklukları ve peroksizomal tek enzim defektleri bazen benzer klinik fenotiplere neden olabilirler, bu nedenle klinik ayırımlarında güçlükle yaşanabilir. Peroksizomal tek enzim defektlerinden D-bifonksiyonel protein eksikliği ve acil-KoA oksidaz 1 eksikliği Zellweger sendromuna benzer bir fenotip gösterebilir. Peroksizomal hastalıklarda farklı yaş dönemlerinde ağırdan hafife değişebilen klinik bulgular ortaya çıkar. Neonatal-infantil başlangıçlı olgularda klinik tablo ağırdır ve çoklu konjenital anomalilerle seyreder. Dismorfik bulguların eşlik ettiği serebro-hepato-renal sendrom en iyi bilinen fenotipidir. Klasik Zellweger sendromu ve D-bifonksiyonel protein eksikliği bu tabloya neden olabilir. Çocukluk döneminde bulguların başladığı olgular daha değişken bir seyir gösterir ve orta ağırlıkta bir klinik tabloyla seyreder. Başlangıcı genellikle 1-2 yaşlarındadır. Fasyal dismorfizm neonatal-infantil başlangıçlı forma göre daha belirsizdir. Prognoz değişken olup, çoğu olgu geç çocukluk döneminde kaybedilir. Adolesan-erişkin başlangıçlı olgularda klinik tablo daha hafiftir. İzole görme bozukluğu, izole işitme kaybı, izole ataksi ve amelogenesis imperfektayla seyredebilir. Sensöri-nöral işitme kaybına eşlik eden oküler anomaliler sıktır. Klinik tanı daha zordur. DBP eksikliği ve ACOX1 eksikliği nadiren bu formda görülebilir. Yenidoğan döneminde hipotoni, beslenme güçlüğü, dismorfizm, beyin malformasyonları ve nöbet varlığında, sütçocukluğu ve çocukluk dönemlerinde gelişim geriliği ± hipotoni (entelektüel işlevler normal olabilir), büyüme geriliği, işitme kaybı, görme bozukluğu, lökodistrofi, periferik nöropati ve ataksi varlığında, erişkin dönemde bilişsel işlevlerin korunduğu işitme kaybı, retinopati ve ataksi varlığında peroksizomal hastalıklardan şüphelenilmesi önerilmektedir. Bazı klinik bulgular doğrudan tanıya yönlendirilir. Retinitis pigmentozaya eşlik eden anosmi varlığı erişkin tipi Refsum hastalığı için tipiktir. Peroksizomal hastalıkların tüm yaşlarda primer siliyopatiler, lizozomal depo hastalıkları ve mitokondriyal hastalıklarla ayırıcı tanısı gerekir.

ABSTRACT Peroxisomal diseases include peroxisomal biogenesis disorders and peroxisomal single enzyme defects. Peroxisomal biogenesis disorders involve a widespread loss of peroxisomal function, while single enzyme defects involve the deficiency of a single peroxisomal enzyme or protein. Zellweger spectrum disorders, rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1 and type 5, cause peroxisomal biogenesis disorders. Among the Zellweger spectrum disorders, Zellweger syndrome produces severe phenotypes, neonatal adrenoleukodystrophy moderate, and infantile Refsum syndrome and Heimler syndrome mild phenotypes. Peroxisomal biogenesis disorders and peroxisomal single enzyme defects can sometimes cause similar clinical phenotypes, making their clinical differentiation difficult. Among the peroxisomal single enzyme defects, D-bifunctional protein deficiency and acyl-CoA oxidase 1 deficiency may exhibit a phenotype similar to Zellweger syndrome. Peroxisomal diseases manifest with clinical findings that range from mild to severe at different ages. In cases with neonatal-infantile onset, the clinical presentation is severe and presents with multiple congenital anomalies. Cerebro-hepato-renal syndrome accompanied by dysmorphic findings is the best-known phenotype. Classic Zellweger syndrome and D-bifunctional protein deficiency can cause this condition. Cases with onset in childhood exhibit a more variable course and a moderate clinical picture. Onset is usually between 1 and 2 years of age. Facial dysmorphism is less pronounced than in the neonatal-infantile onset form. The prognosis is variable, with most cases dying in late childhood. In cases with adolescent-adult onset, the clinical presentation is milder. Isolated visual impairment, isolated hearing loss, isolated ataxia, and amelogenesis imperfecta may occur. Ocular anomalies accompanying sensorineural hearing loss are common. Clinical diagnosis is more challenging. DBP deficiency and ACOX1 deficiency can rarely be seen in this form. Peroxisomal diseases should be suspected in the presence of hypotonia, feeding difficulties, dysmorphism, brain malformations, and seizures in the neonatal period; developmental delay ± hypotonia (intellectual functions may be normal), growth retardation, hearing loss, visual impairment, leukodystrophy, peripheral neuropathy, and ataxia in infancy and childhood; and hearing loss, retinopathy, and ataxia with preserved cognitive function in adulthood. Certain clinical findings may directly guide the diagnosis. The presence of anosmia accompanying retinitis pigmentosa is typical of adult-onset Refsum disease. Differential diagnosis of peroxisomal diseases from

Anahtar kelimeler: Peroksizomal hastalıklar;
peroksizomal biyogenez bozukluğu;
peroksizomal tek enzim bozukluğu;
zellweger spektrum bozuklukları

primary ciliopathies, lysosomal storage diseases, and mitochondrial diseases is necessary at all ages.

Keywords: Peroxysomal disorders; peroxysomal biogenesis defects;
peroxysomal single enzyme defects;
zellweger spectrum disorders

PEROKSİZOMAL HASTALIKLARIN SINIFLAMASI

Peroksizomal hastalıklar peroksizomal biyogenez bozuklukları ve tek peroksizomal enzim bozuklukları olarak iki temel grupta incelenebilir.¹⁻³ Zellweger spektrum bozuklukları, rizomelik kondrodizplazi punktata tip 1 (*PEX7*) ve tip 5 (*PEX5*) peroksizomal biyogenez bozukluklarını oluşturur.² Zellweger spektrum bozuklukları içinde Zellweger sendromu (ağır form), neonatal adrenolökodistrofi (ara form), infantil Refsum hastalığı (hafif form) ve Heimler hastalığı yer alır.^{1,4,5} Zellweger spektrum bozukluklarında peroksizomal işlevlerde yaygın bir kayıp söz konusudur.² Tek peroksizomal enzim bozuklukları grubunda rizomelik kondrodizplazi punktata tip 2 (*GNPAT*), tip 3 (*APPS*), tip 4 (*FAR1*), X'e bağlı adrenolökodistrofi (*ABCD1*), peroksizomal acil-KoA oksidaz 1 eksikliği (*ACOX1*), D-bifonksiyonel protein eksikliği (*HSD17B4*), klasik Refsum hastalığı (*PHYH/PEX7*), alfa-metilacil-KoA rasemaz eksikliği (*AMACR*) ve daha seyrek olarak sterol taşıyıcı protein X (*SCPX*) eksikliği, peroksizomal membran protein 70 (*PMP70*) eksikliği, safra asidi-KoA amino asid transferaz (*BAAT*) eksikliği ve hiperoksalüri tip 1 bulunmaktadır.³ Bu hastalıklar tek bir peroksizomal enzim veya proteinin eksikliğinden kaynaklanır. Peroksizomal hastalıklar klinik bulgularına göre de sınıflandırılabilir. Klinik sınıflamada 4 grup hastalık yer alır: 1. grup Zellweger spektrum bozuklukları, *ACOX1* eksikliği ve DBP eksikliği, 2. grup rizomelik kondrodizplazi punktata tip 1 ve tip 5, 3. grup X'e bağlı adrenolökodistrofi, 4. grup diğer tek peroksizomal enzim eksikliklerinden (Refsum hastalığı, *AMACR*, vb.) oluşur.^{1,3}

Peroksizomal hastalıklarda klinik bulgular yenidoğan döneminde ağır nörolojik bozukluklarla başlayabileceği gibi, erişkin dönemde minör nörolojik bozukluklarla ortaya çıkabilir. Bu durum klinik tablonun ağır gelişimsel gerilikten normal bilişsel fonksiyonlara kadar farklılık gösterebilmesiyle sonuçlanır.

ZELLWEGER SPEKTRUM BOZUKLUKLARI

Neonatal-İnfantil Başlangıç: Klinik tablo ağırdır ve çoklu konjenital anomalilerle seyeder. Dismorfik bulguların eşlik ettiği serebro-hepato-renal sendrom en iyi bilinen fenotipidir. Klasik Zellweger sendromu ve D-bifonksiyonel

protein eksikliği bu tabloya neden olabilir. Hastalık genellikle ilk 1 yaş içinde ölümlerle sonlanır.^{6,7}

Çocukluk Döneminde Başlangıç: Daha değişken bir seyir gösterir ve orta ağırlıkta bir klinik tabloya neden olur. Başlangıcı genellikle 1-2 yaşlarındadır. Fasyal dismorfizm neonatal-infantil başlangıçlı forma göre daha belirsizdir. Prognoz değişken olup, çoğu olgu geç çocukluk döneminde kaybedilir. *ACOX1* eksikliğinde regresyonun başlangıcı ortalama 28 ayda olur ve sürrenal yetersizliğin eşlik etmemesi önemli bir özelliğidir.^{7,8}

Adolesan-Erişkin Başlangıç: Hafif bir klinik tabloyla seyeder. İzole görme bozukluğu, izole işitme kaybı, izole ataksi ve amelogenezis imperfektayla seyredebilir. Sensör-nöral işitme kaybına eşlik eden oküler anomaliler daha sıktır. Klinik tanı daha zordur. DBP eksikliği ve *ACOX1* eksikliği nadiren bu formda görülebilir. Olguların yaklaşık yarısında sürrenal yetersizlik vardır, ancak genellikle asemptomatiktir. İlerleyici lökodistrofiye bağlı kazanılmış işlevlerde yavaş kayıplar ortaya çıkabilir, ancak bu durum hastalığın ileri aşamasında belirginleşir. Ek olarak periferik nöropati, serebellar ataksi ve üst motor nöron bulguları değişik kombinasyonlarda eşlik edebilir. Prognoz tutulan organlara bağlıdır. Ölümle sonlanan olgularda en sık neden karaciğer yetersizliğidir.⁹⁻¹¹

Zellweger spektrum bozukluğundan şüphe edilmesi gereken klinik bulgular yaş dönemlerine göre Tablo 1'de, Zellweger spektrum bozukluklarının ayırıcı tanısına giren diğer peroksizomal bozukluklar Tablo 2'de, peroksizomal olmayan bozukluklar Tablo 3'te, Zellweger spektrum bozukluklarında klinik bulgular Tablo 4'te özetlenmiştir.

ATİPİK ZELLWEGER SPEKTRUM BOZUKLUĞU

Sensöryel bozukluğun olmadığı, ataksi ve periferik nöropatiye bazı olgularda konjenital kataraktın eşlik ettiği bir klinik tablodur. *PEX2*, *PEX11B*, *PEX10*, *PEX12* ve *PEX16* gen bozuklukları bu fenotipe neden olabilmektedir.^{1,3}

HEİMLER SENDROMU

Sensörinöral işitme kaybı ve retinal distrofiye ek olarak, amelogenezis imperfekta olarak adlandırılan diş bozuklu-

Tablo 1. Zellweger spektrum bozukluklarından şüphelenilmesi gereken klinik bulgular.

Yenidoğan Dönemi	Sütçocukluğu-Çocukluk Dönemi	Erişkin Dönem
Hipotoni	Gelişim geriliği ± hipotoni (entelektüel işlevler normal olabilir)	İşitme kaybı
Beslenme güçlüğü	Büyüme geriliği	Retinopati
Dismorfizm	İşitme kaybı	Normal bilişsel işlevler
Beyin malformasyonları	Görme bozukluğu	İzole oküler fenotip
Nöbet	Lökodistrofi	
	Periferik nöropati	
	Ataksi	

Tablo 2. Zellweger spektrum bozukluklarının diğer peroksizomal bozukluklarla ayırıcı tanısı.

Hastalık	İlişkili Gen (Kalıtım Paterni)
X'e bağlı adrenolökodistrofi	ABCD1 (XL)
Retinal distrofi + lökodistrofi - ZSB benzeri klinik bulgular	ACBD5 (OR)
Acil-KoA oksidaz-1 eksikliği - Orta şiddetli ZSB benzeri klinik bulgular - Psödoneonatal adrenolökodistrofi benzeri klinik tablo	ACOX1 (OR)
Defektif mitokondriyal peroksizomal fizyon bozukluğu ilişkili letal ensefalopati - Hafif dismorfizm, trunkal hipotoni, mikrosefali, DTR kaybı, optik atrofi, büyüme-gelişme geriliği, ağır psiko-motor gerilik	DNM1L (OD; OR)
D-bifonksiyonel enzim defekti - Ağır ZSB'dan hafif ZSB'na değişen fenotip	HSD17B4 (OR)
Distoni + motor nöropati ve lökoensefalopati - ZSB benzeri klinik bulgular	SCP2 (OR)

Tablo 3. Zellweger spektrum bozukluğunun peroksizomal olmayan hastalıklarla ayırıcı tanısı.

	Kalıtım Şekli	Tahmini Gen Sayısı
Hereditör işitme kaybı	OD; OR; X'e bağlı; mitokondriyal	>100 gen
Leber'in konjenital amarozi	OR; OD	>24 gen
Retinitis pigmentoza	OD; OR; X'e bağlı	>80 gen
Mitokondriyal hastalıklar	OR; OD; mitokondriyal	>350 gen
Usher sendromu tip 1 ve tip 2	OR	~10 gen
Hereditör lökodistrofiler	OD; OR; X'e bağlı; mitokondriyal	>100 gen

Tablo 4. Zellweger spektrum bozukluklarında ortaklık ve farklılık gösteren klinik bulgular.			
	Zellweger Sendromu	Neonatal Adrenolökodistrofi	İnfanıl Refsum Hastalığı
Hipotoni	+	+	-
Epileptik nöbet	+	+	-
Dismorfizm	belirgin	+/-	+/-
Hepatomegali	+	+	+
Ağır psiko-motor gerilik	+	+	-
Nazogastrik beslenme	+	+	-
Negatif ilkel refleksler	+	+	-
Azalmış/(-) DTR'ler	+	+	-
Oküler anomaliler	+	+	+
İşitme kaybı	+	+	+
Renal kistler	+	-	-
Kondrodizplazi punktata	+	-	-
Hipoplastik genitalya	+	-	-
Hipoplastik meme başı	+	-	-
Adrenal yetmezlik	+	-	-
Erken ölüm	Ortalama 4 ay	Ortalama 15 ay	<10 yıl

ğuyla seyreden bir klinik tablodur. *PEX1* ve *PEX6* genlerindeki biallelik patojenik varyantlar sorumlu tutulmaktadır.⁴

■ RİZOMELİK KONDRODİSPLAZİ PUNKTATA (RKDP)

RKDP tip 1, 2, 3 ve 5'in klinik ayrımları güçtür. Ortak bozukluk plazmolojen eksikliğidir. Hafiften ağıra değişen fenotip plazmolojen düzeyiyle ilişkilidir. Eritrosit plazmolojen düzeyi ne kadar düşükse klinik o kadar ağırdır. En sık görülen nörolojik bulgular psiko-motor gerilik, epileptik nöbetler ve spastik paraparezidir. Ağır formda olguların yarısında kardiyak anomaliler eşlik eder. Septal defektler, PDA, Fallot tetralojisi, pulmoner arter hipoplazisi ve mitral valv prolapsusu en sık karşılaşılan kardiyak anomalilerdir. Dismorfik bulgular klinik tabloda önemli bir yer tutar. Geniş alın, hipoplastik ortayüz, uzun filtrum, yukarı dönük burun ucu en tipik fasyal dismorfizm bulgularındandır.¹²⁻¹⁵

■ X'E BAĞLI ADRENOLÖKODİSTROFİ (X-ALD)

Hastalık farklı formlarda ortaya çıkabilir. Adrenal yetmezlik bulgularıyla başlayan form nadirdir. Klasik veya çocuklukta serebral bulgularla başlayan form yaklaşık %40

oranındadır. Kalan olgular erişkin dönemde adrenomiyeloneuropati formuyla ortaya çıkar.

Adrenal Yetmezlik Bulgularıyla Başlayan Form: Çocukluk döneminde adrenal yetersizlik bulguları olan hiperpigmentasyon, güçsüzlük, halsizlik, kusma atakları, hipotansiyon, büyüme geriliği ve tartı kaybı bulgularıyla ortaya çıkar. Uzun süre asemptomatik seyredebilir. Bu formla başlayan olgularda erken veya geç dönemde serebral bulguların mutlaka ortaya çıkması beklenir. Erken çocuk veya erişkinde antikor ilişkisiz adrenal yetersizlikte X-ALD'nin düşünülmesi gerektiği önerilmektedir.^{16,17}

Klasik Form: Erken dönemde nörolojik gelişim normal seyreder. Hastalık genellikle ilerleyici serebral demiyelinizasyona bağlı nörolojik bulgularla ortaya çıkar. Bulgular sıklıkla 3-10 yaşları arasında başlar, nadiren adolesan dönemde de başlayabilir. İlk bulgular genellikle davranış bozukluklarıyla ilişkilidir. Başlangıçta dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısıyla psikostimülan kullanımı sıktır. Agresivite, kavgacı davranışlar, ani patlamalar, okul başarısında yetersizlik, konsantrasyon eksikliği, hafıza bozuklukları, iletişim kurmada güçlük, konuşma işlevinde kayıplar sık rastlanan diğer nöropsikiyatrik sorunlardır. Nöropsikometrik testlerle görsel veya işitsel işleme bozuklukları, kısa dönem

görsel hafıza bozuklukları, yeni şeyler öğrenmede güçlükler gösterilebilir. Erişkin yaşlarda depresyon veya şizofreni bulgularıyla da başlayabilir. Davranışsal bozuklukları takiben yürüme bozukluğu ve alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinde artış giderek belirginleşir. Ekstremitte tutulumu başlangıçta asimetrik olabilir ve yanlış hemiparezi tanısına yol açabilir. Tüm olgularda hastalık ilerledikçe spastik tetraparezi belirginleşir. Astereogenezis, grafestezi ve apraksi erken dönemden itibaren görülebilir. Dizatri ve disfaji sıktır. Serebral tutulum ilerledikçe bilişsel işlevler geriler, ataksi ve epileptik nöbetler tabloya eklenir. Nöbetler genellikle geç dönem bulgusudur. Fokal veya jeneralize tipte nöbetler görülebilir. Özgül bir nöbet tipi yoktur. Bu aşamada prognoz kötüdür. Klasik formda görme ve işitme bozuklukları da sıktır. Göz bulguları arasında objelerin görsel tanımlanmasında güçlük, strabismus, diplopi, görme kaybının erken dönemlerinde nistagmus, optik atrofi (genellikle geç dönem bulgusudur, ancak erken dönemde de görülebilir) yer alır. Hastalığın ileri evrelerine kadar ışık refleksinin korunması önemli bir özelliğidir. Sonuçta tüm olgularda vizyon kaybolur. İşitme genellikle hastalığın geç döneminde etkilenir. Konuşulanları anlamada güçlük, sesli bir ortamda konuşulanları anlamada güçlük, telefonda konuşulanları anlamada güçlük sık görülen yakınmalardır. Zamanla konuşma ve konuşulanları anlama işlevleri kaybolur. Klasik formda adrenal yetersizlik bulguları genellikle serebral tutulum bulgularından sonra başlar. Güneş görmeyen bölgelerde hiperpigmentasyon sıktır, nadiren serebral tutulum bulguları başladığında hiperpigmentasyon da mevcuttur. Klasik formda nörolojik bulgular başladıktan sonra ilerleme hızlı olur. Nörolojik bulguların ortaya çıkışıyla fatal sonlanım arasında geçen süre ortalama 2 yıldır (0,5-10 yıl).¹⁸⁻²³

Adrenomiyelonöropati Formu: Hastalık 3-4. dekadlarda miyelopati bulgularıyla ortaya çıkabilir. Miyelopati nöropatiyle birlikte veya nöropatisiz olabilir. Başlangıç genellikle 'urge' inkontinans ve spastik postürlerdir. Bacaklarda sertlik ve dengesizlikle başlayıp, spastik parapareziye ilerleyen bir tablo gelişir. Zamanla tekerlekli sandalye gereksinimi olur. Vibrasyon duyusunda kayıp olabilir. Olguların %50'sinde bilişsel işlevler bozulmuştur. Adrenal ve gonadal yetersizlik bulguları eşlik edebilir. Testiküler yetersizlik (genellikle subklinik) ve impotans gelişebilir. Taşıyıcı kadınlarda miyelopati yavaş seyirlidir, ancak adrenal yetersizlik ve serebral tutulum nadirdir. Erkek veya kadında kronik miyelopatide spinal MR normalse X-ALD düşünülmesi gerektiği önerilmektedir. Hastalığın ilerlemesi klasik forma göre daha yavaştır. Genellikle hastalık bulguları başladıktan 5-15 yıl sonra ambulasyon bozulur, işeme bozukluğu kalıcı hale gelir.²⁴⁻²⁷

Taşıyıcı Kadınlarda X-ALD: Adrenomiyelonöropati

formuna benzer. Ağır spastik paraparezi gelişebilir. Multipl sklerozla karıştırılabilir. Asemptomatik olgularda derin tendon refleks artışı ve vibrasyon duyusunda kayıp saptanabilir. Bu olgular genellikle atlanır. Birçoğu erkek çocuğuna X-ALD tanısı konduktan sonra tanı alır. Nadiren adolesan dönemde ilerleyici serebral tutulum ve adrenal yetersizlikle başlayabilir. Bununla birlikte adrenal işlevler çoğu olguda korunur. Demans gelişimi riski sağlıklı topluma göre artmıştır.^{28,29}

Erkeklerde Erişkin Başlangıçlı Klasik Form Benzeri

Form: Spinal kord tutulumunun görülmediği, serebral tutulumla giden bir tablodur. Bu olgularda şizofreni ve Kluver-Bucy sendromu birlikteliği görülebilir. Addison hastalığı tanısı alan erişkin bir erkekte psikoz bulguları varlığında X-ALD'nin dışlanması önerilmektedir.^{23,30}

REFSUM HASTALIĞI

Geç çocukluk dönemi veya erişkin yaşlarda başlar. Başlangıç 7 ay – 50 yaş arasında değişkendir (çoğu olguda 10-20 yaş arası). Erken başlangıç her zaman kötü prognozu göstermez. İlk bulgular retinitis pigmentozaya bağlı görme bozukluğu ve anosmidir. Retinitis pigmentozaya çoğu olguda ilk bulgudur, genellikle gece körlüğüyle (nyktalopya) bulgu verir ve olguların tamamında görülür. Oftalmolojik değerlendirmede retinitis pigmentozayla uyumlu değişiklikler, elektroretinografide skotopik ve fotopik yanıtlarda azalma gözlenir. Anosmi olguların %87,5'inde görülür. Daha sonra sensöri-nöral işitme kaybı (%62,5 olguda), ataksi, periferik nöropati (%70 olguda), iktiyoz (%25 olguda), kardiyak ritim bozuklukları ve metakarp-metatars kısalığı (%30 olguda) klinik tabloya eklenebilir. İşitme kaybı bilateral ve simetrik. Hafiften ağıra değişen sensöri-nöral işitme kaybı gelişir. 'Auditory nerve' tutulumu da saptanabilir, normal odyograma karşın işitme güçlüğü varsa akla getirilmelidir. Periferik nöropati genellikle asimetrik, kronik ve ilerleyicidir, duysal ve/veya motor tutulum olabilir. Vibrasyon ve pozisyon duyusu da genellikle etkilenir. Ataksi kas güçsüzlüğünün ve sensöryel kaybın derecesine göre daha belirgindir. Açlık gibi katabolik süreçlerde yağ dokusundan lipolizle yüksek konsantrasyonda fitanik asid salınımı nedeniyle akut alevlenmeler görülebilir. Akut alevlenme dönemleri nöropati, güçsüzlük, ataksi, ani görme bozukluğu, ani işitme kaybı, kardiyak aritmi, karaciğer transaminazlarında ve bilirübin düzeylerinde artışla karakterizedir. Tüm bulguların aynı bireyde görülme olasılığı çok düşüktür. Kalp yetersizliği ve kardiyak aritmiler geç dönem bulgusudur ve en önemli ölüm nedenidir. Ayırıcı tanısında diğer peroksizomal hastalıklar, spinoserebellar ataksinin bazı tipleri ve alfa/beta hidroksilaz 12 eksikliği yer alır. Retinitis

pigmentoza olgularda primer retinitis pigmentoza nedenleri (OD, OR, XL ve digenik kalıtmı tipler), Usher sendromu, Bardet-Biedl sendromu, Alström sendromu ve Kearns-Sayre sendromu; ataksik olgularda Friedreich ataksisi; ihtiyozlu olgularda Sjögren-Larsson sendromu dışlanmalıdır. Refsum hastalığı tanımlı olguların yaklaşık %90'ında fitanoil-KoA hidrolazı kodlayan *PHYH* geninde mutasyon saptanır. Olguların yaklaşık %10'undan ise daha hafif bir klinik fenotipe yol açan *PEX7* geni sorumludur. Her iki gen de OR kalıtlıdır.³¹⁻³⁶

AMACR (ALFA-METİLACİL-COA RASEMAZ) EKSİKLİĞİ

Çok az olgu tanımlanmıştır. Erişkin başlangıçlı periferik nöropati, retinitis pigmentoza, epilepsi ve intermitten ensefalopatiyle tanımlanan olgular daha çoktur. Pristanik asid artışıyla ilişkili olduğu düşünülen inme benzeri ataklar ve hemisferik semptomlar da görülebilir. Rabdomiyolize neden olabildiği de bilinmektedir. Nadiren yenidoğan başlangıçlı fulminan karaciğer yetmezliğiyle ve koagülopatiyle seyreden (safra asidi anomalilerine bağlı) bir tablo tanımlanmıştır. Doğal seyir hakkında bilgi yetersizdir.^{37,38}

Peroksizomal hastalıkla ilişkili klinik sendromları kısaca özetledikten sonra, devam eden bölümde peroksizomal hastalıklarla ilişkili nörolojik bulgular tartışılacaktır. Peroksizomal hastalıklarda farklı yaş dönemlerinde ortaya çıkan nörolojik bulgular Tablo 5'te yer almaktadır.

PEROKSİZOMAL HASTALIKLARDA NÖROLOJİK BULGULAR

Hipotoni: Zellweger spektrum bozukluğunda yenidoğan ve erken çocukluk döneminde hipotoni önemli bir bulgudur. Hipotoni santral ve periferik olarak iki grupta incelenir. Kas gücüne göre daha belirgin hipotoni, kasların yerçekimine karşı koymasının korunmuş olması, derin tendon reflekslerinin normal veya artmış olması, patolojik reflekslerin varlığı ve ilkel reflekslerin alınabiliyor olması santral hipotoniye destekler. Ek olarak bilişsel gerilik, epileptik nöbetler, dismorfizm, mikrosefali, makrosefali varlığı santral hipotoniye yaklaşıttır. Beyin MR incelemesinde migrasyon ve organizasyon bozuklukları (polimikrogiri, pakigiri, subkortikal heterotopi) ve miyelinizasyon bozuklukları (lökodistrofi) Zellweger spektrum bozukluğuna sık eşlik eder. Zellweger spektrum bozukluğu olgularında kas biyopsisi yapıldığında kas liflerinde çap artışı, normal veya artmış çaplı lifler arasında atrofik liflerin varlığı, COX ve SDH boyamalarında mitokondrilerde belirgin punktat ve retiküler boyanma, elektron mikroskopunda miyofibriller arasında çoğu anormal şekilde

görünen mitokondri artışı görülebilir. Beyin ve kas tutulumu birarada olabildiğinde Zellweger spektrum bozukluğu olgularında hem santral hem de periferik hipotoni bulguları görülebilir. Bu özellik ayırıcı tanıda izole santral veya periferik hipotoniyle seyreden hastalıklarda ayırıcı tanıda önem taşır (Tablo 6). Doğuştan metabolik hastalıklardan Pompe hastalığı, konjenital glikozilasyon bozuklukları, mitokondriyal miyopatiler, primer karnitin eksiklikleri, sitokrom c oksidaz eksikliği ve kreatin metabolizması bozuklukları peroksizomal hastalıkların ayırıcı tanısına girer.^{7,39,40}

Epileptik Nöbet: Yenidoğan döneminde Zellweger sendromunda ve erken çocukluk döneminde Zellweger sendromu ve RKDP'da nöbet görülebilir. Nöbetler farklı mekanizmalarla gelişebilir. Yapısal beyin anomalileri varlığında dirençli fokal nöbetlerle karşılaşılabilir. Sütçocukluğu döneminde fokal motor nöbetler baskındır, jeneralize tonik-klonik nöbetler beklenen bir nöbet tipi değildir. EEG incelemesinde en sık birbirinden bağımsız, multifokal epileptiform anomaliler görülür. Fokal odak en sık frontal lobtur. *ACOX1* eksikliğinde fronto-santral hızlı teta aktivitesi tanımlanmıştır. DBP eksikliğinde miyokloni ve spazm tipi nöbetler yanında EEG'de hipsaritmi görülebilir. Neonatal adrenolökodistrofide dirençli tonik nöbetler ve spazm tipi nöbetler bildirilmiştir. Peroksizomal hastalıklarda mutlak kontrendikasyon yaratan bir antiepileptik ilaç yoktur, bununla birlikte solunumu baskılama etkisi olabilecek ilaçlardan kaçınılması önerilmektedir. Mitokondriyal toksisitesi olan ilaçların kullanılması tartışmalıdır. Antiepileptiklere yanıt değişkendir. Zellweger spektrum bozukluğunda ve *ACOX1* eksikliğinde fokal nöbetler antiepileptiklere genellikle yanıtlıdır, DBP eksikliği ve neonatal adrenolökodistrofide ise antiepileptik yanıtı iyi değildir. Peroksizomal tek enzim defektlerinde de epileptik nöbetler görülebilir. X-ALD'de geç dönemde fokal ve jeneralize nöbetler görülebilir. EEG'de posterior bölgelerde daha belirgin yavaşlama ve paroksizmal fokal deşarjlar izlenebilir. RKDP'da absans, miyokloni, tonik ve klonik nöbetler görülebilir; nöbetler fokal veya jeneralize olabilir. AMACR'da erken yaşlarda nöbet beklenmez, ancak ilerleyen dönemlerde yineleyen fokal nöbetler ortaya çıkabilir.^{7,41,42}

Periferik Nöropati: Geç çocukluk-adolesan dönemde Zellweger spektrum bozukluğu ve Refsum hastalığında, erişkin dönemde Zellweger spektrum bozukluğu, Refsum hastalığı, X-ALD ve AMACR eksikliğinde periferik nöropati görülebilir. Periferik nöropati asimetrik, kronik ve ilerleyicidir. Duysal ve/veya motor lifler etkilenebilir. Vibrasyon ve pozisyon duyusu genellikle etkilenir. Refsum hastalığında hipertrofik ("soğan zarı" görünümünde) demiyelininaz nöropati tipiktir. AMACR eksikliğinde aksonal veya demiyelininaz nöropati gelişebilir, ancak genellikle semptom vermez.^{7,39,40}

Tablo 5. Peroksizomal hastalıklarda yaş dönemlerine göre merkezi sinir sistemi bulguları ve görüldüğü klinik tablolar.

Bulguların Başlangıç Dönemi	Bulgular	İlişkili Sendromlar
Yenidoğan Dönemi	Hipotoni	ZSB
	Nöbet	ZSB
	Spastik paraparezi	RKDP
Erken Çocukluk Dönemi	Gelişimsel gerilik	ZSB; RKDP
	Gelişimsel regresyon	ZSB
	Hipotoni	ZSB
	Entelektüel gerilik	ZSB; RKDP
	Nöbet	ZSB; RKDP
	Spastik paraparezi	RKDP
Geç Çocukluk-Adolesan Dönem	Gelişimsel gerilik	ZSB; RKDP
	Gelişimsel regresyon	ZSB; X-ALD
	Davranış bozukluğu	X-ALD
	Ataksi	ZSB; X-ALD; RH
	Nöropati	ZSB; RH
	Entelektüel gerilik	ZSB; RKDP
	Nöbetler	ZSB; RKDP; X-ALD; AMACR
	Spastik paraparezi	ZSB; RKDP; X-ALD
Erişkinlik Dönemi	Gelişimsel gerilik	ZSB; RKDP
	Davranış bozukluğu	X-ALD
	Aralıklı ensefalopati	AMACR
	Ataksi	ZSB; X-ALD; RH
	Nöropati	ZSB; X-ALD; RH; AMACR
	Entelektüel gerilik	ZSB; RKDP; AMACR
	Nöbet	RKDP; X-ALD; AMACR
	Spastik paraparezi	ZSB; RKDP; X-ALD; AMACR

ZSB: Zellweger spektrum bozuklukları, RKDP: Rizomelik kondrodizplazi punktata, X-ALD: X'e bağlı adrenolökodistrofi, RH: Refsum hastalığı, AMACR: alfa-metilacil-KoA rasemaz eksikliği.

Tablo 6. Yenidoğan döneminde hipotoniyle seyreden hastalıklar.

Tutulan Anatomik Bölge	İlişkili Hastalıklar
Beyin tutulumu	Prader-Willi sendromu; Angelman sendromu; Down sendromu, vb.
Spinal kord tutulumu	SMA; artrogripozis multipleks konjenita; hipoksik-iskemik miyelopati; travmatik miyelopati
Periferik sinir tutulumu	Konjenital motor-duysal nöropati; herediter duysal-otonomik nöropati
Nöro-müsküler kavşak tutulumu	Neonatal miyasteni; konjenital miyastenik sendromlar
Kas tutulumu	Konjenital miyopatiler; konjenital müsküler distrofler

Ataksi: Geç çocukluk-adolesan ve erişkin dönemlerinde Zellweger spektrum bozukluğu, X-ALD ve Refsum hastalığında ataksi görülebilir. Ataksi serebellar ve/veya sensöryel tipte olabilir.^{7,39,40}

Anosmi: Geç çocukluk-adolesan ve erişkin dönemlerinde Refsum hastalığında görülebilen bir bulgudur.^{31,34}

İntermittan Ensefalopati: Geç çocukluk-adolesan ve erişkin dönemlerinde AMACR eksikliğinde görülebilir.^{37,38}

Spastik Paraparezi: Erken çocukluk döneminde RKDP'da, geç çocukluk-adolesan döneminde RKDP, Zellweger spektrum bozukluğu ve X-ALD'de, erişkin döneminde RKDP, Zellweger spektrum bozukluğu, X-ALD ve AMACR eksikliğinde spastik paraparezi görülebilir.^{7,39,40}

Göz Bulguları: Peroksizomal hastalıklarda ek sık görülen 3 göz bulgusu katarakt, glokom ve retinitis pigmentozadır. Yenidoğan ve erken çocukluk dönemlerinde Zellweger spektrum bozukluğunda katarakt, glokom ve retinitis pigmentoza, RKDP'da katarakt; geç çocukluk-adolesan ve erişkin dönemlerde Zellweger spektrum bozukluğunda katarakt, glokom ve retinitis pigmentoza, RKDP'da katarakt, Refsum hastalığında katarakt ve retinitis pigmentoza saptanabilir. AMACR eksikliğinde erişkin dönemde katarakt ve retinitis pigmentoza gelişebilir.⁴³⁻⁴⁷

Retinitis Pigmentoza: Peroksizomal hastalıklar dışında da sık karşılaşılan bir bozukluktur. Klinik bulguları gece körlüğü, görme alanında ve görme keskinliğinde azalmaz. Periferik görme alanı, görme keskinliği ve elektroretinogra-

fik aktivite aşamalı olarak azalır. Santral retinal disfonksiyon daha yavaş gelişir. Görme kaybı görme alanı kaybına göre daha yavaş olur. Retina muayenesinde retina kan damarlarının azlığı, optik diskte solukluk ve intraretinal pigmentasyon ("bone-spicule" paterni) dikkati çeker. Bulgular genellikle bilateral ve simetrik. Retinanın muayenede normal görüldüğü, ancak elektroretinografide bozukluğun saptandığı bir dönem olur ve bu dönem yıllarca sürebilir. Geç döneme kadar renkli görme korunur. Elektroretinografide önce rod sonra koni kaybı gösterilir. Koni ERG ölçümü geç dönem prognozu yansıtabilir. Retinitis pigmentozada 71 non-sendromik, 66 sendromik gen tanımlanmıştır ve etyolojinin aydınlatılması için genetik analiz planlanan bir olguda gen paneli çalışılacaksa panelin *PEX7* ve *PHYH* genlerini kapsamaya önerilmektedir. Retinitis pigmentozaya işitme kaybı eşlik eden olgularda Usher sendromu dışlanmalıdır.⁴³⁻⁴⁷

Retinal distrofiyle seyreden sistemik hastalıklardaki (primer silyopatiler, lizozomal depo hastalıkları, peroksizomal hastalıklar ve mitokondriyal hastalıklar) sistemik bozukluklar Tablo 7'de özetlenmiştir.

Katarakt: Konjenital katarakt olgularının üçte biri kalıtsaldır, üçte biri sistemik hastalıklarla ilişkilidir, üçte biriyse sporadik (oküler travma, kortikosteroid kullanımı, radyasyon, düşük doğum ağırlığı, vb.) veya idiyopattir. Hereditör kataraktlar genellikle OD geçişlidir, OR ve X'e bağlı geçiş nadirdir. Sistemik hastalıklarla (örneğin, peroksizomal hastalıklar) ilişkili kataraktta, katarakt nadiren sistemik hastalı-

Tablo 7. Retinal distrofiyle seyreden sistemik hastalıklardaki sistemik bozukluklar.

Sistemik Bozukluklar	Primer Silyopatiler	Lizozomal Depo Hastalıkları	Peroksizomal Hastalıklar	Mitokondriyal Hastalıklar
Retinal distrofi	+	+	+	+
Renal	+			
Nörolojik	+	+	+	+
Kardiyovasküler	+	+	+	+
Hepato-bilyer	+	+	+	
Pulmoner	+	+		
Endokrin	+		+	
Kas-iskelet	+	+	+	+
Obezite	+			
Hipogonadizm	+			
Anosmi	+		+	
İşitme kaybı	+	+	+	+

ğın tek bulgusudur. Refsum hastalığında kataraktın kendine özgül bir paterni vardır. Subkapsüler posterior katarakt olma eğilimindedir, ancak klasik kortiko-nükleer katarakt ta görülebilir.⁴³⁻⁴⁶

İşitme Kaybı: Yenidoğan, erken çocukluk, geç çocukluk-adolesan dönemlerinde Zellweger spektrum bozukluğu, geç çocukluk-adolesan dönemi ve erişkin dönemlerinde Refsum hastalığı işitme kaybıyla seyredebilir.⁴⁷⁻⁴⁹

Kas-İskelet Bulguları: Zellweger spektrum bozukluğunda yenidoğan ve erken çocukluk dönemlerinde geniş ön fontanel, tüm dönemlerde dismorfizm dikkati çeker. RKDP'da yenidoğan, erken çocukluk, geç çocukluk-adolesan ve erişkin dönemlerinde kontraktürler, rizomeli, büyüme geriliği ve dismorfizm görülür. Refsum hastalığında erken çocukluk döneminden itibaren metakarp/metatars kısalığı saptanabilir. AMACR eksikliğinde geç çocukluk-adolesan dönemi ve

erişkin dönemlerinde aralıklı serum CK yüksekliği rabdomiyoliz ataklarıyla karşılaşılabilir.^{7,37-40}

Rabdomiyoliz: AMACR eksikliğinde çocuklarda koagülopati, karaciğer işlev bozukluğu ve psikiyatrik bozukluklar görülebilirken geç çocukluk, adolesan ve erişkin dönemlerinde aralıklı serum CK yüksekliği ve rabdomiyoliz atakları görülebilir. Kas biyopsisinde santral yerleşimli nükleuslar ve kas lifi boyutunda değişkenlik gösterilebilir.^{37,38}

Dismorfizm: Peroksizomal hastalıklarda yüksek ve geniş alın, geniş ön fontanel ve sütürler, düşük ve geniş burun kökü, antevort burun delikleri, epikantal kıvrımlar, hipoplastik supraorbital kemer, yukarı dönük palpebral fissürler, yüksek damak ve kulak loblarında deformasyon en sık görülen kranyal-fasyal bulgulardır. Ek olarak, transvers palmar çizgiler, ulnar deviasyon, ayak malformasyonları ve patellar belirginlik klinik tabloya eşlik edebilir.^{7,39,40}

KAYNAKLAR

- Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. 2016;117:313-321.
- Waterham HR, Ferdinandusse S, Wanders RJ. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863:922-933.
- Klouwter FC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Engelen M, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:151.
- Ratbi I, Falkenberg KD, Sommen M, Al-Sheqaih N, Guaoua S, Vandeweyer G, et al. Heimler syndrome is caused by hypomorphic mutations in the peroxisome-biogenesis genes PEX1 and PEX6. *Am J Hum Genet*. 2015;97:535-545.
- Smith CE, Poulter JA, Levin AV, Capasso JE, Price S, Ben-Yosef T, et al. Spectrum of PEX1 and PEX6 variants in Heimler syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2016;24:1565-1571.
- Percy AK, Rutledge SL. Adrenoleukodystrophy and related disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001;7(3):179.
- Bose M, Yergeau C, D'Souza Y, Cuthbertson DD, Lopez MJ, Smolen AK, et al. Characterization of Severity in Zellweger Spectrum Disorder by Clinical Findings: A Scoping Review, Meta-Analysis and Medical Chart Review. *Cells*. 2022;11(12):1891.
- Shimozawa N. Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):193.
- Berendse K, Engelen M, Linthorst GE, van Trotsenburg AS, Poll-The BT. High prevalence of primary adrenal insufficiency in Zellweger spectrum disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:133.
- Régál L, Ebberink MS, Goemans N, Wanders RJ, De Meirleir L, Jaeken J, et al. Mutations in PEX10 are a cause of autosomal recessive ataxia. *Ann Neurol*. 2010;68(2):259.
- Sevin C, Ferdinandusse S, Waterham HR, Wanders RJ, Aubourg P. Autosomal recessive cerebellar ataxia caused by mutations in the PEX2 gene. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:8.
- Gould JS, Raymond GV, Valle D. The peroxisome biogenesis disorders. In: Scriver C, Baudet AL, Valle D et al (eds). 8th edn. McGraw-Hill, New York, pp 3181-3217.
- Fallatah W, Schouten M, Yergeau C, Di Pietro E, Engelen M, Waterham HR, et al. Clinical, biochemical, and molecular characterization of mild (nonclassic) rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(4):1021-1038.
- Bams-Mengerink AM, Koelman JH, Waterham H, Barth PG, Poll-The BT. The neurology of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:174.
- Duker AL, Niiler T, Kinderman D, Schouten M, Poll-The BT, Braverman N, et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata morbidity and mortality, an update. *Am J Med Genet A*. 2020;182(3):579-583.
- Schaumburg HH, Powers JM, Raine CS, Suzuki K, Richardson EP Jr. Adrenoleukodystrophy. A clinical and pathological study of 17 cases. *Arch Neurol*. 1975;32(9):577-591.
- Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-Linked Adrenoleukodystrophy. 1999 Mar 26 [Updated 2023 Apr 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/>
- Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol*. 2001;49(4):512-517.
- Eng L, Regelman MO. Adrenoleukodystrophy in the era of newborn screening. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020;27(1):47-55.
- Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, et al. The natural history of adrenal insufficiency in X-linked Adrenoleukodystrophy: an international collaboration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):118-126.
- Huffnagel IC, van Ballegoij WJC, van Geel BM, Vos JMBW, Kemp S, Engelen M. Progression of myelopathy in males with adrenoleukodystrophy: towards clinical trial readiness. *Brain*. 2019;142(2):334-343.
- Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10):606-615.
- Moser HW, Moser AB, Naidu S, Bergin A. Clinical aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci*. 1991;13:254-261.
- Griffin JW, Goren E, Schaumburg H, Engel WK, Loriaux L. Adrenomyeloneuropathy: a probable variant of adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 1977;27:1107-1113.
- Powers JM, Schaumburg HH. A fatal cause of sexual inadequacy in men: adrenoleukodystrophy. *J Urol*. 1980;124:583-585.

26. Assies J, van Geel B, Barth P. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy; a retrospective study. *Int J Androl.* 1997;20:315-321.
27. de Beer M, Engelen M, van Geel BM. Frequent occurrence of cerebral demyelination in adrenomyeloneuropathy. *Neurology.* 2014;83:2227-2231.
28. Schirinzi T, Vasco G, Aiello C, Rizzo C, Sancesario A, Romano A, et al. Natural history of a cohort of ABCD1 variant female carriers. *Eur J Neurol.* 2019;26:326-332.
29. Huffnagel IC, Dijkgraaf MGW, Janssens GE, van Weeghel M, van Geel BM, Poll-The BT, et al. Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:30.
30. Powers JM, Schaumburg HH, Gaffney CL. Kluver-Bucy syndrome caused by adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 1980;30:1231-1232.
31. Wierzbicki AS, Lloyd MD, Schofield CJ, Feher MD, Gibberd FB. Refsum's disease: a peroxisomal disorder affecting phytanic acid alpha-oxidation. *J Neurochem.* 2002;80:727-35.
32. Skjeldal OH, Stokke O, Refsum S, Norseth J, Petit H. Clinical and biochemical heterogeneity in conditions with phytanic acid accumulation. *J Neurol Sci.* 1987;77:87-96.
33. Claridge KG, Gibberd FB, Sidey MC. Refsum disease: the presentation and ophthalmic aspects of Refsum disease in a series of 23 patients. *Eye (Lond).* 1992;6:371-375.
34. Gibberd FB, Feher MD, Sidey MC, Wierzbicki AS. Smell testing: an additional tool for identification of adult Refsum's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1334-1336.
35. Bamiou DE, Spraggs PR, Gibberd FB, Sidey MC, Luxon LM. Hearing loss in adult Refsum's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2003;28:227-230.
36. Plant GR, Hansell DM, Gibberd FB, Sidey MC. Skeletal abnormalities in Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis). *Br J Radiol.* 1990;63:537-41.
37. Smith EH, Gavrillov DK, Oglesbee D, Freeman WD, Vavra MW, Matern D, et al. An adult onset case of alpha-methyl-acyl-CoA racemase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2010;33 Suppl 3:S349-353.
38. Gündüz M, Ünal Ö, Küçükçongar-Yavaş A, Kasapkara Ç. Alpha methyl acyl CoA racemase deficiency: Diagnosis with isolated elevated liver enzymes. *Turk J Pediatr.* 2019;61:289-291.
39. Baumgartner MR, Poll-The BT, Verhoeven NM, Jakobs C, Espeel M, Roels F, et al. Clinical approach to inherited peroxisomal disorders: a series of 27 patients. *Ann Neurol.* 1998;44(5):720-730.
40. Theil AC, Schutgens RB, Wanders RJ, Heymans HS. Clinical recognition of patients affected by a peroxisomal disorder: a retrospective study in 40 patients. *Eur J Pediatr.* 1992;151(2):117-120.
41. Takahashi Y, Suzuki Y, Kumazaki K, Tanabe Y, Akaboshi S, Miura K, et al. Epilepsy in peroxisomal diseases. *Epilepsia.* 1997;38(2):182-188.
42. Liang JS, Lu JF. Peroxisomal disorders with infantile seizures. *Brain Dev.* 2011;33(9):777-782.
43. Karuntu JS, Klouwer FCC, Engelen M, Boon CJF. Systematic study of ophthalmological findings in 10 patients with PEX1-mediated Zellweger spectrum disorder. *Ophthalmic Genetics.* 2024;45(4):351-362.
44. O'Bryhim BE, Kozel BA, Lueder GT. Novel retinal findings in peroxisomal biogenesis disorders. *Ophthalmic Genet.* 2018;39(3):377-379.
45. Yergeau C, Coussa RG, Antaki F, Argyriou C, Koenekoop RK, Braverman NE. Zellweger Spectrum Disorder: Ophthalmic Findings from a New Natural History Study Cohort and Scoping Literature Review. *Ophthalmology.* 2023;130(12):1313-1326.
46. Davison JE. Eye involvement in inherited metabolic disorders. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020;12:2515841420979109.
47. Lee J, Yergeau C, Kawai K, Braverman N, Géléoc GSG. A Retrospective Study of Hearing Loss in Patients Diagnosed with Peroxisome Biogenesis Disorders in the Zellweger Spectrum. *Ear Hear.* 2022;43(2):582-591.
48. Fu X, Wan P, Lu L, Wan Y, Liu Z, Hong G, et al. Peroxisome Deficiency in Cochlear Hair Cells Causes Hearing Loss by Deregulating BK Channels. *Adv Sci (Weinh).* 2023;10(20):e2300402.
49. Bamiou DE, Spraggs PR, Gibberd FB, Sidey MC, Luxon LM. Hearing loss in adult Refsum's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2003;28(3):227-230.

Peroksizomal Biyogenez Bozuklukları: Zellweger Spektrumu

Peroxisomal Biogenesis Disorders: Zellweger Spectrum

 **Özlem ÜNAL UZUN**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma AD, Kocaeli, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Özlem ÜNAL UZUN; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma AD, Kocaeli, Türkiye; unalozlem@gmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Ünal Uzun Ö. Peroksizomal Biyogenez Bozuklukları: Zellweger Spektrumu. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.43-47

ÖZET Peroksizomal biyogenez bozuklukları (PBD), peroksizom oluşumu ve fonksiyonundaki genetik defektlere bağlı olarak ortaya çıkan ve Zellweger spektrum bozuklukları (ZSD) başta olmak üzere heterojen bir klinik tablo oluşturan nadir hastalıklardır. ZSD; Zellweger sendromu, neonatal adrenolökodistrofi, infantil Refsum hastalığı ve Heimler sendromunu içeren, fenotipik süreklilik gösteren bir gruptur. Başlangıç yaşına göre, yenidoğan/bebeklik, çocukluk ve ergen/erişkinlik formları vardır. Temel biyokimyasal bulgular çok uzun zincirli yağ asitleri, fitanik/pristanik asit ve safra asidi metabolitlerinde artış ile eritrosit plazmalojenlerinde azalmadır. Klinik belirtiler yenidoğan döneminden erişkinliğe kadar değişen şiddette hipotoni, nöbet, dismorfizm, işitme-görme kaybı, lökodistrofi, hepatik disfonksiyon ve adrenal yetmezliği içerebilir. Tanı, peroksizomal biyobelirteçlerin analizi ve moleküler genetik inceleme ile konur. Daha hafif olgularda, klinik bulguların belirgin olmaması ve peroksizomal mozaicism tanısal güçlük yaratabilir. Hastalığın küratif tedavisi yoktur, yönetim semptomatik destek, beslenme düzenlemeleri, işitme-görme rehabilitasyonu, K vitamini ve yağda çözünen vitamin desteği, adrenal yetmezlik tedavisi ve gerekli durumlarda enteral beslenmeyi içerir.

Anahtar kelimeler: Peroksizomal bozukluklar; zellweger spektrumu

ABSTRACT Peroxisomal biogenesis disorders (PBDs) are rare diseases that arise from genetic defects affecting peroxisome formation and function, leading to a heterogeneous clinical spectrum that primarily includes Zellweger spectrum disorders (ZSDs). ZSD comprises a continuum of phenotypes encompassing Zellweger syndrome, neonatal adrenoleukodystrophy, infantile Refsum disease, and Heimler syndrome. Based on age of onset, ZSD presents in neonatal/infantile, childhood, and adolescent/adult forms. The characteristic biochemical abnormalities include elevations in very-long-chain fatty acids, phytanic/pristanic acids, and bile acid intermediates, accompanied by reduced erythrocyte plasmalogen levels. Clinical manifestations range from neonatal to adult onset and may include hypotonia, seizures, dysmorphic features, hearing and vision loss, leukodystrophy, hepatic dysfunction, and adrenal insufficiency. Diagnosis relies on the analysis of peroxisomal biomarkers and molecular genetic testing; however, diagnostic challenges may arise in milder cases due to subtle clinical features and peroxisomal mosaicism. There is no curative therapy; management focuses on supportive care, nutritional interventions, hearing and vision rehabilitation, supplementation of vitamin K and fat-soluble vitamins, treatment of adrenal insufficiency, and enteral feeding when required.

Keywords: Peroxisomal disorders; zellweger spectrum

GİRİŞ

Peroksizomlar, ökaryotik hücrelerin hemen tamamında bulunan ve çok sayıda lipid metabolik yolunda kritik işlevleri olan, tek zarlı organellerdir. Bu bölümde peroksizom biyogenez bozuklukları (PBD) içinde Zellweger spektrum bozuklukları (ZSD) anlatılacaktır.

Peroksizomların fonksiyonları temel fonksiyonları şunlardır:¹

- Yağ asitlerinin beta-oksidasyonu

- Eter fosfolipitlerin biyosentezi (plazmalojen ve trombosit aktive edici faktör dahil)
- Kolesterol ve diğer izoprenoidlerin biyosentezi, glikolattın glisine detoksifikasyonu
- L-pipekolik asidin oksidasyonu
- Hidrojen peroksitin, hidrojeni çıkarıp ve su ve oksijen oluşturarak detoksifikasyonu

İnsanlarda peroksizomal hastalıklar üç geniş kategoride incelenir:

1. Peroksizom biyogenez bozuklukları (PBD)

2. Tek bir peroksizomal enzim eksiklikleri

3. Peroksizom bölünme bozuklukları

Biyokimyasal süreçlerde aşağıdaki bozukluklar PBD'lere neden olabilir:

1. Membran düzeneği «assembly» defektleri
2. Peroksizomal matriks proteinlerinin içe aktarılması
3. Peroksizomun bölünmesi aşamalarında peroksizom biyogenezinin bozulması

İnsan genetik peroksizomal biyogenez bozuklukları iki gruptur:

1. Zellweger spektrum bozuklukları (ZSD)
 - a. Zellweger sendromunu (serebro-hepato-renal sendrom) (ZS)
 - b. Daha az şiddetli neonatal adrenolökodistrofi (NALD)
 - c. Daha hafif infantil Refsum hastalığı (IRD)
 - d. Heimler syndrome (HS)

2. Rizomelik kondrodisplazi punctata (RCDP)

Zaman içinde Zellweger spektrum bozuklukları (ZSD) içindeki alt tiplerin birbirinden kesin sınırlarla ayrılmadığı, fenotiplerin süreklilik gösterdiği anlaşılmış, bu yüzden “Zellweger Spektrumu” literatürde standart terim haline gelmiştir. Modern genetik tekniklerin, özellikle tüm ekzom ve genom sekanslama (WES, WGS) tekniklerinin yaygınlaşmasıyla erişkin başlangıçlı, hafif seyirli peroksizomal biyogenez bozukluğu varyantları giderek daha sık tanınmaya başlanmıştır.

Peroksizomun biyogenezi için gerekli olan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların neden olduğu PBD'li hastalar, serebellum, serebrum ve inferior olivar çekirdeğin anormal morfolojisi dahil olmak üzere farklı dismorfik özellikler üreten gelişimsel anormallikler gösterir. İşitme kaybı, ergenlikten yetişkinliğe kadar dönemde en tutarlı semptomlardan biridir. Hepatik fonksiyon bozukluğu sık görülür.²

EPİDEMİYOLOJİ

Peroksizomal bozuklukların toplam görülme sıklığı 20.000 kişide 1'den fazladır. Zellweger sendromu sıklığının 50.000-100.000'de 1 olduğu düşünülmektedir. Kuzey Amerika ve Japonya'da 1/500.000 sıklıktadır. Hastaların yarısından fazlası NALD-IRD klinik tablolarında bulunmaktadır.³

GENETİK

Zellweger spektrum bozuklukları (ZSD), otozomal resesif kalıttır. Aşağıda belirtilen varyantlar, peroksizom biyogenez bozukluklarına neden olur. Hücrelerde çok uzun zincirli

yağ asitlerinin beta oksidasyonu için gerekli olan işlevsel peroksizomların yokluğu/azalması ile karakterizedir. Peroksizomların bozulmuş oluşumu, tüm peroksizomal fonksiyonların kaybına yol açar. ZSD'ler genetik olarak heterojendir. Peroksinler adı verilen proteinleri kodlayan en az 14 farklı PEX genindeki mutasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. En yaygın mutasyonlar, hastaların yaklaşık %65'inde görülen PEX1 veya PEX6 genidir. Bu genler, proteini sitozolün dışından peroksizomlara aktarmak için gereken ATPazları kodlar.

- Peroksizom membran oluşumu
Pex3, Pex16, Pex19
- Matriks proteinlerinin içeri alınması
Pex1, Pex2, Pex5, Pex6, Pex7, Pex10, Pex12, Pex13, Pex14, Pex26
- Organelin çoğalması ve kalıtım süreçleri
Pex11β

Bugüne kadar, ZSD'ler ve RCDP1 dâhil olmak üzere PBD'lerde 14 komplementasyon (tamamlama) gruplarını içeren genetik heterojenite bulunmuştur ve bunların genleri tanımlanmıştır.⁴ Her bir peroksinin işlevlerinin araştırılması, hastalarda peroksizom biyogenezinin bozulmuş basamağının anlaşılmasına yol açmıştır.

Zellweger sendromlu hastalar, çoğunlukla peroksinlerde fonksiyonel alanın kesilmesine ve/veya büyük alanın silinmesine neden olan ve peroksinlerin ciddi işlev bozukluğuna yol açan anlamsız «nonsense» mutasyon, çerçeve kaymaları gibi mutasyonları taşıma eğilimindedir. Buna karşılık, NALD ve IRD'nin daha hafif fenotiplerine sahip hastalarda yanlış anlamlı «missense» mutasyonlar sıklıkla bulunur. Bu durum muhtemelen peroksizomal matriks protein aktarımının kalıntı aktivitesinden kaynaklanmaktadır.

JENERALİZE PEROKSİZOMAL YAĞ ASİDİ OKSİDASYON EKSİKLİKLERİ: ZELLWEGER SPEKTRUM BOZUKLUKLARI (ZSD) KLİNİK TABLOLAR

Zellweger spektrum bozukluğu, peroksizom biyogenezi için gerekli çeşitli genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Klinik bulguların ağırlığına göre sınıflandırılır.²

Tüm peroksizomal biyobelirteçlerdeki anormallikler:

- Çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA), fitanik asit, pristanik asit, di- ve trihidroksikolestanoik asit ve pipekolik asidin yüksek seviyeleri
- Eritrositlerde azalmış plazmalojen seviyeleri ile karakterizedir.

Zellweger Sendromu

Serebro-hepato-renal sendrom olarak tanımlanan Zellweger Sendromu (ZS), ZSD'nin prototipidir. Doğumdan kısa bir süre sonra,

- Ağır hipotoni
- Nöbetler
- Yüksek alın, geniş ön fontanel, hipertelorizm, epikantal kıvrımlar, yüksek damak ve mikrognatı dâhil kraniyal yüz dismorfisi görülür.
- Manyetik rezonans görüntülemeye mikrogiri, pakigiri ve heterotopi görülebilir.
- Oküler anormallikler sıktır, retinitis pigmentosa, katarakt, glokom ve kornea bulanıklığı görülür.
- Ultrasonda genellikle kortikal böbrek kistleri tespit edilebilir.
- Kardiyovasküler malformasyonlar ve pulmoner hipoplazi de bildirilmiştir.

ZS hastalarında peroksizomların yokluğu ilk kez 1973'te basit bir katalaz boyama testine dayanarak Goldfischer ve ark. tarafından rapor edilmiştir. Daha sonra peroksizomların, yenidoğan döneminde nörolojik bulgular ile seyreden, VLCFA birikimi nedeniyle neonatal adrenolökodistrofi (NALD) olarak adlandırılan hastalık ve erken bebeklik döneminde fitanik asit birikiminin yol açtığı infantil Refsum hastalığı (IRD) adı verilen hastalık olmak üzere diğer iki hastalıkta da eksik olduğu bulunmuştur.

Neonatal Adrenolökodistrofi (NALD)

NALD doğumda veya erken bebeklik döneminde başlar. Bulgular, geç bebeklik veya erken çocukluk dönemine kadar (veya lökodistrofi gelişene kadar) tanınamayacak kadar hafif olabilir.

- Hipotoni, periferik nöropati, sensörinöral işitme kaybı, hafif yüz dismorfizmi (hipertelorizm ve düz orta yüz), nöbetler, ensefalopati ile karakterizedir.
- Lökodistrofi nedeniyle nörolojik gelişim geriler.
- Koryoretinopati, optik sinir displazisi ve katarakt görülebilir.
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu, sarılıklı bebeklerde ve daha sonra bazı hastalarda K vitaminine duyarlı koagülopatiyeye bağlı intrakraniyal kanama ataklarıyla ortaya çıkar.
- Daha büyük çocuklarda adrenal yetmezlik ve renal kalsiyum oksalat taşları ortaya çıkabilir.
- Görme ve işitme bozuklukları ilerleyicidir ve görme kaybı ve sağlılıkla sonuçlanır.

- Hareket kabiliyeti az olan hastalarda osteoporoz ve kırıklar meydana gelebilir.

İnfantil Refsum Hastalığı (IRD)

IRD, peroksizomların bozulmuş biyosentezi sonucunda, fitanik asit, pristanik asit, çok uzun zincirli yağ asitleri ve safra asitleri C27'nin artan plazma seviyeleri dahil, çoklu biyokimyasal anormalliklere neden olan hastalıktır. Fitinik asidin alfa-hidroksilasyonunun ilk adımının katalizörü olan peroksizomal bir enzim olan fitanoil-CoA-hidroksilazın (PhyH) yetersiz aktivitesi nedeniyle fitanik asit metabolize edilemez. Fitanik asit, çeşitli dokulardaki yapılar düzeyinde, linoleik ve araşidonik asit gibi esansiyel yağ asitleri de dahil olmak üzere diğer yağ asitlerinin yerini alır. Bu durum iktiyozla ilişkili esansiyel yağ asidi eksikliğine yol açar. Refsum hastalığı genetik olarak heterojendir ve vakaların %55'e kadarı PAHX geninin lokusuna bağlı değildir. Bazı hastalarda perforin 7 seviyesinde bir bozukluk (PEX7) bulunur. Klinik bulgular aşağıda belirtilmiştir.

- **Nörolojik:** Polinöropati, serebellar ataksi, anozmi
- **Oftalmolojik:** Katarakt, pigmenter retinit, nistagmus, görme alanında konstrikt daralma
- **Kardiyak:** Kardiyomiyopati, ritim bozuklukları
- Sağırılık
- **Kutanöz:** İktiyoziform cilt, avuç içi ve ayak tabanında hiperkeratoz
- Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları
- İskelet bozuklukları

Heimler Sendromu

Heimler sendromu, PEX1 veya PEX6 bialelik patojenik varyasyonlara bağlı, sensörinöral işitme kaybı, retina distrofisi ve amelogenesis imperfekta ile giden sendromdur. Peroksizom biyogenez bozukluklarının daha az şiddetli formlarından biridir.

ZELLWEGER SPEKTRUM BOZUKLUKLARININ BAŞLANGIÇ YAŞINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Zaman içinde fenotipik değişkenliğin ZS, NALD ve IRD kategorilerinin ötesine geçtiği anlaşılmış ve bu da Zellweger spektrum bozukluğu (ZSD) teriminin kullanılmasına yol açmıştır. ZSD, başlangıç yaşına göre üçe ayrılmıştır.⁵

1. Yenidoğan-bebeklik formu
2. Çocukluk formu
3. Ergen-erişkin formu

Yenidoğan-Bebeklik Formu

- Ağır fenotiptir. Doğumdan sonra şiddetli hipotoni, nöbetler, tipik dismorfik özellikler gösterir.
- Hepatik fonksiyon bozukluğu ve diğer anormallikler görülür.
- Sıklıkla herhangi bir gelişimsel basamak kazanılamaz.
- Genellikle yaşamın ilk yılında kaybedilir.

Çocukluk Formu

- Gelişimsel gecikme, büyüme geriliği, osteoporoz, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve gastrointestinal bozuklukları taklit eden yağ malabsorbsiyonu görülür.
- Genellikle yaşamın birinci-ikinci yılında ortaya çıkar.
- Genellikle ilerleyici iki taraflı görsel ve duyuşal nöral işitme bozukluğu vardır.
- Oküler anormallikler arasında retinitis pigmentosa, katarakt, optik sinir atrofi, glom ve Brushfeld lekeleri bulunur.
- Yüz dismorfisi, yenidoğan-infantil formuyla karşılaştırıldığında daha az belirgindir.

Ergen-Erişkin Formu

- Klinik tanısı çocukluk çağı formuna göre daha da zordur.
- Duyuşal nöral işitme kaybı ve oküler özellikler önemli ipuçlarıdır.
- Ek belirti ve semptomlar olmayabilir veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilir.
- Zihinsel yetersizlik ile birlikte, görme ve işitme bozukluğu ve Heimler sendromundaki gibi diş ve tırnak anormallikleri içeren özgül olmayan belirtiler bulunur.
- Kranial yüz dismorfisi genellikle yoktur veya çok hafiftir.
- Adrenal yetmezlik yaygındır, ancak hastaların %50'sinden fazlasında asemptomatiktir.

TANI

Tanıda aşağıdaki laboratuvar yöntemleri kullanılır:

1. Fitaniik asit, pristanik asit, di- ve trihidroksikolestanoik asit ve pipetik asit ve
2. Eritrositler içinde plazmalojen düzeylerini içeren diğer peroksizomal biyobelirteçlerin analizi ile birlikte,
3. C26:0-lysoPC analizi ZSD için en iyi başlangıç laboratuvar testidir. Özellikle ZSD'nin daha hafif bir formuna sahip hastalarda minimal anormallikler gösterebileceğinden değerlidir.

Fibroblast kültüründe aşağıdaki analizler gerçekleştirilebilir:

- Çok uzun zincirli yağ asitleri
- Plasmalogen sentezi
- Fitaniik asit oksidasyonu
- Katalaz solübilitesi
- İmmünositokimya
- Moleküler genetik analiz

Zellweger sendromunda, VLCFA ve fitaniik asit çok yüksek, plasmalogenler, çok düşüktür. NALD'de VLCFA ve fitaniik asit, orta düzeyde yüksek, plasmalogenler orta düzeyde düşüktür. IRD'de ise VLCFA ve fitaniik asit hafif düzeyde yüksek, plasmalogenler, hafif düzeyde düşüktür.

Peroksizomal biyobelirteçler ZSD hastalarının yaşamının erken dönemlerinde anormal olabilir ancak daha sonra normale dönebilir. Bu nedenle, yeni, geliştirilmiş peroksizomal biyobelirteçlerin tanımlanmasını gereklidir. Tam lipidom da dâhil olmak üzere büyük metabolit gruplarının analizini sağlayan yeni jenerasyon tandem kütle spektrometresi tabanlı tanı araçları etkindir.

TANI ZORLUKLARI

- Hafif veya atipik klinik prezentasyon
- Hafif veya atipik biyokimyasal profil
- Kanda biyokimyasal anormallikler varken fibroblast çalışmaları normal (peroksizomal mozaizizm)
- Anormal peroksizomal morfoloji ve hepatositlerde solübl katalaz, ancak fibroblast çalışmaları normal (peroksizomal mozaizizm)
- Anormal peroksizom morfolojisi, karaciğer ve fibroblastlarda normal olan diğer hücrelere bitişik bazı hücrelerde solübl katalaz (peroksizomal mozaizizm)

TEDAVİ

İyileştirici bir tedavi mevcut değildir. Aşağıdaki tedaviler uygulanır. Çoğu hasta işitme cihazı, koklear implant veya diğer yardımcı cihazların kullanımından yararlanır (Wanders 2022).

- Semptomatik tedavi
- Beslenme
- İşitme
- Görme
- Karaciğer fonksiyonları

- Nörolojik ve gelişimsel fonksiyonların değerlendirilmesi
- Adrenal yetmezlik takibi rutin olarak yapılmalı ve gerektiğinde hormon replasmanı uygulanmalıdır.
- Daha hafif etkilenen hastalar için uygun eğitim programları önerilmektedir.
- Genellikle gastrostomi tüpü yoluyla beslenme ile yeterli kalorinin sağlanmasını sağlamak önemlidir.
- İnek sütü ve diğer süt ürünlerinden kaçınılarak fitanik asit bakımından düşük bir diyet önerilmektedir.
- Malabsorbsiyon sık olduğu için elemental formülalar daha iyi tolere edilebilir.
- Pıhtılaşma ve diğer sentetik karaciğer fonksiyonları düzenli olarak izlenmeli ve K vitamini ve diğer yağda çözünen vitaminlerin takviyesi tavsiye edilmektedir.
- Karaciğer yetmezliği, sklerozan tedavilere yanıt veren varislere yol açabilir.
- Kolik asit içeren safra asidi takviyesi (100 mg/gün) önerilmiştir.
- Dokosaheksaenoik asidin (DHA) yararlı etkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Wanders RJA, Engelen M, Vaz FM. Inborn Errors of Non-Mitochondrial Fatty Acid Metabolism Including Peroxisomal Disorders. In: Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. 7th Edition. Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH. Eds. Berlin, Springer-Verlag GmbH. 2022; 796-797.
2. Klouwer FC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Engelen M, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. Orphanet J Rare Dis. 2015; 10:151.
3. Elumalai V, Pasirja D. Zellweger Spectrum Disorder. [Updated 2020 Aug 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560676/>
4. Waterham HR, Ebberink MS. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. Biochim Biophys Acta. 2012;1822(9):1430–41.
5. Enns GM, Ammous Z, Himes RW, Nogueira J, Palle S, Sullivan M, et al. Diagnostic challenges and disease management in patients with a mild Zellweger spectrum disorder phenotype. Mol Genet Metab. 2021;134(3):217-222.

Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Spektrumu

Rizomelic Chondrodysplasia Punctata Spectrum

 Merve Setenay AKYÜZLÜER GÜNEŞ¹,  Tuba EMİNOĞLU^{1,2}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma AD, Ankara, Türkiye

^{1,2}Ankara Üniversitesi, Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Merve Setenay AKYÜZLÜER GÜNEŞ; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma AD, Ankara, Türkiye; setenayakyuzluer@gmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Akyüzler Güneş MS, Eminoğlu T. Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Spektrumu. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.48-56

ÖZET Rizomelik kondrodisplazi punktata (RKDP), peroksizomal biyogenez kusurları veya peroksizomal enzim eksiklikleri sonucu gelişen, son derece nadir görülen kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Temel patogenez plazmalojen biyosentezindeki bozukluklara dayanır. Plazmalojen eksiklikleri miyelinizasyonun gecikmesine, iskelet displazisine, kataraktlara ve ağır nörogelişimsel geriliğe yol açar. Hastalık beş alt tipe ayrılır: Tip 1 peroksizomal biyogenez faktörü 7 (PEX7), tip 2 gliseronfosfat O-açıltransferaz (GNPAT), tip 3 alkilgliseron fosfat sentaz (AGPS), tip 4 yağ açıl-KoA redüktaz 1 (FAR1) ve tip 5 PEX5 geninin uzun izoformundaki (PEX5L) mutasyonlara bağlı görülür. En yaygın form olan Tip 1 olguların %90'ından fazlasını oluşturur. Fenotipik spektrum oldukça geniştir; klasik ağır formlar doğumdan itibaren ciddi iskelet displazisi, katarakt, ağır büyüme ve gelişme geriliği, epilepsi ve solunum problemleri ile seyrederken, hafif fenotiplerde daha uzun sağkalım ve daha iyi motor-kognitif işlev görülebilir. Genel olarak, klasik RKDP olgularında yaşam beklentisi kısadır ve mortalite genellikle solunum komplikasyonlarına bağlıdır. Hafif olgular ise erişkinliğe ulaşabilir. RKDP, günümüzde moleküler genetik çalışmalar sayesinde heterojen bir grup hastalık olarak kabul edilmektedir. Prevalansı 100.000 doğumda 1'den azdır. Akıllı evliliği olan toplumlarda daha sık görülür. Klinik bulgular arasında doğumda belirgin rizomeli, eklem kontraktürleri, konjenital katarakt ve mikrosefali dikkat çekicidir. Çocuklukta ağır gelişimsel gerilik, epilepsi, sık solunum yolu enfeksiyonları ve kardiyak anomaliler tabloya eşlik edebilir. Radyolojik olarak metafaz ve epifizlerde noktasal kalsifikasyonlar tipiktir. Biyokimyasal olarak eritrosit plazmalojen düzeyleri düşüktür; tip 1'de ayrıca fitanik asit birikimi görülebilir. Kesin tanı genetik testlerle konur. Spesifik kütatif tedavi bulunmamaktadır. Yönetim multidisipliner olup semptomatik ve destekleyici yaklaşımlara dayanır; katarakt cerrahisi, ortopedik girişimler, fizyoterapi, antiepileptik tedavi, solunum desteği ve beslenme desteği başlıca yaklaşımlardır. Bazı seçilmiş olgularda fitanik asitten fakir diyet önerilebilir. Deneyisel olarak plazmalojen düzeyini artırmaya yönelik tedaviler araştırılmaktadır. Erken tanı, komplikasyonların azaltılması ve ailelere genetik danışmanlık açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Peroksizomal hastalıklar;

kondrodisplazi punktata, rizomelik;
rizomelik kondrodisplazi punktata, tip 1;
rizomelik kondrodisplazi punktata, tip 2;
rizomelik kondrodisplazi punktata, tip 3;
FAR1 proteini, insan; PEX5L proteini, insan

ABSTRACT Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) is an extremely rare inherited metabolic disorder caused by defects in peroxisomal biogenesis or specific peroxisomal enzyme deficiencies. The primary pathogenic mechanism is based on impaired plasmalogen biosynthesis. Deficiency of plasmalogens results in impaired myelination, skeletal dysplasia, cataract and severe neurodevelopmental impairment. The disease is classified into five subtypes: Type 1 caused by peroxisomal biogenesis factor 7 (PEX7), type 2 due to glyceronephosphate O-acyltransferase (GNPAT), type 3 related to alkylglycerone phosphate synthase (AGPS), type 4 resulting from fatty acyl-CoA reductase 1 (FAR1) and type 5 linked to mutations in the long isoform of the PEX5 gene (PEX5L). Type 1 is the most common type, accounting for more than 90% of all cases. RCDP demonstrates a wide phenotypic spectrum; severe classical forms are evident from birth, characterized by skeletal dysplasia, cataract, significant growth and developmental delay, epilepsy and respiratory involvement, while milder phenotypes are associated with longer survival and better maintenance of motor and cognitive performance. In general, life expectancy is markedly shortened in classic RCDP due to respiratory complications, whereas milder cases may survive into adulthood. With advances in molecular genetics, RCDP is currently recognized as a heterogeneous group of disorders. Its prevalence is estimated at less than 1 in 100,000 live births, with higher frequency in populations with a high prevalence of consanguinity. Clinical features include proximal limb shortening, joint contractures, congenital cataract and microcephaly at birth. During childhood severe developmental delay, seizures, recurrent respiratory infections and cardiac anomalies are frequent. Radiological findings typically reveal punctate calcifications in the metaphyseal and epiphyseal regions. In patients with RCDP erythrocyte plasmalogen levels are significantly reduced and type 1 RCDP patients also show phytanic acid accumulation. The definitive diagnosis relies on confirmation by genetic analysis. Currently, no curative therapy is available; management requires a multidisciplinary approach focused on symptomatic and supportive measures; such as cataract extraction, orthopedic interventions, physiotherapy, antiepileptic therapy, respiratory care and nutritional support. In selected cases, a phytanic acid-restricted diet may be beneficial. Experimental therapies aiming to increase plasmalogen levels are under investigation. Early diagnosis is crucial for reducing complications and providing effective genetic counseling to families.

Keywords: Peroxisomal disorders;

chondrodysplasia punctata, rhizomelic;

rhizomelic chondrodysplasia punctata, type 1;
rhizomelic chondrodysplasia punctata, type 2;
rhizomelic chondrodysplasia punctata, type 3;
FAR1 protein, human; PEX5L protein, human

GİRİŞ

Peroksizomlar, lipid metabolizmasında görevli katabolik ve anabolik enzimleri içeren, tüm ökaryotik hücrelerde bulunan zarla çevrili organellerdir. Peroksizomal bozukluklar temel olarak iki ana gruba ayrılır: biyogenez bozuklukları ve peroksizomal enzim eksiklikleri. Rizomelik kondrodizplazi punktata (RKDP), bu sınıflandırma içerisinde beş farklı alt tipe ayrılmıştır. RKDP tip 1 ve tip 5, peroksizom biyogenezindeki kusurlar nedeniyle oluşurken; tip 2, tip 3 ve tip 4 spesifik peroksizomal enzim eksiklikleri sonucu gelişir. RKDP, plazmalojen sentezinde bozulmaya bağlı olarak ortaya çıkan, ultra nadir görülen kalıtsal bir peroksizomal hastalıktır. Plazmalojenler, hücre zarının doğru yapı ve işlevini sürdürmesinde kritik rol oynayan vinil-eter içeren membran fosfolipitleridir. Plazmalojenler, özellikle sinir sistemi, akciğerler ve kas dokusu gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip organlarda önemli yapısal ve işlevsel roller oynarlar. Plazmalojen eksikliği; miyelinizasyonda gecikme, iskelet displazisi, katarakt oluşumu ve nörogelişimsel geriliğin başlıca nedenidir.¹⁻⁴

Rizomelik kondrodizplazi punktata, genellikle doğum öncesi dönemde saptanabilen bulgularla başlar ve yaşamın erken dönemlerinde tanı alır. Hastalığın klinik yelpazesi değişkenlik göstermekle birlikte, temel belirtiler iskelet displazisi, konjenital kataraktlar ve belirgin büyüme ile gelişme geriliğidir. İskelet displazisi, uzun kemiklerin proksimal kısmında kısalık (rizomeli) ve büyüme plaklarında anormal mineralizasyon (kondrodizplazi punktata) ile karakterizedir. Bu durum, eklem hareketlerinde ciddi kısıtlılığa ve kontraktürlere yol açar. Hastalığın prognozu büyük ölçüde fenotipin şiddetine ve solunum yetmezliği gibi komplikasyonların yönetimine bağlıdır. Klasik fenotipte ağır motor ve mental gerilik, büyüme geriliği ve yaşamın ilk yıllarında mortalite gözlenirken, hafif fenotiplerde daha uzun sağkalım mümkündür.³

TARİHÇE

Rizomelik kondrodizplazi punktata ilk kez 1914 yılında Conradi tarafından tanımlanmış ve 1971 yılında Spranger ve arkadaşları tarafından sistematik olarak sınıflandırılmıştır. Başlangıçta radyolojik olarak epifizlerde kalsifikasyon ile karakterize kondrodizplaziler içinde değerlendirilmiş, ancak ilerleyen yıllarda peroksizomlarda-

ki biyokimyasal bozuklukların tanımlanması ile ayrı bir sendrom olarak tanımlanmıştır. 1990'lı yıllarda yapılan moleküler genetik çalışmalar ile peroksizomal biyogenez faktörü 7 (*PEX7*) genindeki mutasyonların RKDP tip 1'e yol açtığı gösterilmiş; daha sonra gliseronfosfat O-açılış transferaz (*GNPAT*) ve alkilgliseron fosfat sentaz (*AGPS*) genlerinin de diğer alt tiplerle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, RKDP'nin yalnızca klinik ve radyolojik değil, aynı zamanda biyokimyasal ve genetik olarak da heterojen olduğunu ortaya koymuştur.⁴⁻⁶

EPİDEMİYOLOJİ

Rizomelik kondrodizplazi punktatanın prevalansı hakkında oldukça sınırlı veri mevcuttur. Genellikle kabul edilen prevalans değeri, sıkça atıf yapılan tek bir çalışmaya dayanmaktadır. Bu çalışmada, Fransa'nın bir bölgesinde sekiz yıllık süre boyunca doğan bebeklerin yer aldığı popülasyon temelli bir doğum kayıt sistemi kullanılmış ve 105.374 doğumda sadece bir olgu tespit edilmiştir. Hastalığın tahmini prevalansı 100.000 doğumda 1'den azdır.⁷ Luisman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile de bu tahminler desteklenmiştir ve benzer şekilde Avrupa'da 100.000 doğumda 0.7, ABD'de ise 100.000 doğumda 0.5 RKDP vakası olduğu bildirilmiştir.² Ancak bu oran, tanı konulamamış olgular nedeniyle gerçek prevalansı yansıtmayabilir. En sık görülen alt tip olan RKDP tip 1, tüm RKDP vakalarının yaklaşık %90'dan fazlasını oluşturur. Diğer tipleri daha nadirdir ve dünya genelinde daha az görülmektedir. Hastalık, erkek ve kız çocuklarında benzer sıklıkta görülür. Aile öyküsü sıklıkla vardır ve hastalık akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda daha yüksek oranda gözlenmektedir.⁷

RİZOMELİK KONDRDİZPLAZİ PUNKTATA TİPLERİNİN GENETİK VE MOLEKÜLER PATOGENEZİ

Rizomelik kondrodizplazi punktata tanısında moleküler genetik test yaklaşımları, genellikle gen hedefli testler (multigen panel) ve kapsamlı genomik testler (ekzom veya genom dizileme) olmak üzere iki temel başlık altında değerlendirilir. Gen hedefli testler, klinisyenin şüpheli genleri önceden belirlemesini gerektirirken, kapsamlı genomik testler böyle bir sınırlama olmaksızın geniş öl-

çekli analiz olanağı sunar. Tipik fenotipik özellikler tanıyı kolaylaştırdığı için çoğunlukla gen hedefli testlerle tanı konulabilir. Buna karşın, daha hafif ve özgül olmayan bulgularla seyreden RKDP vakalarında tanı süreci daha karmaşık olabilir; bu nedenle bu tür olgularda ekzom veya genom dizileme gibi kapsamlı testler tercih edilmektedir.⁸ RKDP, genetik olarak heterojen bir hastalıktır ve şu ana kadar beş farklı genetik alt tip tanımlanmıştır.

Rizomelik kondrodisplazi punktata Tip 1, *PEX7* genindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. En yaygın formdur ve RKDP hastalarının %90'dan fazlasından sorumludur. *PEX7*, peroksizomlara PTS2 (peroxisomal targeting signal type 2) sinyal dizisine sahip proteinleri taşımakla görevli reseptördür. Mutasyonlar sonucu alkilgliseron fosfat sentaz (*AGPS*), fitanoil-KoA hidroksilaz gibi enzimlerin peroksizoma alınması engellenir ve plazmalojen biyosentezinde ciddi aksaklık oluşur. *PEX7* genindeki en yaygın mutasyonlardan biri *p.Leu292Ter* mutasyonudur ve Avrupa kökenli bireylerde yüksek frekansta görülür.⁹ Test edilen bireyler arasında taşıyıcılık sıklığı yaklaşık % 6'dır.¹⁰ Bazı mutasyonlar daha hafif fenotiplere yol açarken, bazıları klasik ağır fenotip ile ilişkilidir. Bu da genotip-fenotip korelasyonunun bu hastalıkta önemli olduğunu göstermektedir.¹¹

Rizomelik kondrodisplazi punktata Tip 2, *GNPAT* (gliseronfosfat O-açıltransferaz) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. *GNPAT*, plazmalojen sentezinin ilk basamağında görev alır. Bu enzim eksikliğinde, başlangıç substratlarının sentezi yapılamaz ve plazmalojen düzeyleri belirgin şekilde azalır.^{12,13}

Rizomelik kondrodisplazi punktata Tip 3, *AGPS* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. *AGPS*, plazmalojen sentezinde ikinci enzimatik basamakta görev yapar. *AGPS* fonksiyon kaybı, RKDP fenotipine yol açar. İlginç olarak, bazı *AGPS* mutasyonlarında fenotip daha hafif olabilir ve bu durum, rezidüel enzim aktivitesine bağlıdır.¹⁴⁻¹⁶

Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 4 ve 5, son 10 yıl içinde keşfedilmiştir. RKDP Tip 4, yağ açıl-KoA redüktaz 1 (*FAR1*) geninde meydana gelen mutasyonlarla oluşur. *FAR1*, yağ açıl-KoA'dan yağ alkolü sentezinden sorumludur. Yağ alkolü, plazmalojen sentezinin öncül bileşiğidir. *FAR1* mutasyonlarında, plazmalojen sentezinde geri dönüşümsüz eksiklik gelişir. Bu tipte iskelet displazisi daha az belirgin olabilir ve nörogelişimsel bulgular ön plandadır.¹⁷

Rizomelik kondrodisplazi punktata Tip 5, *PEX5* geninin uzun izoformu olan *PEX5L*'deki frameshift mutas-

yonlarla ilişkilidir. *PEX5L*, PTS2 sinyal dizili proteinlerin taşınmasından sorumludur. Mutasyonlar, yalnızca uzun izoformu etkileyerek PTS2 taşınmasında bozulmaya neden olur. Bu durum, yalnızca plazmalojen sentezine katılan PTS2 proteinlerinin peroksizomal taşınımını etkilerken, PTS1 proteomunu korur.¹⁸

Aslında, RKDP alt tipi ile fenotipik şiddet arasında doğrudan bir ilişki bildirilmemiştir; ancak, fenotipik şiddet ile dolaşımdaki rezidüel plazmalojen düzeyleri arasında doğrudan bir korelasyon bulunmaktadır.^{2,19} Ayrıca klasik fenotipte, yaşam süresi genellikle birkaç yıl ile sınırlı iken hafif fenotipli olgularda daha uzun sağkalım ve daha az belirgin gelişimsel gerilik bildirilmiştir. Bu durum, genetik çeşitliliğin hastalık şiddetini önemli ölçüde etkileyebileceğini göstermektedir.^{19,20}

KLİNİK BULGULAR

Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 1

Rizomelik kondrodisplazi punktata Tip 1, peroksizomal biyogenez faktörü 7 (*PEX7*) genindeki mutasyonlar sonucu gelişir ve en sık görülen alt tiptir. Klasik (şiddetli) ve klasik olmayan (hafif) olmak üzere iki formu vardır.⁸

Klasik (şiddetli) RKDP1 bulguları yenidoğan dönemi ve çocukluk çağında görülen bulgular olarak ayrılabilir.

Yenidoğan Döneminde

- Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 1'li yenidoğanlarda, genellikle humeruslarda belirgin olmak üzere bilateral proksimal kısalık (rizomeli) izlenir; femurda ise bu kısalma daha hafif düzeydedir. Bu çocuklarda ayrıca kontraktürler, sert, ağırlı eklemli sıklı ve bu durum bebeklik döneminde huzursuzluk ve irritabiliteye neden olabilir. Kıkırdakta noktasal kalsifikasyonlar ve epifiz ile metafiz bölgelerinde anormallikler (kondrodisplazi punktata), eklem kontraktürleri görülür. Kıkırdaktaki noktasal kalsifikasyonlar daha yaygın olabilir ve hyoid kemik, larenks, kostokondral bileşkeler ve vertebraları da tutabilir.
- Vertebra korpuslarında koronal yarıklar görülebilir.
- Doğumda veya yaşamın ilk aylarında katarakt görülür.
- Doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi genellikle normalin alt sınırındadır.⁸

Çocukluk Döneminde

- **Katarakt:** Bilateral kortikal katarakt, neredeyse tüm etkilenen bireylerde gelişir ve ilerleyicidir. Genellikle 6 aylık olana kadar fark edilir hale gelir.⁸

- **Ağır Zeka Geriliği, Ağır Motor ve Nörogelişimsel Gecikme:** RKDP1'in temel karakteristik özelliklerinden biridir. Gelişimsel zeka katsayıları (developmental quotients, DQ) genellikle 30'un altındadır. Erken gelişimsel becerilerden olan gülümseme ve tanıdık seslere tepki verme gibi davranışlar, RKDP1'li çocukların çoğunda gecikmeli olarak da olsa kazanılır. Ancak, normal gelişen çocuklarda 6 aydan sonra görülen destekle oturma, emekleme, sözel iletişim becerileri gibi beceriler RKDP1'li bireylerde hiç gözlenmez.³
- **Ağır Büyüme ve Gelişme Geriliği:** RKDP1'li bireylerde doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi genellikle normalin alt sınırında yer alır; ancak doğum sonrası büyüme geriliği **çok daha belirgin hale gelir ve yaşam boyu sürer.** Kilo alım hızı, ilk 6 ayda günde 5 grama kadar düşerken, 3 yaşından sonra bu oran günlük 2 gramın altına iner. Üç yaşına gelindiğinde, boy, kilo ve baş çevresi değerleri, sağlıklı bir 4-6 aylık bebek ile aynı persentil aralığında kalır. Bu çocuklar için özel olarak hazırlanmış RKDP1'e özgü büyüme eğrileri mevcuttur.²¹
- **İskelet Bulguları:** Bu bulgularda zamanla ilerleyici değişimler gözlenir. Klasik RKDP1 tanılı çocuklarda özellikle humerusta belirgin olan rizomeli görülür. Noktasal kalsifikasyonların zamanla kaybolması, ancak bu durumun ardından anormal epifizler ve genişlemiş, düzensiz metafizler bırakması 1-3 yaş arasında tipiktir. Ayrıca intervertebral disklerde kalsifikasyonlar da görülebilir. Alında çıkıklık ve kısa, içbükey burun köprüsü, kıkırdak dokunun etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Çocukluk döneminde de kontraktürler, ağırlı eklem sıkı ve hayat kalitesini ciddi oranda etkiler.⁸ RKDP1 tanılı neredeyse tüm bireylerde servikal spinal stenoz görülürken, daha nadir olarak diğer omurga bölümlerini de tutan spinal stenoz, servikal ve torakolomber kifoz da gözlemlenebilir.²²
- **Nöbetler:** RKDP1'li çocukların büyük çoğunluğunda epileptik nöbetler gelişir. Miyoklonik atımlar en sık bildirilen nöbet türü olmakla birlikte, nöbet tipi ve sıklığı bireyler arasında değişkenlik gösterir. Nöbetlerin başlangıç yaşı ortalama 2,5 yıldır.^{3,20}
- **Tekrarlayan Solunum Yolu Enfeksiyonları:** RKDP1'li çocukların çoğunda, tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları görülür. Bu enfeksiyonlar genellikle; nörolojik disfonksiyon, aspirasyon eğilimi, immobilité ve dar göğüs kafesi gibi faktörlerin birleşimiyle ortaya çıkar. Ayrıca plazmalojenler, akciğer dokusunda bulunan ve surfaktan yapısının ayrılmaz bir parçası olan lipidler olduğundan, plazmalojen eksik-

liğinin, kronik solunum yolu hastalıklarında doğrudan rol oynayabileceği düşünülmektedir.^{23,24}

- **Konjenital Kalp Hastalıkları:** RKDP1'li bireylerde konjenital kalp anomalileri sık görülmektedir. Hollanda ve Kuzey Amerika kohortlarında, sırasıyla %52 ve %64 oranında kalp malformasyonları tanımlanmıştır.^{25,26} En sık bildirilen anomaliler ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD), fallot tetralojisi, periferik pulmoner stenozdur.⁸
- **Diğer Anomaliler:** White ve arkadaşlarının 2003 yılında incelediği kohortta, olguların yaklaşık %50'sinde egzama, hafif iktiyozis ve cilt döküntüleri rapor edilmiştir.³ Bunun yanı sıra, bazı bireylerde üreteropelvik bileşke darlığı, yarı damak, diyafragma hernisi, hipospadias, kriptorşidizm gibi doğumsal malformasyonlar da gözlenmiştir.^{3,27}
- Etkilenen çocukların çoğu yaşamın ilk on yılına ulaşamaz, bir kısmı yenidoğan döneminde kaybedilir.⁸ Bu hastalarda yaşam beklentisi belirgin şekilde kısalmıştır ve sağkalım belirtilerin şiddetine göre farklılıklar gösterir. Eski yayınlarda, bireylerin yalnızca %50'sinin beş yaşını geçtiği bildirilirken³, daha yakın tarihli bir çalışmada, bireylerin yaklaşık %75'inin bu yaşa kadar yaşadığı bildirilmiştir.¹⁹ Vakaların büyük çoğunluğunda ölüm solunum problemlerine bağlı olarak gelişir.^{3,28}
- Klasik olmayan (hafif) RKDP1 hastalarında ise bulgular şu şekilde tanımlanır:
- **Katarakt:** Çoğunda ilk 2 yaşta bilateral katarakt görülür.
- **İskelet Bulguları:** Hafif fenotipe sahip RKDP1'li bireylerin çoğunda, özellikle dirsek, diz ve kalça eklemlerinde fleksiyon kontraktürlerine bağlı olarak eklem hareket açıklığında kısıtlılık gelişir. Radyolojik olarak kondrodizplazi punktata (KDP) bulgusu, RKDP1 tanısı sırasında sıklıkla saptansa da, bu hasta grubunda rizomelik ekstremite kısalığı yaygın olarak gözlenmez. Kalça eklemi deformiteleri, özellikle coks vara ve küçük femur başları bildirilmiş radyolojik bulgular arasındadır. Bu bireylerin çoğu, hareket kabiliyetini ve günlük yaşam aktivitelerini iyileştirmek için zamanla ortopedik cerrahiye ihtiyaç duyarlar.^{20,29}
- **Büyüme ve Gelişme Geriliği:** Klasik tipe kıyasla daha hafif düzeyde zeka, büyüme ve gelişme geriliği vardır. Klinik olarak destekle veya desteksiz yürüyebilirler. Sözlü veya sözsüz iletişim türlerini kullanabilirler.⁸
- **Nöbetler:** Hafif RKDP1 fenotipine sahip bireylerden oluşan bir kohort çalışmasında, dört bireyden üçünde

geç çocukluk döneminde (7-21 yaş arası) epileptik nöbetler geliştiği bildirilmiştir. Bu grupta absans nöbetler, tonik-klonik nöbetler daha sık gözlenen nöbet türleridir.²⁰

- **Diğer:** İşitme kaybı, dermatolojik bulgular (iktiyoiform döküntü) ve kardiyak patolojiler (Atriyal septal defekt, 1. Derece atriyoventriküler blok, mitral kapak prolapsusu gibi) de eşlik edebilir.^{11,8,20,25} Ayrıca hafif RKDP1 olgularında, özellikle okul çağında ortaya çıkan dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile otizm spektrum bozukluğu gibi davranışsal bozukluklar tanımlanmıştır.²⁰

Genel yaşam beklentisi klasik RKDP1'den önemli ölçüde daha uzundur ve yetişkinliğe kadar hayatta kalma oranı vardır.^{20,25} Duker ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, etkilenen 12 kişiden 11'inin yetişkinliğe kadar hayatta kaldıklarını bildirmişlerdir.¹⁹

Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 2

Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 2 (RKDP2), plazmalojen biyosentez yolunun erken evresinde yer alan gliseronfosfat O-açıltransferaz (*GNPAT*) genindeki bialelik mutasyonlara bağlı otozomal resesif kalıtılan, son derece nadir görülen bir peroksizomal hastalıktır.² *GNPAT* genindeki mutasyonlara bağlı gelişen bu alt tipte, klinik tablo RKDP Tip 1'e benzerlik gösterir. Hastalar genellikle doğumda belirgin rizomeli, epifizyal kalsifikasyonlar, mikrosefali ve belirgin alın, geniş burun kötü, hipertelorizm, epikantus, mikrognati, yüksek damak gibi yüz dismorfizmi ile tanınır. Nörogelişimsel gerilik, epilepsi ve solunum problemleri de yaygındır. Neredeyse tüm etkilenen bireylerde, doğumda görülebilen ya da erken çocukluk döneminde gelişen kataraktlar mevcuttur. Bu bireylerde ayrıca ağır nörogelişimsel gerilik ve büyüme geriliği, epilepsi, solunum problemleri görülür. Tip 1'den farklı olarak, plazmalojen biyosentezindeki erken adımlardan birinin bozulması söz konusudur. Rizomelik kondrodisplazi tip 2'de, plazmalojen sentez kapasitesi ciddi şekilde bozulmuştur. Eritrosit membranlarındaki plazmalojen düzeyleri çok düşüktür. Genetik testlerle, *GNPAT* geninde hastalığa neden olan mutasyonları tanımlamak temel tanı yöntemidir.^{16,13,30}

Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 3

Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 3 (RKDP3), otozomal resesif geçişli ve *AGPS* genindeki mutasyonların yol açtığı son derece nadir bir plazmalojen biyosentez bozukluğudur. *AGPS* enzimi (alkilgliseron fosfat sentaz), plazmalojen sentezindeki kritik ikinci adımı gerçekleştirir

ve bu nedenle *AGPS* fonksiyon kaybı özellikle ciddi biyokimyasal anormalliklere neden olur.¹⁴ *AGPS* mutasyonlu bir fare modeli, RKDP3'ün plazmalojen eksikliği, göz anomalileri ve kemik bozukluklarını doğrulamıştır. Bu modelde yaklaşık %50 embriyonik ölüm ve hayatta kalan farelerde de özellikle humerus kısalığı, katarakt ve testiküler anormallikler gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, *AGPS* fonksiyon kaybının ciddi gelişimsel sonuçlar doğurduğunu ve plazmalojen eksikliğinin model organizmada da yansıtıldığını gösterir.¹⁵

Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 3, klinik olarak tip 1 ve 2 ile büyük ölçüde örtüşen bulgular sergiler; ileri derecede rizomeli, epifizyal kalsifikasyonlar, konjenital katarakt, nörogelişimsel gecikme, kaslarda hipotoni, dismorfik görünüm ve epilepsi nöbetleri tip 1 ve 2 ile ortak bulgularıdır. Nadir görülen bu alt tipte fenotipik spektrum değişkendir; bazı olgular daha hafif seyredebilir. Biyokimyasal olarak, eritrosit plazmalojen düzeyleri belirgin şekilde düşüktür. Plazmalojen düzeyi ile fenotip şiddeti arasında bağlantı gözlemlenmiş, protein modelleme ve fonksiyonel çalışmalar rezidüel enzim aktivitesinin seyri etkilediğini göstermiştir.^{14,16} 2022'ye kadar literatürde yalnızca 10 tane RKDP3 olgusu yer almakta olup, İli ve ekibi iki yeni vaka bildirmiştir.¹⁴

Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 3 tanısı, tüm RKDP alt tiplerine özgü klinik-biyokimyasal tabloya ek olarak *AGPS* gen analizi ile doğrulanır. Özellikle rezidüel *AGPS* aktivitesine bağlı olarak fenotip spektrumu geniştir ve diğer tiplerle ayırıcı tanı gerektirebilir. Tanıda biyokimyasal ölçümler (eritrosit plazmalojen düzeyi) ve moleküler testler birlikte kullanılmalıdır.^{14,16}

Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 4

Plazmalojen biyosentez yolundaki ilk enzimlerden biri, yağ açıl-KoA redüktaz 1 (*FAR1*)'dir. *FAR1* enzimi, plazmalojen sentezine giden yola eter ve vinil eter yapılarında kullanılmak üzere yağ alkollerini sağlar. Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 4 (RKDP4), *FAR1* genindeki otozomal resesif mutasyonlarla ortaya çıkan nadir bir formdur. Buchert ve arkadaşları, daha önce yalnızca üç genle ilişkili olduğu düşünülen bir peroksizomal bozukluk olan RKDP'nin etiyolojik spektrumunu genişleterek bu tabloya iskelet sistemi etkilenmeden ağır zeka geriliğiyle seyreden *FAR1* genini de dahil etmişlerdir. Bu mutasyonlar şiddetli nörogelişimsel gerilik, epilepsi, katarakt ve zeka geriliği ile ilişkili bulunmuştur. *GNPAT*, *AGPS* ve *FAR1* genlerindeki mutasyonların sonucunda plazmalojen eksikliği gelişir ve semptomların çoğu benzer olsa da RKDP4 olan bazı vakalarda rizomeli bulunmaması dikkat

çekicidir. RKDP4'ün seyri Tip 1-3 formu kadar iyi karakterize edilmemiştir, olgu sayısı azdır. Birçok yönden tipik RKDP özelliklerini taşır; ağır zeka geriliği, konjenital katarakt, büyüme geriliği, spastisite, epilepsi, mikrosefali ve serebellar atrofi diğer RKDP tipleri ile benzer bulgularıdır. Nörolojik bulgular ön plandadır ve fenotip genellikle ağırdır. Literatürde aynı aileden 2 ve başka bir aileden 1 tane *FAR1* mutasyonu olan vaka bildirilmiştir. Bu vakalar ile klasik RKDP1 arasındaki en belirgin fark, *FAR1* mutasyonu olan 3, 5 ve 19 yaşlarındaki bu 3 vakanın rizomeli ve iskelet displazisinin bulunmamasıdır. Ayrıca klasik RKDP'li bireyler genellikle yaşamın ilk on yılını tamamlayamazken, bu vakalardan birinin klasik RKDP ile benzer düzeyde düşük plazmalojen seviyelerine sahip olmasına rağmen 19 yaşında hala hayatta olduğu bildirilmiştir. Bu fenotipik farklılıkların altında yatan mekanizmalar net olarak bilinmemekle birlikte, muhtemelen dokuya özgü kompanzasyon mekanizmaları ile ilgili olduğu düşünülmektedir.^{17,31}

Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 5

Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 5 (RKDP5), yakın dönemde tanımlanmış bir alt tiptir ve *PEX5* geninin uzun izoformundaki (*PEX5L*) mutasyonlarla ilişkilidir. Bu formda görülen bozukluklar, klasik Zellweger spektrum bozuklukları (ZSB) ile bazı ortak yönleri sahip olsa da, fenotipik olarak RKDP'ye özgü belirti ve bulgularla daha yakından örtüşmektedir. *PEX5L*, hem PTS1 (Peroxisomal Targeting Signal 1) taşıyan proteinlerin tanınmasında görev yapar, hem de PTS2 işaretli proteinlerin peroksizomal matrikse taşınmasında *PEX7* ile birlikte koreseptör olarak çalışır. Dolayısıyla *PEX5L*'deki işlev kaybı, PTS2 taşıyan önemli enzimlerin (örneğin *AGPS*) peroksizomal taşınımını engeller ve plazmalojen sentezinde belirgin azalma ile sonuçlanır. Bu da RKDP'ye özgü patofizyolojik tablonun ortaya çıkmasına neden olur. *PEX5L* mutasyonları olan bireylerde ZSB'na özgü hepatik disfonksiyon ve işitme kaybı gibi bazı tipik bulguların görülmemesi; ancak katarakt, kondrodisplazi punktata, mikrosefali ve entelektüel yetersizlik gibi RKDP'ye özgü bulguların öne çıkması bu ayırımı destekler. Literatürde tanımlanan hastalarda konjenital katarakt, postnatal büyüme geriliği, mikrosefali ve ağır zihinsel gerilik, humerus kısalığı ve kondrodisplazi punktata gözlenmiştir. Bazı hastalar erişkin yaşlara kadar yaşayabilir ve bu hastalarda daha hafif fenotipler gözlenebilir. RKDP5, biyokimyasal olarak tip 1 ile benzerlikler gösterdiğinden, hastaların değerlendirilmesinde genetik analiz ve gerekirse fibroblast kültürlerinde enzimatik çalışmaların yapılması önerilir.^{18,32,33}

DOĞUM ÖNCESİ BULGULAR

Rizomelik kondrodisplazi punktata, bazı olgularda doğum öncesi dönemde saptanabilir bulgularla kendini gösterebilir. Prenatal ultrasonografide (USG) en yaygın görülen bulgu, proksimal uzun kemiklerde kısalık yani rizomelidir. Femur ve humerus gibi kemiklerin intrauterin yaşa göre kısa olması dikkat çeker. Bazen ekstremitelerde kemiklerindeki noktasal kalsifikasyonlar da antenatal dönemde fark edilebilir. Bununla birlikte, bu epifizyal beneklenme bulguları genellikle postnatal radyografilerde daha net görülür. Bazı olgularda vertebral displazisine ait bulgular da saptanabilir. Ek olarak, intrauterin büyüme geriliği (IUGR), polihidramniyos ve bazen kardiyak anomaliler de prenatal taramalarda eşlik edebilir.^{34,35} Nadir durumlarda, bilateral kataraktın ileri düzey ultrasonografik görüntüleme ile fark edilmesi mümkün olabilir.³⁶ Prenatal dönemde şüpheli bulgular tespit edilen olgularda, aile öyküsü ve özellikle akraba evliliği varlığı, tanı şüphesini güçlendirir. Bu durumlarda, amniyosentez ile biyokimyasal analiz veya invaziv olmayan genetik testler yapılabilir. RKDP'ye özgü plazmalojen eksikliği veya *PEX7*, *GNPAT*, *AGPS* gibi genlerdeki mutasyonların saptanması ile doğum öncesi tanı konabilir.^{35,37}

GÖRÜNTÜLEME VE LABORATUVAR BULGULARI

Rizomelik kondrodisplazi punktatanın, radyolojik olarak oldukça karakteristik bulguları vardır. Görüntüleme yöntemleri hem tanıya yardımcı olur hem de klinik takibi yönlendirir. Özellikle postnatal dönemlerde yapılan görüntüleme incelemeleri hastalığın ayırıcı tanısında kritik öneme sahiptir. Postnatal direkt grafilerde, kondrodisplazi punktata adı verilen metafiz ve epifizlerde noktasal kalsifikasyonlar izlenir. Bu kalsifikasyonlar en sık diz, kalça, omuz ve dirsek eklemlerinde gözlenir; ancak hyoid kemik, larinks, kostokondral bileşkeler ve vertebra-lara da yayılabilir. Zamanla bu kalsifikasyonlar kaybolur ve yerlerinde epifizal anormallikler, düzensiz metafizler ve kemik deformiteleri kalır. Lateral omurga radyografilerinde ossifiye olmamış kırırdağı temsil eden vertebral gövdelerin radyolüsent koronal yarıkları gözlenebilir. Bu görünüm, RKDP'ye özgü önemli bulgulardan biridir. Ek olarak, ilerleyen yaşlarda intervertebral disklerde kalsifikasyon ve kraniyofasiyal displazi (frontal bossing, konkav nazal köprü) gibi sekonder bulgular da gelişebilir.⁸ Klasik RKDP1'li çocuklara ait MRG görüntülerinin incelendiği bir çalışmada, tüm bireylerde servikal stenoz tespit edilmiş. Daha yaygın spinal stenoz, servikal kifoz

ve torakolomber kifoz gibi diğer omurga anomalileri de saptanmış ancak daha düşük sıklıkta görülmüştür. Ayrıca tethered cord (gerilmiş omurilik sendromu) olgularına da rastlanmıştır.²⁷

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle santral sinir sistemi tutulumu olan olgularda tercih edilir. RKDP'li hastalarda rutin beyin görüntülemeleri genellikle normaldir. Bazı hastalarda serebral ve serebellar atrofi ile birlikte ventrikül ve beyin omurilik sıvısı mesafelerinde genişleme izlenebilir.³⁸ Özellikle serebellar atrofi zamanla ilerleyici özellik gösterir.³⁹ Beyin görüntülemesinde, miyelinizasyonun gecikmesi sık izlenen bir bulgudur. MR Spektroskopi (MRS) incelemelerinde; supratentoryal beyaz cevherde sinyal anormallikleri, kolin-kreatinin oranlarında azalma ve hareketli lipid seviyelerinde artış görülebilir. Plazmalojenler miyelin yapısının temel bileşenleri olduğundan bu bulgular, plazmalojen eksikliğinin bir sonucu olarak değerlendirilir.^{20,39,40}

TANI

Rizomelik kondrodizplazi punktata tanısı, klinik bulguların yanı sıra radyolojik, biyokimyasal ve genetik analizlerle konur. Doğumda ya da prenatal dönemdeki USG bulguları, postnatal dönemde iskelet sistemi radyografileri tanı için önemli olup, epifiz bölgelerinde benekli kalsifikasyonlar tipiktir. Bunlar genellikle femur, humerus ve diğer uzun kemiklerde izlenmekle birlikte kranial ve spinal kemiklerde de displazik değişiklikler görülebilir. Ek olarak, vertebral cisimlerde yassılaşma, kranial sütürlerde genişleme ve yüz kemiklerinde hipoplazi saptanabilir. Direkt grafi bulguları kadar tipik olmasa da MRG ve MRS bulguları da tanıda yardımcı olabilir.^{21,39-43}

Laboratuvar incelemelerinde, tüm tiplerde ortak sonuç, eritrosit membranlarında plazmalojen seviyelerindeki belirgin azalma ve bunun sonucunda ortaya çıkan hücresel zar yapısı bozukluklarıdır. Bu RKDP için temel biyokimyasal işarettir. Fitanik asit düzeyi, bazı olgularda artmış olabilir. RKDP tip 1'de fitanik asit düzeylerini yüksektir. Bu alt tipe sahip bireylerde fitanik asidin yıkımı bozulmuştur ve bu durum toksik birikim ile sonuçlanır.⁴⁴ RKDP tip 2, 3 ve 4'te fitanik asit düzeyleri genellikle normaldir. Tip 2 ve 3'te asıl problem, plazmalojen biyosentez yolundaki enzimatik defektlerdir, fakat fitanik asit metabolizmasında görevli enzimler doğrudan etkilenmez. Tip 4'te *FAR1* genindeki mutasyonlar nedeniyle, plazmalojen sentezi için gerekli olan yağ alkollerini sağlayamaz ve plazmalojen sentezi etkilenir, ancak *FAR1* fitanik asit metabolizmasında görevli değildir. Tip5'te fitanik asit düzeyleri

hafif yüksek olabilir. *PEX5* uzun izoformundaki bozulma, hem PTS1 hem de PTS2 proteinlerin peroksizomal taşınmasını etkileyebilir. Bu durum, fitanik asit metabolizmasını da dolaylı olarak bozabilir, fakat bu etki *PEX7* mutasyonundaki kadar belirgin değildir.^{33,45} RKDP'da çok uzun zincirli yağ asitleri genellikle normaldir; bu diğer peroksizomal hastalıklardan ayırt edilmesine yardımcı olur. İdrar analizinde pipetikolik asit ve diğer peroksizomal metabolitler görülebilir. Biyokimyasal bulgular, klinik tabloyla birlikte değerlendirilmeli ve moleküler genetik testlerle doğrulanmalıdır.^{42,43,46}

Kesin tanı, ilgili genlerdeki mutasyonların saptanması ile doğrulanır. *PEX7* (Tip 1), *GNPAT* (Tip 2), *AGPS* (Tip 3), *FAR1* (Tip 4) ve *PEX5L* (Tip 5) genleri incelenmelidir. Moleküler analiz, hem tanının kesinleştirilmesini sağlar hem de prenatal tanı ve genetik danışmanlık açısından önem taşır. Ayırıcı tanıda, diğer konjenital kondrodizplaziler, Zellweger spektrum bozuklukları, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Conradi-Hünemann sendromu gibi peroksizomal ve kolesterol biyosentez bozuklukları göz önünde bulundurulmalıdır.^{1,16,20,46,47}

TEDAVİ VE İZLEM

Rizomelik kondrodizplazi punktatanın tüm tipleri için günümüzde hastalığı modifiye edici spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavi yaklaşımı semptomatik ve destekleyicidir. Multidisipliner bir ekip ile yürütülen tedavi, hastanın yaşam kalitesini artırmaya ve komplikasyonları önlemeye yöneliktir. Bu olgularda yaşam beklentisi düşük olup, medikal bakım daha çok semptomların hafifletilmesine ve komplikasyonların önlenmesine yöneliktir. Buna karşılık, nonklasik (hafif) RKDP1 formuna sahip çocuklarda ortopedik cerrahiler yürüme yetisinin korunması ve eklem hareketliliğinin artırılması amacıyla uygulanmaktadır. Ayrıca, bireyselleştirilmiş eğitim planları sayesinde bu çocukların eğitim sisteminden en üst düzeyde fayda sağlamaları mümkün olabilir.^{8,20}

RKDP tanılı bireylerin yönetimi, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Katarakt gelişimi genellikle erken çocukluk döneminde izlendiğinden, erken dönemde oftalmolojik değerlendirme yapılmalı ve görme yetisinin desteklenmesi amacıyla gerekirse cerrahi müdahale yapılmalıdır. Gelişimsel kalça displazisi, eklem hareket kısıtlılığı ve kontraktürlerin yönetiminde ortopedi ve fizik tedavi desteği gereklidir. Motor gelişimi desteklemek amacıyla fizyoterapi programları önerilir. Nörolojik komplikasyonlar arasında yer alan epileptik nöbetler, uygun antiepileptik ilaçlarla kontrol altına alınmalıdır. Büyüme geriliği, gene-

tik sendromun doğal bir parçasıdır ve genellikle beslenme desteğiyle izlenir. Solunum fonksiyonları bozulmuş hastalarda, enfeksiyonların erken tanısı ve tedavisi yaşamsal öneme sahiptir. Gerekli durumlarda oksijen desteği ve trakeostomi gibi girişimsel tedaviler uygulanabilir. Beslenme problemleri yaşayan çocuklarda gastrostomi tüpü ile enteral beslenme planlanabilir.^{8,20} Bazı hastalarda fitanik asit birikimi olduğundan, fitanik asit içeriği yüksek gıdalardan (örneğin süt ürünleri, bazı balık türleri gibi) kaçınılması önerilir. Ancak bu diyetin etkinliği sınırlıdır ve yalnızca nonklasik RKDP1 gibi seçilmiş olgularda uygulanır.⁴⁸

Kardiyak anormallikler mevcutsa kardiyojini takibi önerilir. Erken tanı alan bireylerde, nörolojik gelişimsel potansiyeli en üst düzeye çıkarmak için özel eğitim programları ve bireysel gelişim desteği sağlanmalıdır.²⁶

Genetik danışmanlık, özellikle akraba evliliği olan ailelerde büyük önem taşır. Prenatal tanı imkanı sunulmalı ve riskli gebeliklerde moleküler testler yapılmalıdır. Son yıllarda yapılan bazı deneysel çalışmalar, plazmalojen düzeylerini artırmaya yönelik tedaviler üzerine odaklanılsa da, henüz klinik uygulamaya girmiş bir ajan bulunmamaktadır.²⁶

KAYNAKLAR

- Wanders RJ, Waterham HR. Peroxisomal disorders I: biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. *Clin Genet*. 2005;67(2):107-33.
- Luisman T, Smith T, Ritchie S, Malone KE. Genetic epidemiology approach to estimating birth incidence and current disease prevalence for rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):300.
- White AL, Modaff P, Holland-Morris F, Pauli RM. Natural history of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet A*. 2003;118a(4):332-42.
- Muratoğlu Şahin N, Bilici ME, Kurnaz E, Pala Akdoğan M, Ceylaner S, Aycan Z. Type 1 rhizomelic chondrodysplasia punctata with a homozygous PEX7 mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(8):889-92.
- Shimozawa N. Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(2):193-7.
- Spranger JW, Opitz JM, Bidder U. Heterogeneity of Chondrodysplasia punctata. *Humangenetik*. 1971;11(3):190-212.
- Stoll C, Dött B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet*. 1989;35(2):88-92.
- Braverman NE, Carroll R, Fallatah W, Jain M. PEX7-Related Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2025, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
- Braverman N, Steel G, Lin P, Moser A, Moser H, Valle D. PEX7 gene structure, alternative transcripts, and evidence for a founder haplotype for the frequent RCDP allele, L292ter. *Genomics*. 2000;63(2):181-92.
- Mathijssen IB, Henneman L, van Eeten-Nijman JM, Lakeman P, Ottenheim CP, Redeker EJ, et al. Targeted carrier screening for four recessive disorders: high detection rate within a founder population. *Eur J Med Genet*. 2015;58(3):123-8.
- Braverman N, Chen L, Lin P, Obie C, Steel G, Douglas P, et al. Mutation analysis of PEX7 in 60 probands with rhizomelic chondrodysplasia punctata and functional correlations of genotype with phenotype. *Hum Mutat*. 2002;20(4):284-97.
- Wanders RJ, Schumacher H, Heikoop J, Schutgens RB, Tager JM. Human dihydroxyacetonephosphate acyltransferase deficiency: a new peroxisomal disorder. *J Inher Metab Dis*. 1992;15(3):389-91.
- Sayed J, Gamal A, Theyab A, Algahtani M, Aldaadi BB. Neonatal rhizomelic chondrodysplasia punctata type 2 caused by a novel homozygous variant in the GNPAT gene. *Clin Case Rep*. 2023;11(6):e7504.
- İli EG, Gezdirici A, Di Pietro E, Yergeau C, Braverman N. Expanding the genotypic and phenotypic landscapes of rhizomelic chondrodysplasia punctata type 3 (RCDP3) with two novel families, and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2022;188(11):3229-35.
- Liegel RP, Ronchetti A, Sidjanin DJ. Alkylglycerone phosphate synthase (AGPS) deficient mice: models for rhizomelic chondrodysplasia punctata type 3 (RCDP3) malformation syndrome. *Mol Genet Metab Rep*. 2014;1:299-311.
- Itzkovitz B, Jiralerspong S, Nimmo G, Loscalzo M, Horovitz DD, Snowden A, et al. Functional characterization of novel mutations in GNPAT and AGPS, causing rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) types 2 and 3. *Hum Mutat*. 2012;33(1):189-97.
- Buchert R, Tawamie H, Smith C, Uebe S, Innes AM, Al Hallak B, et al. A peroxisomal disorder of severe intellectual disability, epilepsy, and cataracts due to fatty acyl-CoA reductase 1 deficiency. *Am J Hum Genet*. 2014;95(5):602-10.
- Barøy T, Koster J, Strømme P, Ebberink MS, Misceo D, Ferdinands S, et al. A novel type of rhizomelic chondrodysplasia punctata, RCDP5, is caused by loss of the PEX5 long isoform. *Hum Mol Genet*. 2015;24(20):5845-54.
- Duker AL, Niiler T, Kinderman D, Schouten M, Poll-The BT, Braverman N, et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata morbidity and mortality, an update. *Am J Med Genet A*. 2020;182(3):579-83.
- Bams-Mengerink AM, Koelman JH, Waterham H, Barth PG, Poll-The BT. The neurology of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:174.
- Duker AL, Niiler T, Eldridge G, Brereton NH, Braverman NE, Bober MB. Growth charts for individuals with rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet A*. 2017;173(1):108-13.
- Abousamra O, Kandula V, Duker AL, Rogers KJ, Bober MB, Mackenzie WG. Cervical Spine Deformities in Children With Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata. *J Pediatr Orthop*. 2019;39(9):e680-e6.
- Oswald G, Lawson C, Raymond G, Golden WC, Braverman N. Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1 and fulminant neonatal respiratory failure, a case report and discussion of pathophysiology. *Am J Med Genet A*. 2011;155a(12):3160-3.
- Braverman NE, Moser AB. Functions of plasmalogen lipids in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(9):1442-52.
- Huffnagel IC, Clur SA, Bams-Mengerink AM, Blom NA, Wanders RJ, Waterham HR, et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata and cardiac pathology. *J Med Genet*. 2013;50(7):419-24.
- Duker AL, Eldridge G, Braverman NE, Bober MB. Congenital heart defects common in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet A*. 2016;170a(1):270-2.
- Khanna AJ, Braverman NE, Valle D, Sponseller PD. Cervical stenosis secondary to rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet*. 2001;99(1):63-6.
- Wardinsky TD, Pagon RA, Powell BR, McGillivray B, Stephan M, Zonana J, et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata and survival beyond one year: a review of the literature and five case reports. *Clin Genet*. 1990;38(2):84-93.
- Barth PG, Wanders RJ, Schutgens RB, Staalman CR. Variant rhizomelic

- chondrodysplasia punctata (RCDP) with normal plasma phytanic acid: clinico-biochemical delineation of a subtype and complementation studies. *Am J Med Genet.* 1996;62(2):164-8.
30. Ofman R, Hettema EH, Hogenhout EM, Caruso U, Muijsers AO, Wanders RJ. Acyl-CoA: dihydroxyacetonephosphate acyltransferase: cloning of the human cDNA and resolution of the molecular basis in rhizomelic chondrodysplasia punctata type 2. *Hum Mol Genet.* 1998;7(5):847-53.
 31. Westenberger A, Ruiz-Herrera A, Bozdoğan S, Bisgin A, Almuqbil M, Alhashem A, et al. Spectrum of FAR1 (Fatty Acyl-CoA Reductase 1) Variants and Related Neurological Conditions. *Mov Disord.* 2023;38(3):502-4.
 32. Ebberink MS, Mooyer PA, Koster J, Dekker CJ, Eyskens FJ, Dionisi-Vici C, et al. Genotype-phenotype correlation in PEX5-deficient peroxisome biogenesis defective cell lines. *Hum Mutat.* 2009;30(1):93-8.
 33. Matsumura T, Otera H, Fujiki Y. Disruption of the interaction of the longer isoform of Pex5p, Pex5pL, with Pex7p abolishes peroxisome targeting signal type 2 protein import in mammals. Study with a novel Pex5-impaired Chinese hamster ovary cell mutant. *J Biol Chem.* 2000;275(28):21715-21.
 34. Duff P, Harlass FE, Milligan DA. Prenatal diagnosis of chondrodysplasia punctata by sonography. *Obstet Gynecol.* 1990;76(3 Pt 2):497-500.
 35. Erdogdu E, Dilek N, Arisoy R, Tahaoglu AE, Karacor T, Andan C. PRENATAL DIAGNOSIS OF RHIZOMELIC CHONDRODYSPLASIA PUNCTATA. *Genet Couns.* 2016;27(4):533-5.
 36. Başbuğ M, Serin IS, Özçelik B, Güneş T, Akçakuş M, Tayyar M. Prenatal ultrasonographic diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata by detection of rhizomelic shortening and bilateral cataracts. *Fetal Diagn Ther.* 2005;20(3):171-4.
 37. Gerami R, Barkhordari S. Antenatal ultrasonographic diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J Ultrasound.* 2023;26(2):539-42.
 38. Powers JM, Kenjarski TP, Moser AB, Moser HW. Cerebellar atrophy in chronic rhizomelic chondrodysplasia punctata: a potential role for phytanic acid and calcium in the death of its Purkinje cells. *Acta Neuropathol.* 1999;98(2):129-34.
 39. Bams-Mengerink AM, Majoie CB, Duran M, Wanders RJ, Van Hove J, Scheurer CD, et al. MRI of the brain and cervical spinal cord in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Neurology.* 2006;66(6):798-803; discussion 789.
 40. Alkan A, Kutlu R, Yakinci C, Sigirci A, Aslan M, Sarac K. Delayed myelination in a rhizomelic chondrodysplasia punctata case: MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging.* 2003;21(1):77-80.
 41. Viola A, Confort-Gouny S, Ranjeva JP, Chabrol B, Raybaud C, Vintila F, et al. MR imaging and MR spectroscopy in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(3):480-3.
 42. Motley AM, Brites P, Gerez L, Hogenhout E, Haasjes J, Benne R, et al. Mutational spectrum in the PEX7 gene and functional analysis of mutant alleles in 78 patients with rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1. *Am J Hum Genet.* 2002;70(3):612-24.
 43. Irving MD, Chitty LS, Mansour S, Hall CM. Chondrodysplasia punctata: a clinical diagnostic and radiological review. *Clin Dysmorphol.* 2008;17(4):229-41.
 44. Landino J, Jnah AJ, Newberry DM, Iben SC. Neonatal Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1: Weaving Evidence Into Clinical Practice. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2017;31(4):350-7.
 45. Honsho M, Hashiguchi Y, Ghaedi K, Fujiki Y. Interaction defect of the medium isoform of PTS1-receptor Pex5p with PTS2-receptor Pex7p abrogates the PTS2 protein import into peroxisomes in mammals. *J Biochem.* 2011;149(2):203-10.
 46. Purdue PE, Zhang JW, Skoneczny M, Lazarow PB. Rhizomelic chondrodysplasia punctata is caused by deficiency of human PEX7, a homologue of the yeast PTS2 receptor. *Nat Genet.* 1997;15(4):381-4.
 47. Wanders RJ, Dekker C, Hovarth VA, Schutgens RB, Tager JM, Van Laer P, et al. Human alkyl dihydroxyacetonephosphate synthase deficiency: a new peroxisomal disorder. *J Inher Metab Dis.* 1994;17(3):315-8.
 48. Smeitink JA, Beemer FA, Espeel M, Donckerwolcke RA, Jakobs C, Wanders RJ, et al. Bone dysplasia associated with phytanic acid accumulation and deficient plasmalogen synthesis: a peroxisomal entity amenable to plasmapheresis. *J Inher Metab Dis.* 1992;15(3):377-80.

Peroksizom İlişkili Safra Asit Metabolizması Bozuklukları

Peroxisome-Related Bile Acid Metabolism Disorders

 Melis KIRMIZITAŞ¹,  Merve BİLEN¹,  Nur ARSLAN¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları AD, İzmir, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Melis KIRMIZITAŞ; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları AD, İzmir, Türkiye; drmeliskirmizitas@gmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Kırmızıtaş M, Bilen M, Arslan N. Peroksizom ilişkili Safra Asit Metabolizması Bozuklukları. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.57-64

ÖZET Kolesterolde safra asitlerinin üretimi sürecinin son basamakları peroksizomlarda gerçekleşir. Bu süreçte rol alan transport proteinler veya enzimlerin genetik eksikliklerinde safra asit sentezi gerçekleşmez ve bazı klinik bulgulara yol açar. Peroksizomal safra asit sentez bozuklukları transport protein eksikliği (ABCD3), AMACR eksikliği, yağ asidi oksidasyon basamaklarında bozukluk (ACOX2, DBP ve SCPx eksikliği), safra asit konjugasyon defektleri (BAAT ve BACL eksikliği) olmak üzere dört kategoride sınıflandırılabilir. Klinik bulgular yenidoğan döneminden erişkin yaşa kadar çok geniş bir yelpazede seyretse de yenidoğan döneminde kolestaz, daha sonraki dönemlerde karaciğer fonksiyon bozukluğu, hepatosplenomegali, nöropsikiyatrik bulgular, ensefalopati, rabdomiyoliz, hipoglisemi, endokrin bozukluklar, dismorfik bulgular görülebilir. Hastalıkların tanısında peroksizomal metabolitlerde anormallikler ve safra asit ara metabolitlerinde birikme görülür. Ancak son yıllarda tanı genetik çalışmalarla konulmaktadır. Peroksizomal safra asit metabolizması bozukluklarının büyük kısmında etkili tedavi bulunmamaktadır. Ancak az sayıda hasta yayınlanmakla birlikte, AMACR eksikliğinde fitanik ve pristanik asitten kısıtlı diyetle birlikte kolik asit, safra asit konjugasyon defektlerinde de glukolik asit tedavileri kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Peroksizom; safra asit sentezi; kolestaz; izole karaciğer hastalığı; nörolojik bulgular

ABSTRACT The final stages of bile acid synthesis from cholesterol occur within peroxisomes. Genetic deficiencies in transport proteins or enzymes involved in this metabolic pathway may impair bile acid synthesis, leading to a range of clinical manifestations. Peroxisomal bile acid synthesis disorders are associated with defects in transport proteins such as ABCD3, enzymatic deficiencies including AMACR, abnormalities in fatty acid β -oxidation pathways involving enzymes such as ACOX2, DBP, and SCPx, and bile acid conjugation defects related to BAAT and BACL. Although the clinical presentation can vary widely, ranging from the neonatal period to adulthood, common features include neonatal cholestasis and, at later stages, hepatic dysfunction, hepatosplenomegaly, neuropsychiatric symptoms, encephalopathy, rhabdomyolysis, hypoglycemia, endocrine abnormalities, and dysmorphic features. During diagnostic evaluation, abnormalities in peroxisomal metabolites and accumulation of intermediate bile acid metabolites are frequently observed. However, genetic testing has become the mainstay for definitive diagnosis in recent years. At present, effective treatment is lacking in most peroxisomal bile acid metabolism disorders. Nevertheless, a limited number of case reports have suggested that in patients with AMACR deficiency, a diet restricted to phytanic and pristanic acids combined with cholic acid supplementation may be beneficial, whereas in patients with bile acid conjugation defects, glycocholic acid therapy has been employed.

Keywords: Peroxisome; bile acid synthesis; cholestasis; isolated liver disease; neurological findings

SAFRA ASİTLERİNİN PEROKSİZOMAL BİYOSENTEZ BASAMAKLARI

Suda çözünmeyen bir membran lipiti olan kolesterolde (C27), suda çözünen, amfipatik, membranolitik moleküllerin (safra asit ve alkoller-C24 veya C27) üretilmesi için kolesterol molekülünde 4 major değişiklik yapılması gerekmektedir. Bunlar, a) C7'nin hidroksilasyonu, b) Yan zincirin beta oksidasyonu, c) C3'teki hidroksi grubunun epimerizasyonu, d) C5'teki çift bağın açılmasıdır. Safra asit sentezinde ilk basamak C-7'nin hidroksillenmesidir ve kolesterol 7-alfa hidroksilaz (CYP7A1) enzimi ile ger-

çekleşir. Bu basamak, safra asit sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır. Safra asit sentezi sürecindeki dört major değişikliğin gerçekleşebilmesi için toplamda 16 enzimatik reaksiyon gereklidir. Bu reaksiyonların son basamakları peroksizomlarda gerçekleşir.¹

Yirmi dört karbonlu safra asitleri (C24; kolik asit [CA] ve kenodeoksikolik asit [CDCA]) insan vücudunda en fazla miktarda bulunan primer safra asitleridir. Primer safra asitlerinin kolon bakterileri tarafından modifikasyonu ile (sıklıkla C7'deki hidroksil grubunun koparılması) sekonder safra asitleri oluşur. Primer ve sekonder safra asitleri taurin ve glisin ile konjuge edilir ve aktifleşirler.

C27 safra asitleri taurin ile, C27 alkoller sülfat ile konjuge olurlar; C24 safra asitleri hem taurin hem glisinle konjuge olabilirler.¹

SAFRA ASİTLERİ VE VÜCUTTAKİ FONKSİYONLARI

Safra asitlerinin hem karaciğerin içindeki pek çok hücre için, hem de gastrointestinal sistemin diğer bileşenleri için çok önemli işlevleri bulunmaktadır (Tablo 1).¹ Vücutta kolesterolün ana eliminasyon yolu olmasının yanı sıra, diğer işlevleri arasında, karaciğer hücrelerinin korunması, sinyal iletimi, hepatik kan akışının düzenlenmesi, bikarbonat ve müsin sekresyonu, barsaklarda sıvı ve elektrolit absorpsiyonunun düzenlenmesi, barsak hareketlerinin stimülasyonu, yağlarla miçel oluşturulması, kahverengi yağ dokusunda termogenezisin düzenlenmesi sayılabilir.

PEROKSİZOMAL SAFRA ASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Peroksizomal safra asit metabolizması bozuklukları toplamda yedi hastalık grubuna ayrılır (Tablo 2). Zellweger spektrum bozuklukları (ZSB) bu kitapta başka bir bölümde anlatılacağından bu bölümde bahsedilmeyecektir.

Safra asit metabolizması bozukluklarında, biriken safra asitlerinin karaciğere toksik etkisi bulunmaktadır. Hücre ölümüne götüren bu toksisitenin olası mekanizmaları hepatositlerde endoplazmik retikulum stresi ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınması, hücrelerde kalsiyum bağımlı apoptozisin tetiklenmesi ve mitokondride reaktif oksijen ürünlerinin üretiminin stimüle edilmesi olarak özetlenebilir.²

ABCD3 EKSİKLİĞİ (PMP70 EKSİKLİĞİ, BASD 5)

İnsanlarda 7 aileye ait olan (A-G ile isimlendirilir) 48 ABC transporter'ı mevcuttur. ABC-D alt ailesi ise 4 transporter'dan oluşur: Bunlar; ABCD1 [adrenoleukodystrophy protein (ALDP)], ABCD2 [adrenoleukodystrophy-related protein (ALDRP)], ABCD3 [70 kDa peroxisomal membrane protein (PMP70)] ve ABCD4 [peroxisomal membrane protein 69 (PMP69)]'tır. ABCD1, ABCD2 ve ABCD3 peroksizomlarda bulunur (Tablo 3).³ ABCD4 ise endoplazmik retikulumda ve lizozomlarda bulunur ve B12 vitamininin taşınmasında görevlidir. ABCD3, hepatositlerde peroksizom membranında en fazla bulunan proteinlerden birisidir.⁴ ABCD3 proteini, peroksizom membranından uzun zincirli yağ asitleri

(LCFA-CoA), safra asit metabolizması ara metabolitleri (THCA-CoA, DHCA-CoA) ve dallı zincirli yağ asitlerinin (pristanoil-CoA, fitanoil CoA) peroksizom içine geçişini sağlar. Peroksizom içine giren bu metabolitler yağ asidi oksidasyonu ve safra asit sentezi yollarına devam ederler.

Literatürde ABCD3 eksikliği tanımlanmış olan bir vaka yayınlanmıştır.⁵ Bu hasta, anne ve babası arasında akrabalık bulunan ve yenidoğan döneminde tedavi gerektirmeyen sarılığı ortaya çıkan bir kız bebektir. Nörolojik gelişimi normal olan bebeğin altı aylıktan tekrar sarılığı ortaya çıkmış, 1.5 yaşında masif hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, koagülasyon bozukluğu, kolestatik tespit edilmiş, karaciğer biyopsisinde nonspesifik lenfositik infiltrasyon saptanmış, idrarda galaktoz atılımının saptanması nedeniyle başlanan galaktozsuz diyetle yanıt alınamamış ve üç yaşında portal hipertansiyon gelişmiştir. Bu arada gönderilen kan örneğinde C27 safra asitlerinde (DHCA: 3alfa-7alfa-dihidroksikolestanoik asit ve THCA: 3alfa-7alfa-12alfa-trihidroksikolestanoik asit) artışı gösterilen hastaya daha sonra genetik analiz ile ABCD3 eksikliği tanısı konulmuştur.⁵ Dört yaşında karaciğer sirozu ve karaciğer yetmezliği gelişen hastaya karaciğer transplantasyonu yapılmış, ancak hasta nakilden beş gün sonra kaybedilmiştir. ABCD3 eksikliğinde peroksizomal metabolitler arasında DHCA ve THCA yüksekliği saptanır, diğer metabolitler normaldir (Tablo 4).⁶ Tanı, ABCD3 geninde genetik çalışmada patojenik varyantların gösterilmesi ile konulmaktadır.

“ALPHA-METHYLACYL COA RACEMASE” EKSİKLİĞİ (AMACR) (BASD 4)

Peroksizomlara geçen yağ asitleri oksidasyon yolağına girer. Ancak, peroksizomal yağ asidi oksidasyonu sistemi stereospesifiktir, yani substratların “S” izomerinde olması gereklidir. “Alpha-methylacyl CoA racemase” (AMACR) enzimi çok uzun zincirli yağ asitlerinin “R” izomerini “S” izomerine dönüştüren enzimdir.⁷ AMACR'ın ikinci görevi dallı zincirli yağ asitleri ve safra asit prekürsörlerini “S” izomerine dönüştürmektir. AMACR, hem mitokondride hem peroksizomda bulunan bir enzimdir. Enzimin mitokondrideki işlevi net değildir, ancak, pristanik asitin peroksizomal beta-oksidasyonundan arta kalan metabolitlerin mitokondriye geçerek parçalandığı; bu aşamada mitokondriyal AMACR enziminin izomer dönüşümlerinde rol aldığı düşünülmektedir.

AMACR eksikliği nadir görülen bir peroksizomal bozukluktur, günümüze kadar 30'un altında hasta bildiril-

Tablo 1. Safra asitlerinin işlevleri.¹

Organ/Sistem	Hücre/Doku	İşlev
Tüm organizma		Kolesterolün eliminasyonu
Karaciğer	Hepatosit	- Safra akışı ve safrada lipit sekresyonunun indüksiyonu - Hepatosit rejenerasyonu sırasında hücre bölünmesinin indüksiyonu - FXR (farnesoid X receptor) aktivasyonu ile gen ekspresyonunun düzenlenmesi - FGF-15 (fibroblast growth factor 15) sentezi ve sekresyonunun stimülasyonu
	Endotel hücreleri	TGR5 (GPR109A: G protein-coupled bile acid receptor) aktivasyonu yoluyla hepatik kan akışının düzenlenmesi
Safra kanalı	Lümen	- Kolesterol ve organik anyonların solubilizasyonu ve transportu - Ağır metal katyonlarının solubilizasyonu ve transportu
	Kolanjiyosit	- CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) ve AE2 (anion exchanger 2) yoluyla bikarbonat sekresyonunun stimülasyonu - Safra akışında obstrüksiyon olduğunda proliferasyonun indüklenmesi
	Safra kesesi epiteli	- cAMP-aracılı sekresyonun düzenlenmesi - Müsin sekresyonunun indüklenmesi
İnce barsak	Lümen	- Diyetteki lipitlerle miçel oluşturulması - Safra asit bağımlı lipaz kofaktörü - Antimikrobiyal etki - Diyet proteinlerinin triptik hidrolizinin indüklenmesi
	İleal enterosit	- Nükleer reseptörler aracılığıyla gen ekspresyonunun düzenlenmesi - FGF-15 salınımı
	İleal epitel	FXR ile düzenlenen antimikrobiyal faktörlerin sekresyonu
Kolon	Kolon epiteli ve muskuler tabaka	İtme hareketinin artırılması ile dışkılamanın indüklenmesi
	Kolon enterositi	Sıvı ve elektrolit absorpsiyonunun düzenlenmesi
Kahverengi adipoz doku		TGR5 yoluyla termogenezisin artırılması

Tablo 2. Peroksizomal safra asit metabolizması bozuklukları.

- Zellweger spektrum bozuklukları (ZSB)
- PMP70 eksikliği: ABCD3 mutasyonları (BASD 5)
- “Alpha-methylacyl CoA racemase” eksikliği (AMACR) (BASD 4)
- “Acyl-CoA oxydase 2” eksikliği (ACOX2) (BASD 6)
- “D-bifunctional protein” eksikliği (DBP)
- “Sterol carrier protein X” eksikliği (SCPx)
- Safra asit konjugasyon defektleri (BA-CoA:amino acid N-acyltransferase (BAAT) eksikliği ve BACL eksikliği)

Tablo 3. Transporter'larının substrat spesifitesi.³

Transporter Adı	ABCD1	ABCD2	ABCD3	ABCD4
Bulunduğu organel	Peroksizom	Peroksizom	Peroksizom	Lizozom, ER
Taşıdığı moleküller (substratlar)	Sature, monoansature LCFA-CoA, VLC-FA-CoA	Sature, monoansature, poliansature LC-FA-CoA, VLCFA-CoA	LCFA-CoA, THCA-CoA, DHCA-CoA, pristanoil-CoA, fitanoil CoA	B12 vitamini

Tablo 4. Peroksizomal safra asit sentez defektlerinde peroksizomal metabolit anormallikleri.⁶

Peroksizomal Hastalık	Peroksizomal Metabolit				
	VLCFA	Fitanik Asit	Pristanik asit	THCA/DHCA	Plazmalojen
ABCD3 eksikliği	N	N	N	↑	N
AMACR eksikliği	N	N/↑	↑	↑	N
ACOX2 eksikliği	N	N	N	↑	N
DBP eksikliği	↑	N/↑	N/↑	↑	N
SCPx eksikliği	N	↑	↑	↑	N
BAAT ve BACL eksikliği	N	N	N	N	N

THCA: 3alfa-7alfa-12alfa-trihidroksikolestanoik asit, DHCA: 3alfa-7alfa-dihidroksikolestanoik asit.

miştir.^{8,9} Hastalık yenidoğan döneminden erişkin yaşlara kadar değişen yaşlarda bulgu verebilir. Ancak yayınlanmış vakaların %60'ı erişkin hastadır. Sunulan hastalarda belirgin bir genotip-fenotip korelasyonu saptanmamıştır.

Klinik bulgular yenidoğan döneminde, gama glutamil transpeptidaz (GGT) değerinin normal olduğu kolestaz ve koagulopati şeklinde kendini gösterir. Yayınlanmış bazı vakalarda fenotipik anormallikler (yarık damak, yüksek damak, downslanting palpebral fissür) rapor edilmiştir.⁸ Çocukluk döneminde, nörolojik ve psikiyatrik bulgular (öğrenme güçlüğü, ensefalopati atakları, letarji, beslenme güçlüğü), karaciğer hastalığı bulguları ve göz bulguları (görme bozukluğu, retinitis pigmentosa) klinik tabloya hakim olan bulgulardır.⁸⁻¹⁰ Karaciğer tutulumu izole karaciğer enzim yüksekliği şeklinde olabileceği gibi, hafif hepatosplenomegali veya görüntülemelerde karaciğerde yağlanma şeklinde de ortaya çıkabilir. Karaciğer enzimlerinde ortalama 2-3 kat yükseklik görülür, karaciğer biyopsilerinde fibrozis saptanabilir, bazı çocuklarda otoimmün hepatit serolojisi pozitifliği veya kolelitiasis de tespit edilmiştir.^{10,11}

Erişkin yaş grubunda tanı konulan hastalarda klinik tabloya nörolojik bulgular hâkimdir. Tekrarlayan ensefalopati atakları erişkin yaş grubu hastalarda sıklıkla tanımlanan bir bulgudur. Bu atakların, hamilelik, beslenememe, kilo kaybı ile tetiklendiği gözlenmiştir. Katabolizmanın arttığı dönemlerde lipoliz nedeniyle fitanik asitin serbestleştiği ve klinik bulgulara yol açtığı düşünülmektedir. Diğer bir bulgu rabdomyoliz ataklarıdır. Ataklar sırasında kreatin kinaz düzeyinin 100000 U/L'nin üzerine çıktığı vakalar bildirilmiştir.^{12,13} Ataklar arasında kreatin kinaz düzeyleri normaldir. Erişkin yaş grubunda ataklar şeklin-

de seyreden diğer bulgu ise hemiparezi ve inme ataklarıdır. Bu ataklar birkaç dakika sürebilir ve birkaç saatte düzelir.¹⁴ Tanımlanan hastaların %90'dan fazlasında nöbet öyküsü bulunmaktadır, ayrıca motor nöropati, serebellar bulgular (tremor, dizartri, ataksi), başağrısı ve migren atakları da erişkin hastalarda nörolojik tablonun bir parçası olarak ortaya çıkabilir.⁹

Erişkin yaş grubundaki hemen tüm hastalarda klinik tabloya depresyon veya kognitif gerileme gibi psikiyatrik bulguların eşlik ettiği görülmektedir. Hastalarda, görmede progresif bozulma, retinitis pigmentosa, glokom, katarakt şeklinde göz bulguları bildirilmiştir. Göz bulguları A vitamini eksikliği veya esansiyel yağ asidi eksikliği nedenleriyle ortaya çıkabilir. Literatürde bildirilen hastalarda hipotiroidi ve hipogonadizm gibi endokrin bozukluklar da tanımlanmıştır. Erişkin hastalarda karaciğer tutulumunun olmaması en karakteristik özellik gibi görünse de, literatürde hiç nörolojik bulgusu olmayan ve karaciğer hastalığı ile prezente olan, daha sonra da karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon gelişen 71 yaşında bir erkek hasta da tariflenmiştir.¹⁵

Hastaların kraniyal görüntülemelerinde, serebral/serebellar atrofi, korteks, beyaz cevher, pons, talamusta hiperintens lezyonlar saptanmıştır.¹⁶ Literatürde birkaç hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış ve hastalarda demir depolanması, hepatosit dejenerasyonu, dev hücre formasyonu, lenfositik infiltrasyon, fibrozis, steatozis gibi tanısal olmayan bulgular elde edilmiştir.^{8,17,18} Karaciğer biyopsisi bulguları kardeşler arasında dahi farklılıklar gösterebilmektedir. Kas biyopsisi yapılan hastalarda spesifik olmayan miyopatik değişiklikler saptanmıştır. Literatürde bir hastaya beyin biyopsisi yapılmıştır ve enflamasyon dışın-

da bir bulgu elde edilememiştir.¹⁹ Tanı, AMACR geninde genetik çalışmada patojenik varyantların gösterilmesi ile konulmaktadır.

AMACR eksikliğinin tedavisinde, negatif “feedback” yoluyla toksik safra asit ara metabolitlerinin sentezini ve karaciğerde birikimini önleyen ve karaciğerde azalmış safra havuzunu tazeleyen kolik asit (10-15 mg/kg/g) kullanılmaktadır. Ursodeoksikolik asit veya kenodeoksikolik asitin tedavide etkinliği gösterilememiştir. Hastalara ayrıca, yağda eriyen vitamin desteği, antiepileptikler, karaciğer destek tedavileri de verilmektedir. Plazma değişiminin klinik bulgulara etkisi görülmediğinden kullanılmamaktadır. Fitanik ve pristanik asitten kısıtlı diyetin (hayvansal yağdan, balık ve süt ürünlerinden kısıtlı) etkinliği hakkında literatürde net bilgi bulunmamaktadır. Diyetle konuşma, ensefalopati ve rabdomiyoliz ataklarının önlenmesi, nöbet kontrolü, görmenin ve mental durumun stabilizasyonu üzerine belirgin pozitif etki görülen erişkin hastalar yayınlanmıştır.^{12,14,19,20} Ancak en büyük sorun, yanıtların hastalar arasında büyük oranda değişkenlik göstermesi, tedaviye uyumun çok zor olması ve tedavinin bırakılmasıdır.²¹

PEROKSİZOMAL YAĞ ASİDİ OKSİDASYONU BOZUKLUKLARI

Hücrede yağ asitlerinin b-oksidasyonu hem mitokondride hem de peroksizomlarda gerçekleştirilir. Yağ asitlerinin b-oksidasyonu peroksizomların en temel görevlerinden birisidir. Sadece peroksizomda gerçekleşip, mitokondride gerçekleşmeyen b-oksidasyon substratları bulunmaktadır. Bunlar; çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA, >C22), dallı zincirli yağ asitleri (pristanik asit), safra asit ara metabolitleri (DHCA, THCA), poli-ansature yağ asitleri, 2-hidroksi yağ asitleri ve prostanooidlerdir. Mitokondride ise kısa-orta-uzun ($\leq$ C18) ve düz zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonu gerçekleştirilir. Peroksizomal yağ asidi b-oksidasyonu sonucu düz zincirli yağ asitleri ortaya çıkarsa, bu substrat mitokondriye transfer edilir ve b-oksidasyon mitokondride devam eder.

Peroksizomlarda yağ asitlerinin oksidasyonu üç enzimatik reaksiyonla gerçekleşir. Bunlar ACOX2 (Acyl-CoA oxydase, ACOX2 geni tarafından kodlanır), DBP (D-bifunctional protein, HSD17B4 geni tarafından kodlanır) ve SCPx (Sterol carrier protein X, SCP2 geni tarafından kodlanır)’tir (Şekil 1). İnsanda 2 tane peroksizomal ACOX enzimi bulunmaktadır: İlki (ACOX1), ratlardaki palmitoil CoA oksidaz enziminin homologudur ve düz zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunda görev alır. Bu enzimin eksik-

liği gösterilmiş olan Zelweger/neonatal ALD fenotipinde 25’in üzerinde vaka tanımlanmıştır. İkinci enzim ise (ACOX2), dallı zincirli CoA oksidaz enzimidir ve C27 safra asidi acyl-CoA ve pristanoil CoA’nın oksidasyonundan sorumludur. Oksidasyonun ikinci (hidrataz) ve üçüncü (dehidrogenaz) basamağı DBP enzimi tarafından gerçekleştirilir. Son basamak ise tiolaz reaksiyonudur, bu aşamada dallı zincirli yağ asitlerinin ayrılması gerçekleştirilir ve SCPX enzimi tarafından katalizlenir.

ACOX2 EKSİKLİĞİ (BASD 6)

Günümüze kadar 8 hasta bildirilmiştir. Yayınlanan tüm vakalarda kolestaz, izole karaciğer enzim yüksekliği gibi karaciğer tutulumu bulguları mevcuttur. Adolesan yaştaki iki kardeşle non-steroid antienflamatuvar ilaç kullanımından sonra başlayan izole transaminaz yüksekliği (2-5 kat) dışında bulgu bildirilmemiştir ve yapılan karaciğer biyopsisi normaldir.²² 8 yaşındaki bir Türk hastada izole transaminaz yüksekliğine yağlı dışkılama, LDL-kolesterol düşüklüğü, mental gerilik ve ataksinin eşlik ettiği bildirilmiştir.²³ Üçüncü vaka ise APGAR skoru 2 ile doğan, artrogripozis, persistan pulmoner hipertansiyon, nöbet geçirme, kolestaz ve transaminaz yüksekliği, albümin düşüklüğü ortaya çıkan ve beş aylıkken eksitus olan Pakistanlı bir bebektir.²⁴ Diğer 5 hastada izole karaciğer hastalığı saptanmış, bir hastanın otoimmün hepatit tanısıyla 10 yıl immunsupresif tedavi aldığı rapor edilmiştir.² Bu beş hastanın tamamında ursodeoksikolik asit (UDCA) tedavisiyle 3 haftadan sonra transaminazların normale döndüğü bildirilmiştir.² ACOX2 eksikliğinde peroksizomal metabolitler arasında DHCA ve THCA yüksekliği saptanır, diğer metabolitler normaldir (Tablo 4). Tanı, ACOX2 geninde genetik çalışmada patojenik varyantların gösterilmesi ile konulmaktadır.

DBP EKSİKLİĞİ

DBP eksikliği “Zellweger spektrumunda” klinik bulgu verir. DBP eksikliği olan ve yayınlanmış hastaların derlendiği (126 hasta) bir çalışmada, tüm hastaların neonatal hipotoni, motor gerilik ve gelişim geriliği ile seyrettiği ve neredeyse tamamının ilk 2 yaşta kaybedildiği gösterilmiştir.²⁵ Diğer klinik bulgular nöbet, sağırılık, retinopati, optik atrofi, yenidoğan döneminde kolestaz, hepatomegali (7-8 cm kadar büyük olabilir), dismorfik bulgular (geniş fontanel, makrosefali, burun kökü basıklığı, düşük kulak, mikrognati)’dir. Yayınlanan başka olgularda dirençli hipoglisemi ve adrenal yetmezlik de tariflenmiştir. Görüntülemelerde polimikrogiri, lökodistrofi, korpus kallosum

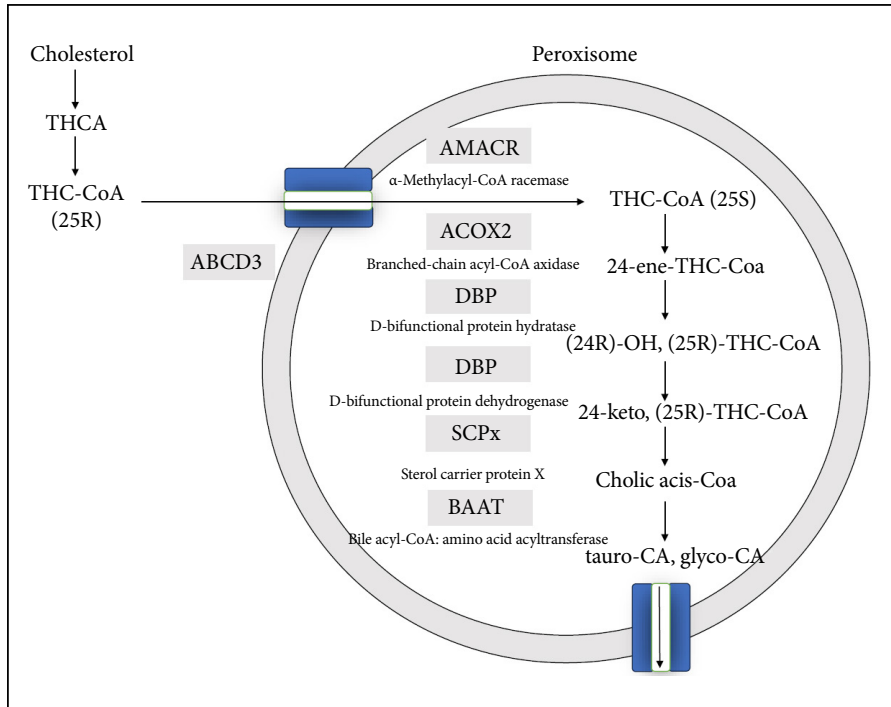
anomalisi, ince korpus kallosum, serebellar dentat nukleusta lezyonlar, serebral ve serebellar atrofi saptanabilir. Böbrek kistleri de saptanabilecek diğer görüntüleme bulguları arasındadır. Yaş ilerledikçe nörolojik bulgular belirginleşir. Yatağa veya sandalyeye bağımlı, görme ve işitme defektli, ağır nörolojik sekelli, nöbetleri olan, gastrostomiyle beslenen bir klinik tabloya ilerler. Karaciğer büyüklüğü de giderek artabilir, ancak karaciğer disfonksiyonu genellikle çok ileri düzeyde değildir. Az sayıda çocukluk ve yetişkin çağda tanı konulan hastalar yayınlanmıştır.²⁶ Bu hastaların hemen hepsi ağır sekellidir, görüntülemelerde atrofi bulunmuştur. Hastaların hepsine WES ile tanı konmuştur ve biyokimyasal testler çoğunda normal saptanmıştır. Hastalığın etkili bir tedavisi yoktur.

SCPX (TİOLAZ) EKSİKLİĞİ

Günümüze kadar 7-59 yaşları arasında 4 hasta rapor edilmiştir. Hastalarda nöbet, psikoz atakları, yutma güçlüğü, denge bozukluğu, kas güçsüzlüğü, serebellar bulgular gibi nörolojik bulgular ön plandadır.^{27,28} Bir hastada primer hipogonadizm de saptanmıştır.²⁷ Tüm hastalara tüm ekzom analizi (WES) ile tanı konulmuştur.

SAFRA ASİT KONJUGASYON DEFEKTLERİ (BA-COA: AMİNO ACİD N-ACYLTRANSFERASE (BAAT) EKSİKLİĞİ VE BACL EKSİKLİĞİ)

Lümen sekrete edilen safranın >%95'i konjuge safra asitleridir. Bu nedenle, peroksizomal beta oksidasyon aşamasından sonra ortaya çıkan "choloyl-CoA" veya "deoxycholoyl-CoA", taurin ve glisin ile konjuge edilerek konjuge safra asitleri oluşturulur. Oluşan konjuge safra asitleri stoplazmaya verilir. Konjugasyon iki basamaktır. Önce "bile acid-CoA ligase" (BACL; SLC27A5 geni tarafından kodlanır) ile CoA bağlanır, sonra BAAT (BAAT geni tarafından kodlanır) ile taurin ve glisin eklenir (Şekil 1). Literatürde çok az sayıda vaka tanımlanmıştır. ABD'den yayınlanan, 10 vakalık seride, hastaların yenidoğan döneminde kolestaz ve anemi ile başvurduğu görülmüştür.²⁹ Bu çalışmada, kolanjiogramda safra geçişi olmadığından biliyer atrezi tanısıyla Kasai ameliyatı yapılan veya karaciğer yetmezliği gelişmesi sonucu karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar bildirilmiştir.²⁹ Yaşayan hastalarda altı aylıktan itibaren, büyüme geriliği, yağda eriyen vitamin eksikliği bulguları (rikets, kırıklar, koagülopati) geliştiği ve bazılarında hepatosplenomegalinin be-



Şekil 1. Peroksizomal yağ asidi oksidasyonu ve safra asit üretimi.⁶

lirginleştigi rapor edilmiştir. Kanda konjuge olmayan ve sülfatla konjuge olmuş safra asitlerinin (27C'lu) arttığı, buna karşın, konjuge safra asitlerinin çok düşük olduğu veya saptanmadığı bildirilmiştir.²⁹ Bazı hastalara karaciğer biyopsisi yapılmış ve enflamasyon, yağlanma, hepatosit nekrozu, kolestaz, safra kanal hasarı veya dilatasyonu, periportal fibrozis, köprüleşme ve zamanla transfüzyonla ilişkili hemosiderin birikimi olduğu görülmüştür ve saptanan biyopsi bulguları hastalık için non-spesifiktir.^{29,30} Safra asit konjugasyon defektlerinde tedavi amacıyla glukolik asit (GCA: 15 mg/kg) kullanılan 5 vakada, büyü-

mede iyileşme, yağda eriyen vitamin düzeyinde artış ve plazma safra asitlerinde iyileşme saptanmıştır.³¹

Sonuç olarak peroksizomal safra asit sentez defektleri çok az sayıda hastada tanımlanmış nadir hastalıklardır. Bazı klinik bulguların birarada olması belli hastalıklar için ipucu oluşturabilir (Tablo 5). Biyokimyasal bozuklukların gösterilmesiyle tanı konulsa da bazı hastalarda tüm biyokimyasal testler normal saptanmaktadır. Bu nedenle günümüzde daha çok genetik çalışmalarla tanı konulmaktadır.

Tablo 5. Peroksizomal safra asit sentez bozukluklarında klinik ipucu oluşturabilecek bulgu kombinasyonları.

Bulgular	Olası Tanı
Neonatal kolestaz + çocuklukta başlayan nöropsikiyatrik bulgular	Rasemaz eksikliği
Açıklanamayan izole karaciğer hastalığı	Rasemaz eksikliği, ABCD3 eksikliği, ACOX2 eksikliği
Açıklanamayan ensefalopati rabdomyoliz/inme atakları	Rasemaz eksikliği
Hepatik/nörolojik bulgular + çocuklukta başlayan psikiyatrik bulgular	Rasemaz eksikliği
Hepatik/nörolojik/psikiyatrik bulgular + hipogonadizm	Rasemaz eksikliği, SCPx eksikliği
Yenidoğan döneminde ağır nörolojik başlangıç + Zellweger fenotipi	DBP eksikliği
Nörolojik bulgular + hipoglisemi/adrenal yetmezlik	DBP eksikliği
Yenidoğan kolestazı + yağda eriyen vitamin eksikliği	Konjugasyon defektleri

KAYNAKLAR

- Hofmann AF, Hagey LR. Bile Acids: Chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:2461-2483. doi: 10.1007/s00018-008-7568-6
- Alonso-Pena M, Espinosa-Escudero R, Herraes E, Briz O, Cagigal ML, Gonzalez-Santiago JM, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid in patients with acyl-CoA oxidase 2 (ACOX2) deficiency-associated hypertransaminasemia. *Hepatology* 2022;76(5):1259-1274. doi: 10.1002/hep.32517.
- Kawaguchi K, Imanaka T. Substrate specificity and the direction of transport in the ABC transporters ABCD1-3 and ABCD4. *Chem Pharm Bull* 2022;70:533-539.
- Tawbeh A, Gondcaille C, Tromprier D, Savary S. Peroxisomal ABC transporters: An update. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):6093. doi: 10.3390/ijms22116093.
- Ferdinandusse S, Jimenez-Sanchez G, Koster J, Denis S, Van Roermund CW, Silva-Zolezzi I, et al. A novel bile acid biosynthesis defect due to a deficiency of peroxisomal ABCD3. *Hum Mol Genet* 2015;24(2):361-70. doi: 10.1093/hmg/ddu448.
- Kawai H, Takashima S, Ohba A, Toyoshi K, Kubota K, Ohnishi H, et al. Development of a system adapted for the diagnosis and evaluation of peroxisomal disorders by measuring bile acid intermediates. *Brain Dev* 2023;45(1):58-69. doi: 10.1016/j.braindev.2022.10.001.
- Ferdinandusse S, Denis S, IJlst L, Dacremont G, Waterham HR, Wanders RJ. Subcellular localization and physiological role of alpha-methylacyl-CoA racemase. *J Lipid Res* 2000;41(11):1890-6.
- Isa HM, Khudair AD, Marshall RA, Khudair AD, Rawahia TH, Busehail MY. Autoantibody positivity in two Bahraini siblings with a novel alpha-methylacyl-CoA racemase mutation. *Cureus* 2023;15(7):e41720. doi: 10.7759/cureus.41720.
- Selamioglu A, Balci MC, Karaca M, Khalil Y, Hirachan R, Tekce HD, et al. Variable clinical phenotypes of alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency: Report of four cases and review of the literature. *JIMD Rep* 2024;65(5):305-312. doi: 10.1002/jmd.12437.
- Alsalamah AK, Khan AO. Asymptomatic retinal dysfunction in alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency. *Mol Vis* 2021;27:396-402.
- Gunduz M, Unal Uzun O, Yavas AK, Kasapkara C. Alpha methyl acyl CoA racemase deficiency: Diagnosis with isolated elevated liver enzymes. *Turk J Pediatr* 2019;61:289-291 doi:10.24953/turkjped.2019.02.023
- Kapina V, Sedel F, Truffert A, Horvarth J, Wanders RJA, Waterham HR, et al. Relapsing rhabdomyolysis due to peroxisomal alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency. *Neurology* 2010;75:1300-1302. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f612a5.
- Krett B, Straub V, Vissing J. Episodic hyperCKaemia may be a feature of alpha-methylacyl-coenzyme a racemase deficiency. *Eur J Neurol* 2021;28(2):729-731. doi: 10.1111/ene.14588.
- Tanti MJ, Maguire MJ, Warren DJ, Bamford J. Late onset AMACR deficiency with metabolic stroke-like episodes and seizures. *BMJ Case Rep* 2022;15(4):e247964. doi: 10.1136/bcr-2021-247964.
- Wang SH, Hui TC, Zhou ZW, Xu CA, Wu WH, Wu QQ, et al. Diagnosis and treatment of an inborn error of bile acid synthesis type 4: A case

- report. *World J Clin Cases* 2021;9(26):7923-7929. doi: 10.12998/wjcc.v9.i26.7923.
16. Palacio-Montoya IP, Herreral DA, Vargas SA, Castillo M. Alpha-methyl acetyl-coA racemase deficiency. Magnetic resonance imaging findings of three patients with encephalopathy, epilepsy, and stroke-like episodes. *Neuroradiol J* 2024;37(3):351-356. doi: 10.1177/19714009231187342
 17. Setchell KDR, Heubi JE, Bove KE, O'Connell LC. Liver disease caused by failure to racemize trihydroxycholestanic acid: Gene mutation and effect of bile acid therapy. *Gastroenterol* 2003;124:217-232. doi:10.1053/gast.2003.50017
 18. van Veldhoven PP, Meyhi E, Squires RH, Franssen M, Fournier B, Brys V, et al. Fibroblast studies documenting a case of peroxisomal 2-methylacyl-CoA racemase deficiency: possible link between racemase deficiency and malabsorption and vitamin K deficiency. *Eur J Clin Invest* 2001;31(8):714-722. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00877.x.
 19. Stewart MW, Vavra MW, Whaley NR. Fundus findings in a patient with a-methylacyl-CoA racemase deficiency. *Retin Cases Brief Rep* 2011;5(3):262-266. doi: 10.1097/ICB.0b013e3181f047dd.
 20. Smith EH, Gavrilov DK, Oglesbee D, Freeman WD, Vavra MW, Matern D, et al. An adult onset case of alpha-methyl-acyl-CoA racemase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S349-53. doi: 10.1007/s10545-010-9183-6.
 21. Thompson SA, Calvin J, Hogg S, Ferdinandusse S, WandersRJA, Barker RA. Relapsing encephalopathy in a patient with alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):448-450. doi: 10.1136/jnnp.2007.129478.
 22. Monte MJ, Alonso-Peña M, Briz O, Herraiz E, Berasain C, Argemi J, et al. ACOX2 deficiency: An inborn error of bile acid synthesis identified in an adolescent with persistent hypertransaminasemia. *J Hepatol* 2017;66(3):581-588. doi: 10.1016/j.jhep.2016.11.005.
 23. Vilarinho S, Sari S, Mazzacua F, Bilguvar K, Yılmaz GE, Jain D, et al. ACOX2 deficiency: A disorder of bile acid synthesis with transaminase elevation, liver fibrosis, ataxia, and cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(40):11289-11293. doi: 10.1073/pnas.1613228113.
 24. Ferdinandusse S, Denis S, van Roermund CWT, Preece MA, Koster J, Ebberink MS, et al. A novel case of ACOX2 deficiency leads to recognition of a third human peroxisomal acyl-CoA oxidase. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018;1864(3):952-958. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.12.032.
 25. Ferdinandusse S, Denis S, Mooyer PAW, Dekker C, Duran M, Soorani-Luning RJ, et al. Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency. *Ann Neurol* 2006;59:92-104. doi: 10.1002/ana.20702
 26. Matsukawa T, Koshi KM, Mitsui J, Bannai T, Kawabe M, Ishiura H, et al. Slowly progressive D-bifunctional protein deficiency with survival to adulthood diagnosed by whole-exome sequencing. *J Neurol Sci* 2017;372:6-10. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.009. Epub 2016 Nov 9.
 27. Galano M, Ezzat S, Papadopoulos V. SCP2 variant is associated with alterations in lipid metabolism, brainstem neurodegeneration, and testicular defects. *Hum Genomics* 2022;16(1):32. doi: 10.1186/s40246-022-00408-w.
 28. Tang H, Luo Y, Tang Z, Tang J, Fang J. Case report: Episodic psychosis caused by a novel SCP2 splicing mutation. *Front Neurol* 2023;14:1270793. doi: 10.3389/fneur.2023.1270793.
 29. Setchell KD, Heubi JE, Shah S, Lavine JE, Suskind D, Al-Edreesi M, et al. Genetic defects in bile acid conjugation cause fat-soluble vitamin deficiency. *Gastroenterology* 2013;144(5):945-955. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.004
 30. Chong CPK, Mills PB, McClean P, Gissen P, Bruce C, Stahlschmidt J, et al. Bile acid-CoA ligase deficiency--a new inborn error of bile acid metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(3):521-530. doi: 10.1007/s10545-011-9416-3.
 31. Heubi JE, Setchell KD, Jha P, Buckley D, Zhang W, Rosenthal P, et al. Treatment of bile acid amidation defects with glycocholic acid. *Hepatology* 2015;61(1):268-274. doi: 10.1002/hep.27401.

Nadir Görülen Peroksizomal Hastalıklar

Rare Peroxisomal Diseases

 Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma AD, Ankara, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Bölümü, Ankara, Türkiye; berrakgurbuz@yahoo.com.tr

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Bilginer Gürbüz B. Nadir Görülen Peroksizomal Hastalıklar. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.65-69

ÖZET Peroksizomlar, hücre içinde çok sayıda metabolik yolda görev alan ve özellikle yağ asidi oksidasyonu, safra asidi sentezi, plazmalojen biyosentezi ve reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunda kritik rol oynayan organellerdir. Peroksizomal bozukluklar, klinik spektrumları geniş ve sıklıkla çoklu organ tutulumu ile seyreden hastalıklardır. Bu bölümde nadir peroksizomal bozukluklardan ‘Dinamin benzeri protein 1 (DLP1/DRP1/DNM1L) eksikliği, Gangliosid kaynaklı farklılaşmayla ilişkili protein 1 (GDAP1) defekti, D-Bifonksiyonel protein (DBP) eksikliği ve Primer Hiperoksalüri (PH) tip 1’ ele alınarak güncel bilgiler özetlenmiştir. Bu hastalıkların erken tanısı ve uygun genetik danışmanlık, hem hasta yönetimi hem de aileler için büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Peroksizomal bozukluklar; DNM1L eksikliği; GDAP1; DBP eksikliği; primer hiperoksalüri tip 1

ABSTRACT Peroxisomes are organelles involved in numerous metabolic pathways within the cell and play a critical role particularly in fatty acid oxidation, bile acid synthesis, plasmalogen biosynthesis, and the detoxification of reactive oxygen species. Peroxisomal disorders represent a broad clinical spectrum and are often characterized by multi-organ involvement. In this chapter, recent advances regarding rare peroxisomal disorders—including dynamin-like protein 1 (DLP1/DRP1/DNM1L) deficiency, ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 (GDAP1) defect, D-bifunctional protein (DBP) deficiency, and primary hyperoxaluria (PH) type 1—are summarized. Early diagnosis of these disorders, along with appropriate genetic counseling, is of great importance for both patient management and family care.

Keywords: Peroxisomal disorders; DNM1L deficiency; GDAP1; DBP deficiency; primary hyperoxaluria type 1

GİRİŞ

Peroksizomlar ökaryotik hücrelerde yer alan, tek katlı membranla çevrili ve yaklaşık 50’den fazla enzimi barındıran organellerdir. Peroksizomların en önemli görevleri arasında çok uzun zincirli yağ asitlerinin (ÇUZYA) β -oksidasyonu, dallı zincirli yağ asitlerinin metabolizması, safra asidi biyosentezi, plazmalojen sentezi, ürik asit ve poliamin metabolizması ile reaktif oksijen türlerinin eliminasyonu yer alır.¹ Bu organellerin işlev bozukluğu, geniş bir klinik spektrumla seyreden kalıtsal metabolik hastalıklara yol açar. Peroksizomal hastalıklar; Zellweger spektrum bozuklukları, DNM1L eksikliği, GDAP1 defekti gibi hastalıkları içeren peroksizom biyogenez bozuklukları ve D-bifonksiyonel protein eksikliğini de içeren tek enzim/protein defektleri olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilir.^{1,2} Bu bölümde, özellikle klinik pratiğe daha az yansımış ancak önemli sonuçlar doğurabilen nadir peroksizomal bozukluklar ele alınacaktır.

NADİR PEROKSİZOMAL BOZUKLUKLAR

Dinamin Benzeri Protein 1 (DLP1/DRP1/DNM1L) Eksikliği (Letal Ensefalopati)

Dinamin süper ailesinin üyeleri mitokondriyal fisyon ve füzyonu düzenlemekte görev alır. DNM1L, membran yeniden şekillenmesini aracılık eden dinaminle ilişkili bir GTPazdır. *DNM1L* geni, 12p11.21 kromozomunda bulunur ve daha önce dinaminle ilişkili protein 1 (DRP1) olarak adlandırılan 81,8 kDa’lık insan DNM1L proteini kodlar.³ Bu protein, hücrede enerji metabolizması, mitokondriyal ağ bütünlüğü ve peroksizomal fonksiyonlar açısından kritik rol oynar. *DNM1L* geninde monoallelik de novo dominant/biallelik varyantlar mitokondri ve peroksizomların morfolojisinde belirgin bozukluklarla seyreden nadir fakat klinik açıdan ciddi tablolara yol açabilir.⁴ Son yıllarda bildirilen vaka serileri ve olgu raporları, *DNM1L* varyantlarının klinik spektrumunun oldukça heterojen ol-

duğunu göstermektedir. Erken başlangıçlı epileptik ensefalopati, gelişimsel gerilik, hipotoni, görme bozuklukları, optik atrofi, distoni ve ataksi gibi hareket bozuklukları, dizartri, spastisite, periferik nöropati ve nadiren kardiyomyopati görülebilecek klinik bulgular arasındadır.³⁻⁷ Olguların bir kısmında tekrarlayan status epileptikus ve refrakter nöbetler ön plandadır. Beyin görüntülemelerinde genellikle atrofi, beyaz cevher kaybı ve kortikal displazi bulguları görülebilmektedir.^{6,7}

Çoğu hastada mitokondriyal/peroksizomal disfonksiyona dair biyokimyasal kanıt saptanamazken, kanda laktat artışı ve çok uzun zincirli yağ asitlerinde yükseklikler görülebilir. Histopatolojik incelemelerde, mitokondriler ağırlıklı olarak çekirdeğin etrafında yoğunlaşan tübüler yapıda uzamış ve füzyona eğilimli bir morfoloji gösterebilir. Peroksizomlar, boyut ve dizilimi farklı olarak saptanabilir ve peroksizomal füzyonun bozulması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesine, oksidatif stresin artmasına ve hücre ölümünün hızlanmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca, elektron taşıma zinciri komplekslerinin aktivitesinde azalma saptanabilir.^{3,5} Kesin tanı genetik analiz ile konulur. Etkin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır, semptomatik tedavi ön plandadır. Bununla birlikte, mitokondriyal işlevi desteklemeye yönelik koenzim Q10, riboflavin, L-karnitin gibi takviyeler vaka bazlı olarak kullanılabilir. Ancak etkinlikleri sınırlı kalmaktadır.^{8,9}

Sonuç olarak, DNM1L eksiklikleri nadir fakat ciddi seyirli nörometabolik bozukluklardır. Bu nedenle özellikle erken başlangıçlı epileptik ensefalopati ve mitokondriyal/peroksizomal morfoloji bozukluğu ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır. Ayrıca her yeni vaka, bu sendromun klinik spektrumunun daha iyi anlaşılmasına ve genotip-fenotip korelasyonlarının ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.

Gangliosid Kaynaklı Farklılaşmayla İlişkili Protein-1 (GDAP1) Defekti (Charcot-Marie-Tooth Hastalığı Tip 2K, 4A)

GDAP1, dış mitokondriyal membrana yerleşik ve yapısal olarak glutatyon S-transferaz (GST) ailesi ile ilişkili ve hücre içi enerji üretiminde rol oynayan bir proteindir. GDAP1 yalnızca mitokondriyal dinamikleri değil, aynı zamanda peroksizomal bölünmeyi de düzenler. GDAP1, hem nöronlarda hem de oligodendroglial hücrelerde oldukça fazla eksprese edilir.¹⁰ Bu genin mutasyonları Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığının demiyelinizan, aksonal ve ara formlarına yol açabilmektedir. Hasta kaynaklı motor nöronlarda, GDAP1 mRNA'sının nonsense aracılı

yıkıma uğraması sonucunda hücre canlılığının azaldığı, lipid metabolizmasının bozulduğu, mitokondriyal yapının etkilendiği ve oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir.¹¹ Ayrıca GDAP1 eksikliği otofajik akışı bozmakta, peroksizom proliferatörün aktive ettiği reseptör gama (PPAR γ) aracılı yollar üzerinden lizozomal olgunlaşmayı etkilemektedir. Deneyisel olarak PPAR γ agonisti Leriglitazone kullanıldığında hasta fibroblastlarında peroksizom popülasyonu ve morfolojisinin düzeldiği gösterilmiştir.¹²

GDAP1 gen defekti, klinik olarak en sık CMT nöropati tablosu ile ilişkilidir GDAP1 ilişkili hastalıklar arasında, OR ve demiyelizan CMT (CMT4A), OR ve aksonal CMT (OR-CMT2K), OD ve aksonal CMT (CMT2K) ve intermediate ve resesif form (CMTRIA) yer alır. Hastalarda tipik olarak çocukluk ya da ergenlik döneminde başlayan distal kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, vokal kord parezisi, ayak deformiteleri (pes cavus, pes planus), yürüme bozukluğu, arefleksi ve ilerleyici duyu-motor nöropati görülür. Bazı olgularda erken başlangıçlı, ağır seyirli ve hızlı progresif fenotipler izlenirken, bazı varyantlarda daha geç başlangıçlı ve hafif tablolar da bildirilmiştir.¹³⁻¹⁶

Elektromiyografide, aksonal, demiyelinizan veya ara tip nöropati bulguları saptanabilir. Tanı, öykü, klinik muayene ve ayrıntılı nörolojik değerlendirme sonrasında GDAP1 genindeki varyantların saptanması ile doğrulanır. Son yıllarda genetik panel testlerinin, CMT etiyojisinin ortaya konmasında tanılabilir değeri önemli ölçüde artırmıştır. GDAP1 defektine özgü, kür sağlayıcı bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Tedavi yaklaşımları esas olarak semptomatik ve destekleyici niteliktedir. Mitokondriyal destek tedavileri ve antioksidan ilaçlar denenilen tedaviler arasındadır.¹⁷ PPAR γ agonistlerinin (Leriglitazone), preklinik modellerde, otofaji ve peroksizomal fonksiyon üzerine olumlu etkiler göstermiştir ancak klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.¹²

D-Bifonksiyonel Protein Eksikliği (DBP Eksikliği, 17-Beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz IV (HSD17B4) Eksikliği)

D-bifonksiyonel protein (çok işlevli protein-2 (MFP2), yağ asitlerinin ve yağ asidi türevlerinin peroksizomal beta-oksidasyonunun ikinci (hidrasyon) ve üçüncü (dehidrojenasyon) reaksiyonlarını katalizler. D- ve L-bifonksiyonel proteinler farklı substrat özgüllüklerine sahiptir. D-bifonksiyonel protein hem düz zincirli hem de 2-metil-dallı zincirli yağ asitlerinden 3-ketoasil-CoA ara ürünlerinin oluşumunu katalize eder ve ayrıca safra asidi oluşumu için kolesterolü kısıtlamada görev almaktadır. L-spesifik bifonksiyonel protein ise son iki aktivi-

teye sahip değildir. *HSD17B4* genindeki varyantlar DBP eksikliği ile sonuçlanır. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Zellweger spektrum bozukluğu ile benzer klinik özelliklere sahiptir. Doğumdan itibaren hipotoni, konvülsiyonlar, dismorfik yüz görünümü, hepatomegali, gelişimsel gerilik, primer adrenal yetmezlik, işitme kaybı ve retinal dejenerasyon görülebilir. Etkilenen çocukların çoğu yaşamın ilk 2 yılı içinde kaybedilir. DBP eksikliği (MIM #261515), spesifik enzimatik aktiviteye bağlı olarak dört tipe ayrılmıştır: Tip I (dehidrogenaz ve hidrataz eksikliği), Tip II (hidrataz eksikliği), Tip III (dehidrogenaz eksikliği (en yaygın)), Tip IV (Serebellar ataksi, işitme kaybı, periferik nöropati ve erken over yetmezliği ile karakterize Perrault sendromu, OMIM #233400) ve Tip V (DBP eksikliği ve Perrault sendromu ile klinik özellikleri benzer).^{18,19} DBP eksikliğinde diğer peroksizomal bızukluklara benzer şekilde, adrenokortikal hücrelerde ÇUZYA ve kolesterol esterlerinin birikmesinin ACTH reseptör yanıtını ve kortizol salınımını azaltarak adrenokortikal atrofiye neden olduğu düşünülmektedir. Adrenal yetmezliğin biyokimyasal kanıtı semptomların gelişmesinden önce mevcut olabilir. DBP eksikliği olan hastalar primer adrenal yetmezlik geliştirme riski altındadır ve bu nedenle prospektif olarak taranmalı ve tedavi edilmelidir.^{20,21}

Laboratuvar incelemelerinde, C26:0 gibi çok uzun zincirli yağ asitleri ve pristanik asit gibi α -metil dalı zincirli yağ asitleri artmış olarak saptanabilir. Ayrıca, safra asidi ara maddeleri di- ve trihidroksikolestanoik asit düzeylerinde de artış saptanabilir. Tanı, klinik şüphe, biyokimyasal analizler ve genetik testlerle doğrulanır. Deri fibroblastlarında, trihidroksikolestenoil-koenzim A (TH-C:1-CoA) kullanılarak enzim ölçümü tanıda yardımcı olabilir. Spesifik tedavisi yoktur. Prognoz genellikle köttür.¹⁸

Primer Hiperoksalüri Tip 1 (PH Tip1)

PH Tip1, otozomal resesif geçişli bir metabolik hastalıktır. Karaciğer peroksizomlarında bulunan alanin glikoksilat aminotransferaz (AGT) enzimini kodlayan AGXT genindeki varyantlar sonucu gelişir. Normalde AGT, glikoksilatı glisine dönüştürür; enzim defekti durumunda glikoksilat oksalata dönüşür ve plazmada aşırı oksalat birikir. Oksalat kalsiyum ile çözünmeyen kristaller oluşturur, bu da tekrarlayan nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve ilerleyen dönemde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile sonuçlanır.²²

PH Tip 1 oldukça heterojen bir hastalıktır ve aynı genotipe sahip aile üyelerinde bile farklı klinik belirti ve bulgular görülebilir. PH Tip 1, çocukluk çağında en sık

nefrolitiazis ve nefrokalsinozis ile ortaya çıkar. Özellikle infantil dönemde başlayan nefrokalsinozis, tanı açısından uyarıcı olmalıdır.²³ Hastalarda abdominal ağrı, hematüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları görülebilir. Makrosefali, düşük kulaklar, geniş ön fontanel gibi dismorfik bulgular ile büyüme geriliği de eşlik edebilir. Ancak olguların yaklaşık yarısı non-spesifik semptomlarla başvurduğundan tanı çoğunlukla gecikir. Türkiye’den bildirilen serilerde semptomların başlangıcı ile kesin tanı arasında ortalama 5 yıl gecikme olduğu saptanmıştır.²⁴

Bugüne kadar AGXT geninde 200’den fazla varyant tanımlanmıştır. Türkiye’de yapılan geniş bir çalışmada (82 olgu) 15 hastada hastalık yapıcı mutasyonlar bulunmuş, bunların üçü (p.L153X, p.Lys245Valfs*11, p.L18F) yeni mutasyonlar olarak rapor edilmiştir. Akraba evliliği yüksekliği (%77) ve ailede benzer öykü sıklığı dikkat çekicidir.²⁴

Türkiye serilerinde hastaların %85’inin kesin tanı sırasında diyalize bağımlı olduğu bildirilmiştir. Çocukluk çağında SDBY’ye gidiş oranı yüksek olup, Avrupa ve ABD’de SDBY’ye giden çocukların %1’inden sorumlu iken, akraba evliliği oranı yüksek ülkelerde bu oran %10’un üzerine çıkmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinde PH1 oranı %2,7 bulunmuştur.^{24,25} Hastaların %30’u ise SDBY geliştikten sonra tanı almaktadır. PH Tip 1’li hastaların %10’unda tanı böbrek nakli sonrası, nakledilen böbreğin erken dönemde işlevsiz kalması ile konulmaktadır. PH1 ilerledikçe oksalat kristalleri yalnızca böbreklerde değil, kalp, retina, eklem ve kemiklerde de birikerek sistemik oksalozis tablosuna yol açabilir. Kalpte kardiyomyopati nedeniyle kalp yetmezliğine, gözde retinal fibrozis, optik atrofi ve retinitis pigmentosa gelişimine, kemikte oksalat osteodistrofisine, kemik iliği tutulumu nedeniyle tedaviye dirençli anemiye, splenomegali gelişimine, iskemiye yol açan vasküler tutulum nedeniyle iyileşmeyen deri ülserlerine, serebral enfarktüse yol açabilir. Ayrıca refrakter hipotansiyon, periferik nöropati, diş ağrısı ve kök rezorpsiyonu ile hipotiroidizm görülebilir.²⁴⁻²⁷

PH Tip 1 şüphesi olan hastalarda, 24 saatlik idrarda oksalat atılımı artışı, idrar sitrat düşüklüğü ve kalsiyum oksalat taşlarının varlığı saptanabilir. Böbrek ultrasonografisinde bilateral nefrokalsinozis tanıyı destekler. Ancak kesin tanı için AGXT geninin analizi altın standarttır. Karaciğer biyopsisinde AGT aktivite ölçümü de mümkündür ancak invaziv olması nedeniyle artık tercih edilmemektedir.

Tedavide, yeterli hidrasyonun sağlanması, oksalat açısından zengin gıdalardan kaçınma ve sodyum/potasyum

sitrat verilmesi kalsiyum oksalat kristallerinin çözünürlüğünü artırarak taş oluşumunu azaltır. Piridoksin (B6) vitamini, AGT enzim aktivitesini artırarak oksalat üretimini azaltır. Özellikle p.Gly170Arg, p.Phe152Ile ve p.Ile244Thr varyantları taşıyan hastalarda oksalat üretimini azaltarak belirgin klinik fayda sağlayabilir. Başlangıç dozu 5 mg/kg/gün ve her 6 haftada bir doz 5 mg artırılarak 20 mg/kg/gün seviyesine kadar artırılır.²⁸ İleri böbrek yetmezliği durumunda diyaliz ve böbrek nakli gerekebilir. Ancak hiçbir diyaliz yöntemi üretilen tüm oksalatı ortadan kaldıramaz; dolayısıyla sistemik kalsiyum oksalat birikimi kaçınılmazdır. İzole böbrek transplantasyonu, sadece piridoksinle tamamen yanıt veren hastalar veya daha ileri yaşlardaki hastalar için bir seçenek olabilir. Diğer tüm hastalarda ise karaciğer ve böbrek nakli veya sistemik oksalat birikimi olan hastalarda karaciğer sonrası böbrek nakli tercih edilen tedavi yöntemidir.^{28,29} Karaciğer metabolizmasını hedefleyen, bağırsakta oksalat emilimini azaltan veya kalsiyum oksalat birikiminin böbrek üzerindeki etkilerini azaltmaya yönelik tedaviler denenmektedir. Lumasiran (Oxlumo®), PH Tip I'in tedavisi için FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır. Hepatik glikolat oksidaza karşı siRNA olarak çalışır ve karaciğerde oksalat üretimini azaltır.³⁰⁻³² DCR-PHXC/Nedosiran (Rivfloza)®, hepatik LDH-A inhibitörüdür. 9 yaş üzerinde ve GFR>30 ml/dak/1.73 m² olan hastalarda FDA onaylıdır.³³ Oxaba-

ct®, bağırsaklardaki *Oxalobacter formigenes* bakterisini kullanarak oksalat emilimini azaltır. Bu ilaç tüm PH türlerinde ve sekonder hiperoksaluride uygulanabilir.³⁴ Gen modifikasyonu (CRISPR/Cas9) ve küçük molekül terapileri araştırılan tedaviler arasındadır. Risk altındaki akrabaların değerlendirilmesi önemlidir. Asemptomatik aile üyelerinde bile önemli hastalık riskleri olabilir. Gebelik, SDBH gelişimi için önemli bir risk faktörü gibi görünmesede, gebelik ve doğum sonrası dönemde PH Tip 1 hastaları yakın izlenmelidir. Yeterli sıvı alımı sağlanmalı, piridoksin yanıtı olanlarda gebelik boyunca devam edilmesi önerilir. Hedefli tedaviler (lumasiran ve nedosiran) insan gebeliği sırasında incelenmemiştir. Gebe kalmadan önce ve gebelik sırasında her iki tedaviyi de kullanmayı bırakmaları tavsiye edilmektedir. Nakil sonrası bildirilen başarılı gebelikler mevcuttur.³⁵

Sonuç olarak, PH tip 1, erken tanı ve tedavi edilmediğinde çocukluk çağında böbrek yetmezliğine giden, mortalitesi yüksek bir metabolik hastalıktır. Türkiye'den yapılan çalışmalar, akraba evliliği sıklığının yüksekliği nedeniyle bu hastalığın ülkemizde daha yaygın olduğunu göstermektedir. Bu nedenle özellikle tekrarlayan nefrolitiazis ve nefrokalsinozis ile başvuran her çocukta PH1 akla gelmeli, zaman kaybetmeden biyokimyasal ve genetik incelemeler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aubourg P, Wanders R. Peroxisomal disorders. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1593-609. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00028-9
2. Wanders RJ, Waterham HR. Peroxisomal disorders I: biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. *Clin Genet*. 2005 Feb;67(2):107-33. doi: 10.1111/j.1399-0004.2004.00329.x.
3. Waterham HR, Koster J, van Roermund CW, Mooyer PA, Wanders RJ, Leonard JV. A lethal defect of mitochondrial and peroxisomal fission. *N Engl J Med*. 2007 Apr 26;356(17):1736-41. doi: 10.1056/NEJMoa064436
4. Howng SL, Sy WD, Cheng TS, Lieu AS, Wang C, Tzou WS, Cho CL, Hong YR. Genomic organization, alternative splicing, and promoter analysis of human dynamin-like protein gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Feb 13;314(3):766-72. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.12.172.
5. Lhuissier C, Wagner BE, Vincent A, Garraux G, Hougrand O, Van Coster R, Benoit V, Karadurmus D, Lenaers G, Gueguen N, Chevrollier A, Maystadt I. Case report: Thirty-year progression of an EMPF1 encephalopathy due to defective mitochondrial and peroxisomal fission caused by a novel de novo heterozygous DNM1L variant. *Front Neurol*. 2022 Sep 23;13:937885. doi: 10.3389/fneur.2022.937885.
6. Berti B, Verrigni D, Nasca A, Di Nottia M, Leone D, Torracco A, Rizza T, Bellacchio E, Legati A, Palermo C, Marchet S, Lamperti C, Novelli A, Mercuri EM, Bertini ES, Pane M, Ghezzi D, Carozzo R. De Novo DNM1L Mutation in a Patient with Encephalopathy, Cardiomyopathy and Fatal Non-Epileptic Paroxysmal Refractory Vomiting. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 16;25(14):7782. doi: 10.3390/ijms25147782.
7. Gerber S, Charif M, Chevrollier A, Chaumette T, Angebault C, Kane MS, Paris A, Alban J, Quiles M, Delettre C, Bonneau D, Procaccio V, Amati-Bonneau P, Reynier P, Leruez S, Calmon R, Boddart N, Funalot B, Rio M, Bouccara D, Meunier I, Sesaki H, Kaplan J, Hamel CP, Rozet JM, Lenaers G. Mutations in DNM1L, as in OPA1, result in dominant optic atrophy despite opposite effects on mitochondrial fusion and fission. *Brain*. 2017 Oct 1;140(10):2586-2596. doi: 10.1093/brain/awx219
8. Nasca A, Legati A, Baruffini E, Nalli C, Moroni I, Ardisson A, Goffrini P, Ghezzi D. Biallelic Mutations in DNM1L are Associated with a Slowly Progressive Infantile Encephalopathy. *Hum Mutat*. 2016 Sep;37(9):898-903. doi: 10.1002/humu.23033.
9. Wei Y, Qian M. Case Report: A Novel de novo Mutation in DNM1L Presenting With Developmental Delay, Ataxia, and Peripheral Neuropathy. *Front Pediatr*. 2021 Feb 26;9:604105. doi: 10.3389/fped.2021.604105.
10. Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T, García-Planells J, Chumillas MJ, Mayordomo F, LeGuern E, Marín I, Vilchez JJ, Palau F. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat Genet*. 2002 Jan;30(1):22-5. doi: 10.1038/ng798.
11. Miressi F, Benslimane N, Favreau F, Rassat M, Richard L, Bourthoumieu S, Laroche C, Magy L, Magdelaine C, Sturtz F, Lia AS, Faye PA. GDAP1 Involvement in Mitochondrial Function and Oxidative Stress, Investigated in a Charcot-Marie-Tooth Model of hiPSCs-Derived Motor Neurons. *Biomedicine*. 2021 Aug 2;9(8):945. doi: 10.3390/biomedicine9080945
12. Miressi F, Benslimane N, Favreau F, Rassat M, Richard L, Bourthoumieu S, Laroche C, Magy L, Magdelaine C, Sturtz F, Lia AS, Faye PA. GDAP1 Involvement in Mitochondrial Function and Oxidative Stress, Investigated in a Charcot-Marie-Tooth Model of hiPSCs-Derived Motor Neurons. *Biomedicine*. 2021 Aug 2;9(8):945. doi: 10.3390/biomedicine9080945
13. Baxter RV, Ben Othmane K, Rochelle JM, Stajich JE, Hulette C, Dew-

- Knight S, Hentati F, Ben Hamida M, Bel S, Stenger JE, Gilbert JR, Pericak-Vance MA, Vance JM. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat Genet.* 2002 Jan;30(1):21-2. doi: 10.1038/ng796.
14. Claramunt R, Pedrola L, Sevilla T, López de Munain A, Berciano J, Cuesta A, Sánchez-Navarro B, Millán JM, Saifi GM, Lupski JR, Vilchez JJ, Espinós C, Palau F. Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Genet.* 2005 Apr;42(4):358-65. doi: 10.1136/jmg.2004.022178.
 15. Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T, García-Planells J, Chumillas MJ, Mayordomo F, LeGuern E, Marín I, Vilchez JJ, Palau F. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat Genet.* 2002 Jan;30(1):22-5. doi: 10.1038/ng798
 16. Figueiredo FB, Silva WA Jr, Giulianti S, Tomaselli PJ, Lourenço CM, Gouveia SP, Covalski APPM, Hallak JE, Marques W Jr. GDAP1 mutations are frequent among Brazilian patients with autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord.* 2021 Jun;31(6):505-511. doi: 10.1016/j.nmd.2021.03.005
 17. Cassereau J, Chevrollier A, Gueguen N, Desquirit V, Verny C, Nicolas G, Dubas F, Amati-Bonneau P, Reynier P, Bonneau D, Procaccio V. Mitochondrial dysfunction and pathophysiology of Charcot-Marie-Tooth disease involving GDAP1 mutations. *Exp Neurol.* 2011 Jan;227(1):31-41. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.09.006
 18. Ferdinandusse S, Ylianttilä MS, Gloerich J, Koski MK, Oostheim W, Waterham HR, Hiltunen JK, Wanders RJ, Glumoff T. Mutational spectrum of D-bifunctional protein deficiency and structure-based genotype-phenotype analysis. *Am J Hum Genet.* 2006 Jan;78(1):112-24. doi: 10.1086/498880.
 19. Idyahia A, Redouan S, Amalou G, Charoute H, Harmak H, Bonnet C, Petit C, Benrahma H, Barakat A. Exome sequencing reveals pathogenic mutations in the LARS2 and HSD17B4 genes associated with Perrault syndrome and D-bifunctional protein deficiency in Moroccan families. *Mol Biol Rep.* 2024 Jul 25;51(1):850. doi: 10.1007/s11033-024-09740-x
 20. Chapel-Crespo CC, Villalba R, Wang R, Boyer M, Chang R, Waterham HR, Abdenur JE. Primary adrenal insufficiency in two siblings with D-bifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Jun 5;24:100608. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100608
 21. Erdal AE, Gürbüz BB, Yavaş AK, Kasapkara ÇS. D-Bifunctional Protein Deficiency Type III: Two Turkish Cases and a Novel HSD17B4 Gene Variant. *Mol Syndromol.* 2025 Mar 28;1-8. doi: 10.1159/000545474
 22. Fargue S, Acquaviva Bourdain C. Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics. *Clin Kidney J.* 2022 May 17;15(Suppl 1):i4-i8. doi: 10.1093/ckj/sfab217
 23. Wu CW, Huang YM, Ziadeh H, Jong BE, Dalal P, Lin HC, Majmundar A, Tsai YC, Hijaz A, Stoller ML, Romero M, Hildebrandt F. Genetic Insights Into Nephrolithiasis and Renal Cancer Predisposition: Precision Medicine in Genes, Diagnosis, and Therapy. *Semin Nephrol.* 2025 Jul;45(4):151655. doi: 10.1016/j.semnephrol.2025.151655
 24. Isiyel E, Ezgu SA, Caliskan S, Akman S, Akil I, Tabel Y, Akinci N, Ozdogan EB, Ozel A, Eroglu FK, Ezgu FS. Molecular analysis of the AGXT gene in patients suspected with hyperoxaluria type 1 and three novel mutations from Turkey. *Mol Genet Metab.* 2016 Dec;119(4):311-316. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.10.011.
 25. Bakkaçoğlu SA, Büyükkaragöz B, Pınarbaşı AS, Leventoğlu E, Saygılı S, Çomak E, Yıldırım ZY, Akıncı N, Dursun İ, Karabay Bayazıt A, Kavaz Tufan A, Akman S, Yılmaz A, Noyan A, Ağbaş A, Serdaroğlu E, Delibaş A, Elmacı AM, Taşdemir M, Ezgü FS, Sever L. Comprehensive evaluation of patients with primary hyperoxaluria type 1: A nationwide study. *Nephrology (Carlton).* 2024 Apr;29(4):201-213. doi: 10.1111/nep.14273
 26. Pijnenburg L, Caillard S, Boivin G, Rizzo S, Javier RM. Type 1 primary hyperoxaluria: A case report and focus on bone impairment of systemic oxalosis. *Morphologie.* 2018 Mar;102(336):48-53. doi: 10.1016/j.morpho.2017.09.004.
 27. Dulz S, Bigdon E, Atiskova Y, Schuettauf F, Cerkauskiene R, Oh J, Brinkert F. Genotype-phenotype variability of retinal manifestation in primary hyperoxaluria type 1. *Ophthalmic Genet.* 2018 Apr;39(2):275-277. doi: 10.1080/13816810.2017.1413660
 28. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, Acquaviva C, Cochat P. Primary hyperoxaluria. *Int J Nephrol.* 2011;2011:864580. doi: 10.4061/2011/864580
 29. Goldfarb DS, Chen JV, Zincavage R, Padilla B, Sussman M, Salem S, Modersitzki F. Treatment preferences among individuals with primary hyperoxaluria type 1 (PH1): a real-world study. *Orphanet J Rare Dis.* 2025 May 14;20(1):228. doi: 10.1186/s13023-025-03738-9.
 30. Michael M, Grothoff JW, Shasha-Lavsky H, Lieske JC, Frishberg Y, Simkova E, Sellier-Leclerc AL, Devresse A, Guebre-Egziabher F, Bakaloglu SA, Mourani C, Saqan R, Singer R, Willey R, Habtemariam B, Gansner JM, Bhan I, McGregor T, Magen D. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis.* 2023 Feb;81(2):145-155.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.05.012.
 31. Sellier-Leclerc AL, Cloarec M, Knebelmann B, Allard L, Boyer O, Cloarec S, Dossier C, Le Quintrec M, Nobili F, Stehlé T, Vrillon I, Burtsey S, Cornec-Le Gall E, Courbebaisse M, Frouget T, Garnier A, Krummel T, Lemoine S, Monet-Didailier C, Rousset-Rouvière C, Ryckewaert A, Schendel A, Flammier S, Acquaviva-Bourdain C, Bacchetta J. Real-Life Data of 2-Year Lumasiran Use in the DAILY-LUMA Cohort. *Kidney Int Rep.* 2024 Dec 30;10(4):1020-1036. doi: 10.1016/j.ekir.2024.12.033
 32. Peruzzi L, Leporati M; Pediatric Oxal Turin Working Group. Lumasiran at birth changes the trajectory of primary hyperoxaluria type 1: same disease, different outcomes in two affected siblings. *J Nephrol.* 2025 Jul 9. doi: 10.1007/s40620-025-02325-2
 33. Lieske JC, Ariceta G, Grothoff JW, Lipkin G, Mochhala SH, Schalk G, Sellier-Leclerc AL, Torres SE, Rawson V, Zhou J, Hoppe B. PHYOX3: Nedosiran Long-Term Safety and Efficacy in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. *Kidney Int Rep.* 2025 Mar 25;10(6):1993-2002. doi: 10.1016/j.ekir.2025.03.031.
 34. Milliner D, Hoppe B, Grothoff J. A randomised Phase II/III study to evaluate the efficacy and safety of orally administered Oxalobacter formigenes to treat primary hyperoxaluria. *Urolithiasis.* 2018 Aug;46(4):313-323. doi: 10.1007/s00240-017-0998-6
 35. Milliner DS, Harris PC, Sas DJ, Cogal AG, Lieske JC. Primary Hyperoxaluria Type 1. 2002 Jun 19 [updated 2024 Aug 15]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025

Peroksizomal Hastalıklarda Tanı Algoritması

Diagnostic Algorithm in Peroxisomal Disorders

 Dildar KONUKOĞLU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, İstanbul, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Dildar KONUKOĞLU; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, İstanbul, Türkiye; dkonuk@yahoo.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Konukoğlu D. Peroksizomal Hastalıklarda Tanı Algoritması. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.70-84

ÖZET Peroksizomal hastalıklar, peroksizom organelinin yapısal veya işlevsel defektlerinden kaynaklanan, kalıtsal geçişli ve nadir görülen metabolik bozukluklardır. Peroksizomlar çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA), fitanik ve pristanik asit, safra asidi öncülleri ve eter fosfolipitler gibi birçok lipofilik molekülün metabolizmasında görev alır. Bu organelin görevini yerine getirememesi, söz konusu metabolitlerin hücrede birikmesine ve çok sayıda dokuda toksik etkilere yol açar. Hastalıkların klinik yelpaze oldukça geniştir; yenidoğan döneminde başlayan ciddi multisistemik tutulumdan, yalnızca sinir sistemi veya adrenal bez tutulumuyla sınırlı hafif olgulara kadar değişen fenotipler gözlenebilir. Zellweger spektrum bozuklukları, Rhizomelik kondrodizplazi punktata (RCDP), X'e bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD) ve tek enzim defektleri bu grupta yer alan başlıca hastalıklardır. Laboratuvar tanıda biyokimyasal ve genomik yaklaşım modelleri veya her ikisinde kullanıldığı hibrit modeller uygulanmaktadır. Bu nedenle biyobelirteçlerin duyarlılığının artırılması, yeni analiz yöntemlerinin geliştirilmesi ve genomik yaklaşımların entegrasyonu, tanı sürecinin başarısını önemli ölçüde etkilemektedir. Tanı sürecinde elde edilen bulguların doğru şekilde yorumlanması, genotip-fenotip korelasyonlarının kurulması ve destekleyici tedavi yaklaşımlarının planlanması ancak multidisipliner bir yaklaşım ile mümkündür. Bu bağlamda, laboratuvar temelli sistematik değerlendirme hem erken tanı hem de ayırıcı tanının sağlanması açısından hayati bir rol oynamaktadır. Plazma ve idrarda hedef metabolitlerin (VLCFA, C26:0-LPC, fitanik asit, pristanik asit, pıpekolik asit, plazmalojenler) kantitatif analizi, tanıda ilk basamağı oluşturur. Bu testlerin ardından fibroblast kültürlerinde yapılan fonksiyonel testler, immüno Floresan ve immüno blot teknikleriyle protein lokalizasyonu ve ekspresyonu değerlendirilir. Moleküler genetik analizler (gen paneli, WES/WGS) ile genetik nedenin doğrulanması sağlanır. Ayrıca prenatal ve preimplantasyon genetik tanı olanakları, ailelere erken dönemde bilgi sunmak açısından önemlidir. Bu bölümde, peroksizomal hastalıkların tanı sürecinde kullanılan başlıca laboratuvar yöntemleri ve tanı algoritmaları ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Peroksizomal hastalıklar; esansiyel yağ asitleri; fitanik asit; yenidoğan taraması; moleküler genetik

ABSTRACT Peroxisomal diseases are rare, inherited metabolic disorders resulting from structural or functional defects in the peroxisome organelle. Peroxisomes are involved in the metabolism of many lipophilic molecules, such as very long-chain fatty acids (VLCFAs), phytanic and pristanic acids, bile acid precursors, and ether phospholipids. Failure of this organelle to perform its functions leads to the accumulation of these metabolites within cells, causing toxic effects in multiple tissues. The clinical spectrum of these diseases is quite broad; phenotypes can be observed, ranging from severe multisystemic involvement beginning in the neonatal period to mild cases limited to involvement of the nervous system or adrenal glands. Zellweger spectrum disorders, rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP), X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD), and single enzyme defects are the main disorders in this group. Laboratory diagnosis is based on biochemical and genomic approaches, or hybrid models that utilize both. Therefore, increasing the sensitivity of biomarkers, developing new analysis methods, and integrating genomic approaches significantly impact the success of the diagnostic process. Accurately interpreting the findings obtained during the diagnostic process, establishing genotype-phenotype correlations, and planning supportive treatment approaches are only possible with a multidisciplinary approach. In this context, laboratory-based systematic evaluation plays a vital role in both early diagnosis and differential diagnosis. Quantitative analysis of target metabolites (VLCFA, C26:0-LPC, phytanic acid, pristanic acid, pıpecolic acid, and plasmalogens) in plasma and urine constitutes the first step in diagnosis. These tests are followed by functional tests in fibroblast cultures, and protein localization and expression are assessed using immunofluorescence and immunoblot techniques. Molecular genetic analyses (gene panel, WES/WGS) confirm the genetic cause. Furthermore, prenatal and preimplantation genetic diagnosis opportunities are important for providing early information to families. In this section, the main laboratory methods and diagnostic algorithms used in the diagnosis of peroxisomal diseases are discussed.

Keywords: Peroxisomal disorders; essential fatty acids; phytanic acid; newborn screening; molecular genetics

GİRİŞ

Peroksizomlar, hücre içi lipid metabolizması ve oksidatif dengenin sağlanmasında merkezi rol oynayan organellerdir. Çok uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA) β -oksidasyonu, dallı zincirli yağ asitlerinin katabolizması, safra asidi sentezi, plazmalojen biyosentezi ve reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonu gibi çeşitli biyokimyasal yollar için sağlıklı peroksizomlar gereklidir.^{1,2} Bu metabolik yolların bir veya birkaçında meydana gelen genetik defektler, Zellweger Spektrum Bozuklukları (ZSD), Rhizomelik kondrodizplazi punktata (RCDP) ve diğer tek enzim eksiklikleri gibi geniş bir klinik yelpazede kendini gösteren peroksizomal hastalıklara (PD) yol açar.³ Hastalıkların tanı algoritmasının yapılandırılmasında, klinik ön bulguların dikkatle değerlendirilmesi, ayırıcı tanıda benzer semptomlarla seyreden diğer metabolik hastalıkların dışlanması için multidisipliner yaklaşım önemlidir. Bu bölümde, Peroksizomal hastalıkların tanı sürecinde yer alan laboratuvar testleri ve laboratuvar tanı modelleri ve algoritmaları ele alınmıştır.

PEROKSİZOMLARIN METABOLİK FONKSİYONLARI VE İLİŞKİLİ TANİ BELİRTEÇLER

Peroksizomların Metabolik Fonksiyonları

Peroksizomlar, ökaryotik hücrelerde bulunan, tek katlı membranla çevrili ve çok sayıda metabolik reaksiyona ev sahipliği yapan hücre organelleridir. Çapları 0.05 ile 0.5 mikron arasında değişir. Eritrositler hariç tüm hücrelerde bulunurlar. Karaciğer ve böbrekler en yoğun

bulundukları hücrelerdir. Özellikle lipid metabolizması ve reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunda görev alırlar. Moleküler düzeyde yapı ve işlevleri, peroksizomal proteinler (peroksinler), taşıma sistemleri ve özel lipid/protein bileşimleri ile belirlenir. Membranında taşıyıcı proteinler ve peroksinler yer alırken, matriksinde oksidatif enzimler bulunur. Bu moleküler yapı sayesinde çok çeşitli metabolik reaksiyonları tek başına gerçekleştirebilirler.^{1,2} Hücredeki oksidatif metabolizmanın merkezinde yer alan peroksizomlarda; lipid metabolizması, reaktif oksijen türlerinin kontrolü, safra asidi ve eter fosfolipit (plazmalojen) biyosentezi, hidrojen peroksitin katalaz ile yıkımı, kolesterol yan zincirlerinin uzaklaştırılması, çok uzun zincirli doymuş/doymamış yağ asidi ve pristanik asit yıkımı, dallı zincirli yağ asitlerinin yıkımı, amino asitlerin oksidasyonu, L-Pipekolik asidin oksidasyonu (lizin katabolizması) ve glioksalatın glisine dönüşümü reaksiyonları gerçekleşir. Bu nedenle peroksizomlarda yer alan biyokimyasal yollardaki bozukluklar toksik maddelerin birikimine veya kritik moleküllerin eksikliklerine yol açar.^{4,5} Peroksizom fonksiyonları ile ilişkili biyobelirteçler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Peroksizomal Hastalıklarda Etkilenen Başlıca Biyokimyasal Yolaklar

Her bir peroksizomal hastalık, peroksizom içindeki belirli metabolik süreçlerin bozulması sonucu ortaya çıkar. PEX genleri, peroksizomların oluşumu ve işlevi için gerekli olan peroksin adlı proteinleri kodlayan gen ailesidir. Bu genler, özellikle peroksizom biyogenez bozuklukları (PBD) olarak adlandırılan hastalık grubunun temelinde yer alır. PEX mutasyonları, ZSD ve bazı RCDP

Tablo 1. Peroksizom fonksiyonları ile ilişkili biyobelirteçler.

Peroksizomal Reaksiyon	Ana Biyobelirteç(ler)
Doymuş VLCFA β -oksidasyonu	C24:0, C26:0, C26:0/C22:0 ve C24:0/C22:0 oranları
Dallı zincirli yağ asitleri (pristanik) β -oksidasyonu	Pristanik asit, THCA ve DHCA
α -oksidasyon	Fitanik asit, pristanik asit
α -metil dallanmış zincirli yağ asidi rasemizasyonu	Fitanik asit, pristanik asit, THCA, DHCA
Safra asidi yan zincir kısalması (β -oksidasyonu)	THCA ve DHCA
Glikolat metabolizması (detoksifikasyon)	Oksalat, glikolat
L-lizin oksidasyonu	L-pipekolik asit
Eter fosfolipit biyosentezi (Plazmalojen)	Plazmalojen
Peroksizomal protein importu (PTS1/PTS2)	Sekonder belirteçler (VLCFA, plazmalojen, fitanik asit)

Çok uzun zincirli yağ asitleri; VLCFA, THCA; 3 α ,7 α ,12 α -trihidroksikolestanoik asit, DHCA; 3 α ,7 α -dihidroksikolestanoik asit.

formlarına yol açar. ZSD’de, çoklu peroksizomal yollar etkilenir. Tek enzim bozukluğu ile ilişkili peroksizomal hastalık (PED) grubu içinde yer alan D- bifunctional protein eksikliği (DBP) de ZSD’ye benzer şekilde çok sayıda peroksizomal reaksiyonu etkiler; özellikle VLCFA β -oksidasyonu, pristanik asit metabolizması ve safra asidi biyosentezinde bozulmaya neden olur. Açıl-KoA oksidaz Tip 1 (ACOX1) ve 2 (ACOX2) eksiklikleri ise özellikle VLCFA β -oksidasyonunun ilk basamağını etkileyerek yağ asitlerinin yıkımını bozar. X’e bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD) ‘de peroksizomal taşıyıcı protein olan *ABCD1* (ATP-bağlayıcı Kaset Protein D1) genindeki mutasyon sonucu, VLCFA β -oksidasyonu etkilenir. Refsum hastalığında, fitanik asit α -oksidasyonundaki kusur nedeniyle fitanik asit birikir. RCDP ise, alt tiplerine göre farklı etkiler yapar: Tip 1’de hem plazmalojen sentezi hem de fitanik asit α -oksidasyonu etkilenirken, Tip 2 ve 3’te esas olarak plazmalojen sentezi bozulur. α -metil-açıl-KoA rasemaz (AMACR) eksikliği, pristanik asit birikimi ile seyreden nadir bir metabolik hastalıktır. AMACR, peroksizomal ve

mitokondriyal β -oksidasyonda dallı zincirli (ör. pristanik asit) ve α -metilli yağ asitlerinin metabolizmasında görev alan bir enzimdir. Dolayısı ile bu hastalıklarda spesifik biyokimyasal yolların analiz edilmesi tanı koymada kritik öneme sahiptir (Tablo 2).⁶⁻⁸

PEROKSİZOMAL METABOLİK HASTALIKLARIN LABORATUVAR TANISI

Peroksizomal hastalıklarda, tanı süreci çoğu zaman karmaşık olup, benzer klinik tablolar gösteren diğer metabolik bozukluklarla ayırıcı tanıyı zorlaştıracak şekilde değişken semptomlarla seyredebilir.³ Bu nedenle laboratuvar temelli tanı yaklaşımları, peroksizomal hastalıkların doğru ve zamanında saptanmasında merkezi bir öneme sahiptir. Günümüzde yaygın olarak tanı, özgün biyokimyasal belirteçlerin analizi ile başlamakta, gerektiğinde fibroblast kültürlerinde enzim aktivitesi ölçümleri ve peroksizomal fonksiyon testleriyle desteklenmektedir. Cilt biyopsisinden elde edilen fibroblastlarda peroksizomal

Tablo 2. Peroksizomal hastalıklarda etkilenen başlıca biyokimyasal yollar.

Hastalık/Eksik Enzim	Bozulan Metabolik Yol	Etkilenen Gen/Enzim	Metabolik Belirteçlerin Değişimi
Zellweger Spektrum Bozuklukları	Tüm peroksizomal fonksiyonlar	<i>PEX1-PEX26/</i> Peroksinler	- VLCFA $\uparrow$, Plazmalojen $\downarrow$ - Fitanik / Pristanik asit $\uparrow$ - THCA $\uparrow$, DHCA $\uparrow$
Refsum Hastalığı (klasik)	Fitanik asit α -oksidasyonu	<i>PHYH</i>	- Fitanik asit $\uparrow\uparrow$ - VLCFA ve Plazmalojen normal
D-Bifunctional Protein	Peroksizomal yağ asidi β -oksidasyon (dallı- doymamış)	<i>HSD17B4/</i> D-Bifunctional Protein	- VLCFA $\uparrow$, Fitanik/Pristanik asit $\uparrow$ - THCA $\uparrow$, DHCA $\uparrow$ - Plazmalojen normal
Açıl-KoA Oksidaz	Tip 1: β -oksidasyon Tip 2: Safra asidi yan zincir β -oksidasyonu	<i>ACOX1</i> (Tip 1) <i>ACOX2</i> (Tip 2)	<i>ACOX1</i>: VLCFA $\uparrow$, <i>ACOX2</i>: THCA $\uparrow$ DHCA $\uparrow$
X’e Bağlı Adrenolökodistrofi	VLCFA sitozolden peroksizoma taşınması	<i>ABCD1/ALDP</i>	- VLCFA $\uparrow$ - C26:0/C22:0 oran $\uparrow$
RCDP Tip 1	Plazmalojen sentezi ve fitanik asit α oksidasyonu	<i>PEX7/PTS2</i> reseptörü	- Plazmalojen $\downarrow\downarrow\downarrow$ - Tip 1’de fitanik asit $\uparrow$
RCDP Tip 2-3	Plazmalojen sentezi	Tip 2: <i>GNPAT</i> Tip 3: <i>AGPS</i>	Eritrosit plazmalojen $\downarrow\downarrow\downarrow$
α -Metil Açıl-KoA Rasemaz	Dallı yağ asitlerinin β -oksidasyonu	<i>AMACR</i>	Pristanik asit $\uparrow$
Primer Hiperoksalüri Tip 1	Glikolat metabolizması	<i>AGXT</i>	- İdrar gliksalat $\uparrow$ - İdrar oksalat $\uparrow$
Pipekolat Oksidaz	Lizin katabolizması	<i>PIPOX</i>	Plazma ve idrar L-pipekolik asit $\uparrow$

VLCFA: Çok Uzun Zincirli Yağ Asitleri, PHYH: Fitanoil-KoA Hidroksilaz, PEX7: Peroksizomal PTS2 taşıyıcı reseptörü, GNPAT: Gliserofosfat O-açıltransferaz, AGPS: Alkilgliseron Fosfat Sentaz, ABCD1: ATP-bağlayıcı Kaset Protein D1, ALDP: Adrenolökodistrofi protein, THCA: 3 α ,7 α ,12 α -trihidroksikolestanoik asit, DHCA: 3 α ,7 α -dihidroksikolestanoik asit, AMACR: α -Metil açıl-KoA Rasemaz , PTS2: Peroksizomal Hedefleme Sinyali 2 protein, AGXT: Alanin-Glikolat Aminotransferaz, RCDP: Rhizomelik Kondrodizplazi Punktata, PIPOX: Pipekolat Oksidaz.

mal enzim aktiviteleri ölçülerek fonksiyonel doğrulama yapılabilir. İmmunofloresan boyama ile peroksizom morfolojisi ve protein lokalizasyonu incelenebilir; bu yöntem, biyogenez bozukluklarını saptamada oldukça değerlidir. Nihai tanıya ulaşmak ise genellikle hedefli genetik analizler veya tüm ekzom dizileme (WES) gibi moleküler yaklaşımlarla mümkündür. Ayrıca, peroksizomal disfonksiyonun neden olduğu sekonder etkileri değerlendirmek amacıyla karaciğer fonksiyon testleri, adrenal hormon düzeyleri, nörolojik görüntüleme ve işitsel/görsel uyarılmış potansiyel testleri de laboratuvar yönetiminin bir parçası olarak kullanılabilir. Tüm bu adımlar, semptomların başlangıç yaşına, hastalığın ciddiyetine ve ön test bulgularına göre yapılandırılmış algoritmik bir değerlendirme çerçevesinde yürütülmektedir.^{2,9-11}

Peroksizomal hastalıkların yönetiminde biyokimyasal laboratuvar testleri hem tanısal süreçte hem de hastalığın takibi ve prognozun değerlendirilmesinde kritik rol oynar. Bu testler öncelikle çok uzun zincirli yağ asitleri, fitanik ve pristanik asit, plazmalojenler ve safra asidi ara ürünleri gibi özgül metabolitlerin kantitatif analizini içerir.¹⁰⁻¹³ Aşağıda peroksizomal hastalıkların yönetiminde özgün biyokimyasal belirteçler analiz öncesinden sonrasına laboratuvar süreçleri ele alınarak açıklanmış ve Tablo 3'te özetlenmiştir.

Plazma Çok Uzun Zincirli Yağ Asitleri

VLCFA'lar, uzun zincirli yağ asitlerinin zincir uzaması yoluyla endojen olarak sentezlenir ve peroksizomal beta-oksidasyonun bozulması durumunda birikir.^{3,6,10,13} Teste, C26:0, C24:0 ve C22:0 seviyeleri ölçülür. Preanalitik

Tablo 3. Peroksizomal hastalıkların tanısında biyokimyasal belirteçlerin analiz öncesi ve sonrası gereklilikleri.

Analit	Numune Türü/Saklama Koşulu	Analiz Öncesi Uyarılar	Yorumlama-Uyarılar
Çok uzun zincirli yağ asitleri C22-C26	8-12 saat açlık EDTA plazma veya serum -20°C (tercih -80°C)	Hemoliz, lipemi ve örnek beklemesi yalancı artışlara neden olabilir. Santrifüj sonrası örnekler hızla dondurulmalıdır. Lipit içeriği diyetle bağlı değişebilir.	Yaş ve cinsiyete göre yorumlanmalı; taşıyıcılar hafif artış gösterebilir, ketojenik diyet, yer fıstığı, hemoliz, geç dondurma yalancı pozitifliğe neden olabilir.
Fitanik Asit	8-12 saat açlık EDTA / heparinli plazma -20°C (tercih -80°C)	Diyetle (özellikle süt, et) geçici artış görülebilir. Oda ısısında bekleme lipaz aktivitesiyle düzeyi azaltabilir. Hemolizden kaçınılmalıdır.	Fitanik düzeyi tanı kadar diyet takibinde de kullanılır. Yaşa göre ve pristanik ile birlikte yorumlanmalı; diyet, lipemi interferans yapabilir; Refsum ayırımı için fitanik artışı ve pristanik artış farkı önemlidir.
Pristanik Asit	8-12 saat açlık EDTA/heparinli plazma -20°C (tercih -80°C)	Fitanik asidin α -oksidasyonu sonrası diyetle kısa süreli artış olabilir. Lipemi, oksidasyon ve türevleme hataları sonuçları etkiler.	Fitanik ile yorumlanmalı, pristanik/fitanik oranı önemlidir. Yaş ve diyet sonuçlara etkilidir.
Plazmalojen	EDTA'lı tam kan (eritrosit analizi) -20°C (tercih -80°C)	Hemolizli örnekler yalancı düşük sonuç verir. 2 saat içinde eritrositler ayrılmalı ve yıkanmalıdır.	Plazmalojen düzeyi fenotiple koraledir, yaşa göre normal aralık değişebilir.
Pipekolik Asit	EDTA/heparinli plazma, serum, idrar -20°C (tercih -80°C)	Hemoliz, lipemi ve kontaminasyondan kaçınılmalıdır. İdrar numunesi rastgele alınır, kreatinine normalize edilir. Mikrobiyal bozulma önlenmelidir.	PDE ve karaciğer hastalıklarında sekonder artış gözlenebilir. Yaşa özgü referans aralığı kullanılır; ZSD gibi tanılarda yardımcıdır; mutlaka diğer belirteçlerle birlikte değerlendirilmelidir.
DHCA/THCA	EDTA plazma -20°C (tercih -80°C)	Oksidatif bozunma önlenmelidir. Oda sıcaklığında uzun süre bekletilmemelidir.	ZSD, DBP ve AMACR eksikliklerinde tanısaldır; tedavi takibi için de kullanılabilir; diğer metabolitlerle birlikte yorumlanmalıdır.
C26:0-LPC	Kuru kan damlası kuru ortamda saklanır	Kart üzerine düzgün ve eşit yayılmalı, ısıdan ve nemden korunmalıdır. Filtre kâğıdı kontaminasyonuna dikkat edilmelidir.	X-ALD ve ZSD taraması için ideal; pozitiflerde genetik doğrulama gerekir.

ZSD: Zellweger Spektrum Bozuklukları, X-ALD: X'e Bağlı Adrenolökodistrofi, RCDP: Rhizomelik Kondrodizplazi Punktata, DBP, EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit,

DBP: D-Bifunksiyonel Protein, C26:0-LPC: C26:0-lizofosfatidilkolin, AMACR: α -Metil açıl-KoA Rasemaz, THCA: 3 α ,7 α ,12 α -Trihidroksi-5 β -kolestan-26-oik Asit,

DHCA: Dihidroksikolestan Asit.

aşamada, örnek alımı sırasında hastanın aç olması tercih edilmelidir, çünkü diyet kaynaklı lipitler geçici olarak plazma yağ asit düzeylerini etkileyebilir. Hemoliz, lipemi ve uzun süreli bekleme, özellikle plazma C26:0 düzeylerinde yalancı artışlara yol açabilir. Örnekler EDTA'lı tüplere alınmalı, hemen santrifüjlenmeli ve plazma ayrıldıktan sonra -20°C veya tercihen -80°C'de saklanmalıdır. Analitik aşamada, genellikle gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS) veya sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC- MS/MS) kullanılır.¹⁴⁻¹⁶ C26:0, C24:0 gibi VLCFA'ların mutlak konsantrasyonlarının yanı sıra C24:0/C22:0 ve C26:0/C22:0 oranları da tanısal değere sahiptir. İç standartların doğru kullanımı, ekstraksiyon verimliliği ve türevleme adımları gibi teknik detaylar sonuç doğruluğunu doğrudan etkiler. Postanalitik aşamada, elde edilen sonuçların yaşa, cinsiyete ve kullanılan referans aralıklara göre yorumlanması gerekir. Hafif düzeyde artmış VLCFA değerlerinin taşıyıcılarda ya da diğer lipit metabolizma bozukluklarında da görülebilir. İnterferans kaynakları arasında en yaygın olanları hemoliz, örnek kontaminasyonu, oksidatif bozunma ve örneklerin yeterince hızlı dondurulmaması yer alır. Ayrıca bazı lipit bozuklukları (ör. sitosterolemi), VLCFA profillerinde yalancı pozitifliklere neden olabilir.¹⁷ Bu nedenle analiz sonuçları klinik bulgular ve gerekirse fibroblast temelli fonksiyonel testlerle birlikte değerlendirilmelidir.¹⁰

Fitanik Asit

Fitanik asit, peroksizomal α -oksidasyon yolunun spesifik bir substratıdır ve özellikle Refsum hastalığının tanısında temel biyokimyasal belirteçlerden biridir. Yüksek düzeyleri, fitanik asidin peroksizomal α -oksidasyona uğrayamaması sonucu plazmada ve dokularda birikmesine işaret eder.^{1,6,10,13,18} Preanalitik aşamada, hastanın en az 8-12 saat aç olması önerilir, çünkü fitanik asit özellikle süt ürünleri, et ve bazı deniz ürünlerinden zengin diyetle kısa vadeli artış gösterebilir. Örnekler EDTA'lı veya heparinli tüplere alınmalı, hemolizden kaçınılmalı ve plazma en kısa sürede santrifüjlenerek ayrılmalı ve -20°C ya da tercihen -80°C'de saklanmalıdır. Uzun süre oda sıcaklığında bekletilen örneklerde lipaz aktivitesi nedeniyle yanlış düşük sonuçlar elde edilebilir. Analitik aşamada, fitanik asit tayini genellikle GC-MS veya LC-MS/MS ile gerçekleştirilir.¹⁹ Analiz öncesi saponifikasyon ve türevleme adımları gerekebilir. İç standartların doğru seçimi ve örnek hazırlama basamaklarının tekrarlanabilirliği, ölçüm doğruluğu açısından kritik öneme sahiptir. C20:0 gibi doymuş yağ asitlerinin iç standart olarak kullanımı yaygındır. Postanalitik olarak, elde edilen değerler yaşa

ve cinsiyete göre yorumlanmalı; referans aralıklar laboratuvara özgü validasyon verileriyle uyumlu olmalıdır.²⁰ Hafif artışların, fitanik asit içeriği yüksek bir diyetle bağlı olabileceği veya karışık peroksizomal bozukluklarda sekonder olarak da yükselebileceği unutulmamalıdır. Tek başına fitanik asit artışı Refsum hastalığını düşündürse de pristanik asit düzeyleri ve diğer peroksizomal parametrelerle birlikte değerlendirilmesi tanısal kesinliği artırır. İnterferans kaynakları arasında diyet (özellikle kısa süreli yüksek fitanik asit alımı), hemoliz, lipemi, örnek saklama hataları ve türevleme basamağında oluşabilecek analitik artefaktlar yer alır. Ayrıca ciddi hipertrigliseridemi, GC-MS analizi sırasında kolonda ayrışmayı bozarak fitanik asit piklerinin tanımlanmasını zorlaştırabilir. Klinik karar verme sürecinde biyokimyasal bulguların klinik fenotip, nörolojik semptomlar ve genetik analizlerle birlikte bütüncül değerlendirilmesi gerekir.^{10,21}

Pristanik Asit

Pristanik asit, fitanik asidin α -oksidasyonu sonrası oluşan ve peroksizomal β -oksidasyona bağımlı olarak metabolize edilen dallı zincirli bir yağ asididir. Bu nedenle, pristanik asit düzeyleri, özellikle DBP eksikliği, α -metilaçil-KoA rasemaz eksikliği ve bazı Zellweger spektrum bozukluklarında tanı koydurucu biyobelirteç olarak kullanılır.^{6,13,22} Ayrıca Refsum hastalığından ayırıcı tanıda da önemlidir. Preanalitik aşamada, hastadan 8-12 saatlik açlık sonrası örnek alınması önerilir; çünkü pristanik asit, fitanik asit gibi, hayvansal kaynaklı yağlarda (örneğin süt ürünleri, et) doğal olarak bulunabilir ve kısa süreli diyetle artabilir. EDTA veya heparinli plazma tercih edilmeli, hemoliz, lipemi ve uzun süreli oda sıcaklığında bekleme önlenmelidir. Oda sıcaklığında bekleyen örneklerde yağ asitlerinin oksidatif bozunmaya uğraması sonucu yalancı sonuçlar görülebilir. Örnekler ayrıldıktan sonra -20°C veya tercihen -80°C'de saklanmalıdır. Analitik süreçte, pristanik asit genellikle GC-MS veya LC-MS/MS ile analiz edilir.²⁰ Ön işlem basamakları, saponifikasyon, ekstraksiyon ve türevleme adımlarını içerir. Analitik ayırım sırasında pristanik asidin, izomerik yağ asitlerinden ayrılması için yüksek çözünürlüklü kromatografik yöntemler gerekir. İç standartların uygunluğu ve ölçümün tekrarlanabilirliği, özellikle hafif yüksekliklerde yorumlamayı doğrudan etkiler. Postanalitik değerlendirmede, pristanik asit düzeylerinin yalnızca referans üst sınırını aşması değil, farklı peroksizomal hastalıklarda fitanik asit ile nasıl değiştiği de önemlidir. Örneğin Refsum hastalığında fitanik asit belirgin artarken pristanik asit normaldir; buna karşın DBP eksikliğinde her ikisi de artar. Değerler yorumlanır

ken yaş ve beslenme durumuna bağlı değişkenlikler göz önünde bulundurulmalıdır. İnterferans kaynakları arasında diyetle yüksek pristanik asit alımı, örneklerde lipemi veya hemoliz, ekstraksiyon sırasında oksidatif bozunma ve türevleme adımıdaki teknik hatalar yer alır. Ayrıca GC- MS kolon performansının düşmesi, ayrışma kalitesini bozarak yanlış tanımlamalara neden olabilir. Klinik olarak anlamlı yüksekliklerin tanı algoritmasında diğer biyobelirteçlerle, özellikle VLCFA profili ve plazmalojen düzeyleriyle birlikte değerlendirilmesi önemlidir.^{10,21,22}

Plazmalojen

Plazmalojenler, peroksizomal eter fosfolipit sentez yolunun ürünleridir ve özellikle etanolamin (PE) ve kolin (PC) sınıfında yer alan membran fosfolipitleridir. Sinir sistemi, kalp ve kas gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip dokularda bulunurlar. Plazmalojen düzeyleri, peroksizomal eter lipit biyosentezinde görev alan enzimlerin (ör. GNPAT, AGPS) bozukluklarında azalır. Özellikle Rhizomelik Kondrodizplazi Punktata (RCDP) tip 1 ve 2'de tanı koydurucu bir biyobelirteçtir.^{1,2,6,10} Plazmalojen analizi için EDTA'lı tam kan örneği gereklidir; çünkü ölçüm eritrosit membran fosfolipitlerindeki plazmalojen düzeyine dayanır. Örnekler alındıktan sonra 2 saat içinde santrifüjlenmeli ve plazma uzaklaştırılarak eritrositler yıkanmalıdır. Eritrositlerin hemolizsiz şekilde ayrılması, analiz kalitesi açısından kritiktir. Yıkanmış eritrositler -20°C veya tercihen -80°C'de saklanmalıdır. Beklemiş veya hemolizli örneklerde yalancı düşük sonuçlar görülebilir. Fosfolipit bileşimi zamanla değişebilir. Plazmalojenler, genellikle gaz kromatografisi (GC-FID) veya kütle spektrometrik yöntemler (GC-MS veya LC- MS/MS) ile fosfolipit fraksiyonlarının ayrılması yoluyla analiz edilir. Ölçümde, genellikle etanolamin plazmalojenlerinin düzeyi veya toplam plazmalojen/fosfatidiletanolamin oranı kullanılır. Fosfolipit ekstraksiyonu sonrası asidik hidroliz veya alkali metanoliz gibi özel ön işlemler uygulanır. İç standartlar ve türevleme adımları, güvenilir kantifikasyon için gereklidir.^{10,23,24} Elde edilen plazmalojen düzeyleri yaşa bağlı olarak değerlendirilmelidir. Yenidoğanlarda referans aralıkları daha geniştir. RCDP tip 1 ve 2'de belirgin düşüklük, tip 3-4'te ise genellikle normal ya da hafif düşüktür. Plazmalojen düzeylerinin diğer parametrelerle (fitanik asit, pristanik asit) birlikte değerlendirilmesi tanının doğruluğunu artırır. Ayrıca, taşıyıcılarda da hafif düzeyde düşüklük saptanabileceğinden, klinik korelasyon önemlidir.

Pipekolik Asit

Pipekolik asit, lizin katabolizmasının alternatif yo-

lunda oluşan bir ara üründür ve özellikle ZSD ve bazı peroksizomal β -oksidasyon defektlerinde ikincil olarak birikir.^{6,10,13,25} Peroksizomal fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak pipekolat oksidaz aktivitesindeki azalma, pipekolik asit düzeylerinin plazma ve idrarda yükselmesine neden olur.^{13,26} Her ne kadar özgüllüğü VLCFA veya safra asidi türevleri kadar yüksek olmasa da erken bebeklik döneminde yapılan taramalarda yardımcı tanı parametresi olarak değerlidir. Pipekolik asit, çeşitli vücut sıvılarında birikir. Toplama kolaylığı açısından, klinik testler genellikle plazma (sodyum veya lityum heparin, EDTA veya ACD), serum veya idrar örneklerinde gerçekleştirilir. Pipekolik asit, serebral spinal sıvıda ölçülebilenken, bu numune türünde normal seviyeler plazmadan yaklaşık on kat daha düşüktür; bu nedenle, tespit çok hassas yöntemler gerektirir. Örnek alımı sırasında açlık şartı aranmaz. Ancak hemoliz, lipemi ve bakteriyel kontaminasyon gibi faktörler sonucu etkileyebileceğinden dikkatli alınmalıdır. Örnekler alındıktan sonra hızlıca santrifüjlenmeli ve süpernatant -20°C veya tercihen -80°C'de saklanmalıdır. Pipekolik asit idrar atılımı rastgele idrarda ölçülür ve kreatinine normalize edilir. İdrar, koruyucusuz temiz bir kapta toplanmalıdır. İdrar örneklerinde uzun süreli bekleme, mikrobiyal dekarboksilasyonla analit düzeylerini değiştirebilir. Pipekolik asit genellikle GC- MS veya LC-MS/MS ile analiz edilir.²⁶ Numune ön işlemleri arasında asidik hidroliz ve türevleme adımları yer alabilir. Kantitatif analiz için iç standartların (örneğin deuterium işaretli pipekolik asit) kullanımı önerilir. Yöntem, genellikle aminoasit analizleri kapsamında ya da genişletilmiş metabolik panelin bir parçası olarak uygulanır. Elde edilen pipekolik asit düzeyleri, yaşa özgü referans aralıklarıyla karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Pipekolik asit ölçümü, PBD ile PED'lerin ayırt edilmesinde yararlı bir tanı aracıdır. Özellikle ZSD belirgin artış gösterir; ancak taşıyıcılarda ya da diğer aminoasit metabolizma bozukluklarında da hafif düzeyde artış görülebilir. Pipekolik asit düzeyinin yüksek olması tek başına tanı koydurucu olmamakla birlikte, VLCFA ve safra asidi metabolitleri ile değerlendirilmesi, tanı doğruluğunu artırır.²⁵⁻²⁷

Safra Asitleri

Peroksizomlar, özellikle C27 safra asidi ara ürünlerinin (DHCA; Dihidroksikolestanoik asit, THCA; Trihidroksikolestanoik asit) β -oksidasyonunda kritik rol oynar. Bu işlem, normalde safra asidi sentezinin son adımlarını içerir. Peroksizomal bozukluklarda (ZSD, DBP ve AMACR eksikliği) bu ara ürünler birikir ve kan/idrar düzeyleri artar. Serum/plazmada DHCA ve THCA ölçümü, perok-

sizomal biyogenez bozukluklarının tanısında oldukça duyarlı bir biyobelirteçtir.^{6,10,28} Test aynı zamanda tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve izlenmesi içinde oldukça yararlıdır. Yaygın kullanılan teknik LC-MS MS'dir.²⁹

Diğer Biyokimyasal Testler

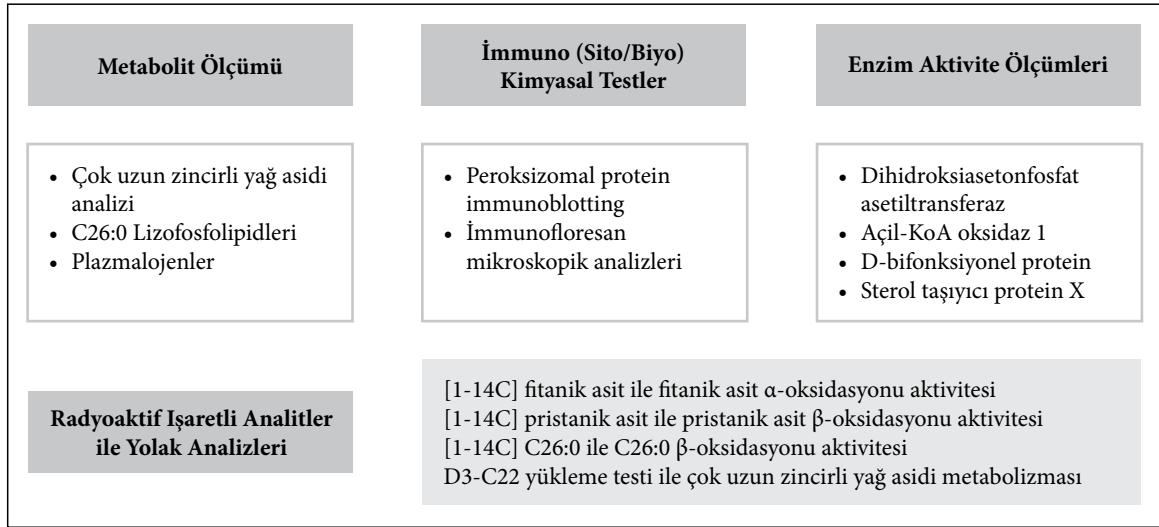
- **İdrarda oksalat, glikoksilik ve glikolik asit analizi:** Primer Hiperoksalüri Tip I (PH-1), *AGXT* gen mutasyonuna bağlıdır. Bu mutasyon ile AGT (alanin glikoksilat aminotransferaz) enzim eksikliği oluşur ve glikoksilat, glisine dönüşmez, bunun yerine oksalata dönüşür. 24 saatlik idrarda glikoksilik ve glikolik asitlerin atılımı artar. Ayırıcı tanıda, idrar glikolat ve L-gliserat düzeylerine bakılır. Enzimatik test için kaciğer biyopsisi gereklidir.³⁰
- **Glutatik asit analizi:** Glutarik asidüri tip III (GA III), idrarla izole glutarik asit atılımı ile karakterize edilen, otozomal resesif bir hastalıktır. *SUGCT* gen varyantlarından kaynaklanır. *SUGCT*, süksinil-KoA'ya bağımlı glutaratın glutaril-KoA'ya dönüşümünü katalizleyen, mitokondriyal bir enzim olan süksinat- hidroksimetilglutarat-KoA transferazı kodlar. Bu reaksiyon, lizin ve triptofan katabolizması için gereklidir. GA III genellikle yalnızca biyokimyasal bir fenotip ile sınırlı olup, klinik belirtileri olmayan iyi benign bir durum olarak kabul edilir.³¹
- **İdrar Mevalonat analizi:** Mevalonat yolunun ilk enzimlerinden biri olan mevalonat kinaz, kolesterol ve izoprenoid sentezinin erken basamağında yer alır ve mevalonat'ın 5-fosfomevalonat dönüşümünü sağlar. Mevalonat yolunda bir blokaj olduğunda, prenilasyon, koenzim Q sentezi, dolikol ve hem A sentezi gibi süreçlerin yanı sıra, peroksizomal fosfolipitlerin dolaylı üretimi etkilenir. İki klinik tablo oluşur; Hiper-IgD tablosu (periyodik ateş atakları, lenfadenopati, IgD yüksekliği) ve mevalonik asidüri (gelişimsel gerilik, mikrosefali, anemi, ataksi vb.). Bu nedenle özellikle nörogelişimsel gerilik, enflamasyon, lipid metabolizması bozukluğu ile olan hastalarda, peroksizomal hastalıklarla birlikte mevalonat yolundaki defektler de ayırıcı tanıya dahil edilmelidir.³²

PEROKSİZOMAL HASTALIKLARDA FONKSİYONEL FİBROBLAST ANALİZLERİ

Klinik tabloya ve kandaki metabolit anormalliklerine dayanarak peroksizom bozuklukları için tanı koyulduğunda, doğru tanıyı belirlemek için fibroblastlarda yapılan takip çalışmaları gereklidir. Fibroblastlarda yapılan biyo-

kimyasal çalışmalar, peroksizom bozukluklarının birincil tanısı açısından olduğu kadar, genomik analizlerden sonra da son derece önemli olabilir. Ayrıca fibroblastlardaki biyokimyasal ve metabolit analizleri, klinik şiddetin öngörülmesinde de değerli bilgiler sağlayabilir ki bu, uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşır. Genetik analizle mutasyonlar tespit edilmediğinde bile, fibroblast çalışmaları tanıyı sağlayabilir ve bu sonuçlara dayanarak biyokimyasal prenatal analiz yapılmasına olanak tanıyabilir. Metabolit analizi, steril koşullar altında 2-3 mm'lik bir deri biyopsisinden elde edilen ve standart protokollere göre kültüre edilen primer fibroblastlarda gerçekleştirilir. Katalaz immün floresan mikroskopisi (katalazın hücre içindeki dağılımı incelenir), fibroblastlarda peroksizom varlığı ve yapısal bütünlüğünün değerlendirilmesinde altın standarttır. Özellikle biyosentez kusurlarının tanısında, bazen tek tanı koydurucu test olabilir.^{1,8,13}

Öncelikle kandaki gibi, deri fibroblast kültürlerinde bazı spesifik peroksizomal metabolitler ölçülebilir. Bunlar arasında VLCFA, C26:0-lizofosfatidilkolin (lyso-PC) ve plazmalojenler yer alır (Şekil 1). VLCFA ve C26:0 lyso-PC düzeyleri, ZSD, X-ALD, Açıl-KoA oksidaz 1 (ACOX1; peroksizomal β -oksidasyonun ilk adımını katalizleyen ilk enzim) ve D-bifonksiyonel protein (DBP; Peroksizomal β -oksidasyonun 2. ve 3. basamağını katalizleyen peroksizom matriksinde lokalize enzim) eksikliği hastalarında anormaldir. Plazmalojenler ise ZSD ve RCDP hastalarında düşüktür. Sonrasında, peroksizomal matriks ve membran proteinlerine özgü antikolar kullanılarak immüno floresan mikroskopi analizleri yapılabilir. Bu yöntem, proteinlerin peroksizomlara alınıp alınmadığını ve peroksizom zarlarının varlığını gösterir. Katalaz immüno floresan mikroskopi testi, ZSD tanısında fibroblastlarda en hassas test olarak kabul edilir. Hafif olgularda, kan ve fibroblastlardaki tüm biyokimyasal testler normal olabilirken yalnızca immüno floresan boyamada anormal peroksizomal dağılım görülebilir. Ayrıca, immüno floresan mikroskopi ile mutasyona uğrayan peroksizomal proteinlerin ekspresyonu da araştırılabilir. Örneğin, ABCD1 genindeki tekrar etmeyen mutasyonların %77'sinde ALDP yoktur. Diğer test grubu peroksizomal yağ asidi α - ve β -oksidasyon akışının, radyoaktif substratlar (örneğin [1-14C]-fitanik asit, pristanik asit, C26:0) kullanılarak ölçülmesidir. ZSD ve DBP eksikliğinde rezidüel aktivite ile klinik şiddet arasında korelasyon gösterilmiştir. Dihidroksiaseton fosfat açıltransferaz (DHAPAT, eter lipid/plazmalojen biyosentezinin ilk basamağını katalizleyen kritik enzim) ve ACOX1 enzim aktiviteleri ölçülebilir. İmmüno blot analizi ile peroksizomal proteinlerin



Şekil 1. Fibroblastlarda peroksizomal hastalıklar açısından yapılan inceleme ve teknikler.

ekspresyonu ve işlenme durumu değerlendirilir ve komplementasyon çalışmaları NGS ile saptanan mutasyonların gerçekten hastalığa neden olup olmadığını da doğrulanmasında önemlidir.^{13,33}

PEROKSİZOMAL HASTALIK TANISINDA MOLEKÜLER GENETİK TESTLER

Peroksizomal hastalıkların tanısında genetik testler, hızlı, kesin ve moleküler düzeyde tanı sağlama açısından vazgeçilmezdir. Bu hastalıklar genellikle otozomal resesif kalıtımla seyreden, çok sayıda genin etkili olduğu heterojen bozukluklar olduğundan, klinik ve biyokimyasal bulguların yanında genetik analiz tanı sürecinin merkezinde yer alır. NGS, DNA'nın çok yüksek hızda ve paralel olarak (milyonlarca parçanın aynı anda) dizilenmesini sağlayan yeni nesil dizileme teknolojilerini ifade eder. "NGS", genel bir terimdir; bu teknolojinin alt uygulamaları Tüm ekzon analizi (*Whole Exome Sequencing*; WES), Tüm Genom Analizi (*Whole Genome Sequencing*; WGS)'dir. WES, genomun sadece ekzon adı verilen protein kodlayan bölgelerini (~%1,5-2) dizileyen NGS tabanlı bir yöntemdir. Hastalıkların büyük çoğunluğu bu bölgelerdeki mutasyonlardan kaynaklanır ve genetik testler açısından daha düşük maliyetli ve daha hızlıdır. Ancak, intronik ve düzenleyici bölgelerin atlanmış olması ve yapısal varyantları ve kopya sayısı değişimlerini saptamada sınırlı olması özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. WGS, genomun tamamını (ekzon, intron, düzenleyici bölgeler, intergenik alanlar dahil) dizileyen yöntemdir. En kapsam-

lı genetik analiz yöntemidir. Verilerin yorumlanmasının zor olması, yüksek maliyet ve analiz süresi uzunluğu en önemli dezavantajlarıdır.^{34,35} Genetik testlerin amaçları aşağıda özetlenmiştir.

Tanıyı Doğrulama ve Sınıflandırma

Moleküler testler, yüksek derecede düşündürücü klinik ve biyokimyasal bulgulara sahip bireylerde belirli bir genetik kusurun doğrulanması (örneğin, X-ALD) veya tanımlanması (örneğin, ZSD) için kullanılabilir. Bazı bireylerde, özgül olmayan klinik bulgulara rağmen belirsiz laboratuvar sonuçlarını netleştirmek amacıyla da moleküler testlere başvurulabilir. Genetik analiz, ZSD'nin hafif, orta veya ağır (klasik Zellweger sendromu) formunu ayırt edilmesinde önemlidir.^{9,35}

Prenatal Tanı

Peroksizomal hastalıklar, özellikle ZSD, RCDP ve X-ALD gibi ağır fenotiplerle seyreden formlarda, aile öyküsü mevcut bireylerde prenatal tanı açısından yüksek önem taşır. Bu hastalıkların çoğu otozomal resesif ya da X'e bağlı resesif kalıtımla geçtiğinden, önceki çocukta tanı konmuşsa veya ailede genetik risk varsa, prenatal tanı planlanmalıdır. Tanı, gebeliğin 10-16. haftaları arasında elde edilen örneklerde yapılabilir; kullanılan örnek türleri arasında koryon villus örnekleme ve amniyotik sıvı örneği çıkar. Prenatal tanı en güvenilir yaklaşım moleküler genetik analizdir. Ailede bilinen patojenik varyantların hedefli taranması veya tam genetik mutasyon analizleri (örneğin PEX genleri, ABCD1, GNPAT, AGPS) yoluyla

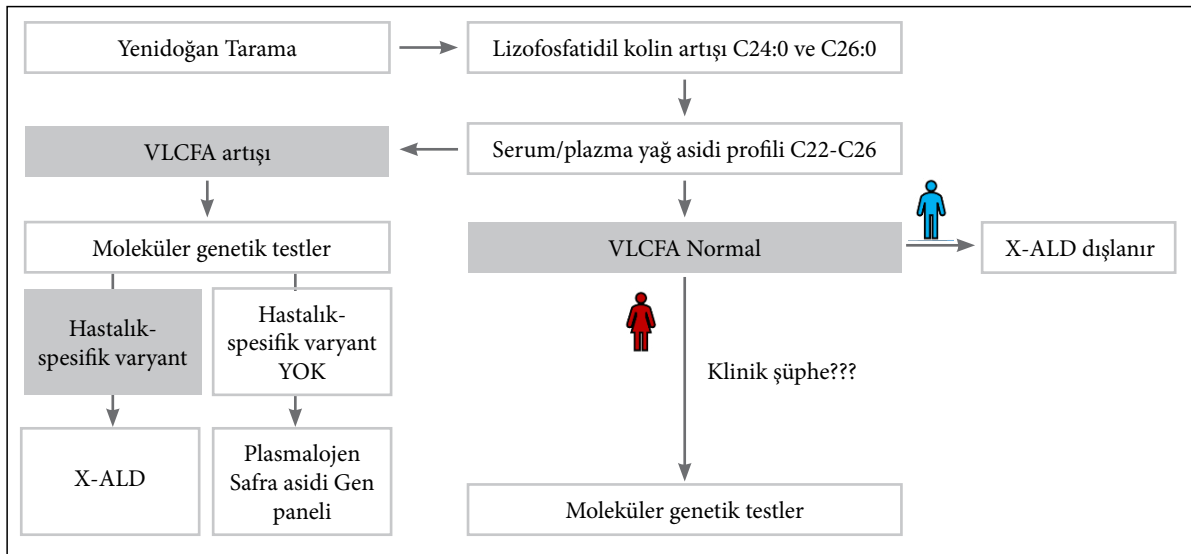
fetüsün taşıyıcı mı yoksa etkilenmiş mi olduğu belirlenebilir. Moleküler tanının mümkün olmadığı durumlarda, hücre kültürü yoluyla fibroblast elde edilip, peroksizomal enzim aktiviteleri (örneğin açıl KoA oksidaz, katalaz lokalizasyonu) ya da biyobelirteç düzeyleri (VLCFA, plazmalojen, fitanik/pristanik asit) ölçülerek fonksiyonel doğrulama yapılabilir. Ancak bu testler genellikle zaman alıcı ve teknik olarak sınırlayıcıdır. Özellikle X-ALD tanısında, *ABCD1* geninde taşıyıcılık saptanan gebeliklerde erkek fetüslerde yüksek risk söz konusudur. Bu nedenle prenatal dönemde cinsiyet tayini ile genetik analiz entegre edilerek erken tanı mümkündür. Ayrıca prenatal tanıya ek olarak preimplantasyon genetik tanı taşıyıcı çiftler için ileri seçenek olarak değerlendirilebilir. Sonuç olarak, peroksizomal hastalıkların prenatal tanısı, yüksek riskli gebeliklerde erken karar verilmesini sağlar; doğum öncesi yönetim ve aileye genetik danışmanlık açısından vazgeçilmez bir adımdır. Gelişmiş moleküler testler ve laboratuvar-etik uyumlu multidisipliner yaklaşımlar, bu sürecin başarısını artırmaktadır.³⁶⁻⁴⁰

Yenidoğan Taramasında Pozitif Çıkan Vakaların Doğrulanması

X'e bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD) durumunda *ABCD1* gen analizi, C26:0-LPC yüksekliği saptanan yenidoğanlarda tanıyı kesinleştirir.

YENİDOĞAN PEROKSİZOMAL HASTALIK TARAMA TESTLERİ

Peroksizomal hastalıklar, klinik belirti ve bulgular ortaya çıkmadan önce tanı aldığında, hastaların prognozuna anlamlı katkı sağlayabilecek nadir metabolik bozukluklardır. Bu nedenle, yenidoğan tarama programlarında peroksizomal bozuklukların yer alması giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Günümüzde özellikle X-ALD, yenidoğan taramasında yer alan ilk peroksizomal hastalık olup, C26:0-lizofosfatidilkolin (C26:0-LPC) düzeylerinin kurutulmuş kan damlası (DBS) örneklerinde LC-MS/MS yöntemiyle ölçülmesiyle taranmaktadır. X-ALD için yenidoğan tarama yöntemi, aynı zamanda ZSD, ACOX1 eksikliği ve D-bifonksiyonel protein (DBP) eksikliği olan bireyleri de tanımlayabilir (Şekil 2). Bu nedenle, X-ALD için pozitif tarama sonucu veren yeni doğanlarda ek testler yapılmalı ve dikkatli klinik değerlendirme gereklidir.⁴¹⁻⁴³ Bunun dışında, ZSD gibi daha kompleks peroksizomal bozuklukların rutin tarama programlarına entegrasyonu halen sınırlıdır. Taramada önerilen yağ asidi profili C22:0, C24:0, C26:0 analizi C24:0/C22:0 ve C26:0/C22:0 oranları, fitanik ve pristanik asit analizi ve fitanik asit/pristanik asit oranlarını kapsamalıdır. Tarama sonucu pozitif çıkan bireylerde tanının kesinleştirilmesi için plazma VLCFA düzeyleri, genetik analizler ve gerekiyorsa fibroblast



Şekil 2. Yenidoğan taramasında X'e bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD) olasılığının değerlendirilmesine yönelik bir tanı algoritması. Başlangıç Noktası kuru kanda C26:0 ve C24:0 LPC artışı (lizofosfatidilkolin)'dir. Sonrasında serum örneklerinde analiz tekrarlanır. Çok uzun zincirli yağ asidi ve oranlarındaki artış moleküler genetik testlerle doğrulanır.

fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Yenidoğan döneminde erken tanı, özellikle adrenal yetmezlik riski taşıyan X-ALD olgularında hayatı kurtarıcı hormonal destek ve hematopoetik kök hücre nakli gibi müdahalelere zamanında başlanabilmesini sağlar.

PEROKSİZOMAL HASTALIKLARIN YÖNETİMİNDE LABORATUVAR TANI MODELLERİ

Peroksizomal hastalıkların tanısında, peroksizomların çok sayıda biyokimyasal yolda rol oynaması nedeniyle hem biyokimyasal hem de genetik testlerin bütünleşmiş şekilde kullanılması gereklidir (Tablo 4). Günümüzde tanı süreci, klinik bulgulara dayalı olarak başlatılan hedefli biyokimyasal analizlerin ardından fibroblast kültürlerinde fonksiyonel testler ve ileri düzey genetik analizlerle desteklenmektedir. Ancak artan genetik test erişilebilirliğiyle birlikte, bazı merkezlerde tanıya doğrudan “genetik testlerden başlama” yaklaşımı da tercih edilmektedir. Her iki yaklaşımın da avantajları ve sınırlılıkları olduğundan, hastaya özgü en uygun tanı algoritmasının belirlenmesi multidisipliner bir değerlendirme sürecini gerektirir. Bu nedenle peroksizomal hastalıkların tanısal yönetimi, sistematik algoritmalara dayanan yapılandırılmış bir yaklaşım

gerektirir. Literatür güncelliği, eldeki imkânlar ve klinik sunum, tanı algoritması seçiminde belirleyicidir. Hibrit (entegre) algoritma bu alandaki en güncel ve en etkin model olarak öne çıkmaktadır.^{9,10,13,22,33,44-46}

Biyokimyasal Model

Biyokimyasal yaklaşım, klasik yöntemlerde olduğu gibi kan, serum/plazma veya kuru kan örneklerinde biyokimyasal belirteçlerin analizi ile başlar:

- Başlangıç testleri: VLCFA (C24/C26 zincirleri), plazmaojenler, fitanik ve pristanik asitler gibi metabolitlerin ölçülmesiyle tanısal yolların taranmasıdır.
- Başlangıç değerleri riskli veya anormal çıkarsa: Fibroblast kültürlerinde enzim aktivite testleri ve immunofloresans lokalizasyon testleri uygulanır.
- Fibroblast testleri tanıyı doğrulamazsa veya genetik bir alt tip gerektiğinde: Hedefli gen panelleri veya WES veya WGS kullanılır.

Genomik Model

Son yıllarda genetik teknolojilerdeki ilerlemeler, peroksizomal bozuklukların tanı süreçlerinde paradigma değişikliğine yol açmıştır. Özellikle NGS tekniklerinin yaygınlaşması ile genetik temelli tanı modeli, klasik biyo-

Tablo 4. Peroksizomal hastalıklarda tanı modellerinin karşılaştırmalı özellikleri.

Özellik/Model	Biyokimyasal Model	Genomik Model	Hibrit Model
Başlangıç Yaklaşımı	Klinik + biyokimyasal biyobelirteç analizi	Klinik sonrası doğrudan WES/WGS	Klinik ile eş zamanlı biyokimya ve genetik test
Tanı Başarısı	Klasik fenotiplerde yüksek, atipiklerde düşük	Yeni varyantlarda yüksek; ama VUS oranı fazla	En yüksek tanı başarısı: doğrulama + yeni varyant saptama
Zaman/Erişim	Hızlı (mevcut altyapıyla)	Gecikebilir (test gönderimi, yorumlama)	Klinik merkezde hızlı, doğrulama gerekirse süreci uzatabilir
Fonksiyonel Doğrulama Gereksinimi	Gerekli (özellikle fibroblast testleri)	Genellikle gerekli	Kombine yaklaşım (genetik + biyokimya + fibroblast testleri)
Prenatal Uygunluk	Sınırlı	Yüksek	Yüksek (WES + metabolit doğrulama)
Maliyet ve Erişilebilirlik	Düşük-orta (rutin biyokimya laboratuvarları)	Orta - yüksek (gelişmiş merkezler)	Yüksek (maliyet-etkinlik açısından yüksek tanı değeri)
Yeni Genetik Bozukluk Saptama	Kısıtlı (bilinen metabolitlere dayanır)	Mümkün (yeni gen tanımları yapılabilir)	Daha etkin (metabolit anormallikleri yeni genetik varyantlarla eşleştirilebilir)
Klinik Uygunluk	Zellweger gibi klasik olgularda ideal	Atipik hastalarda ideal Tüm Peroksizomal bozukluklar	Belirsiz tanı veya prenatal olgularda en uygun yaklaşım
Örnek Yaygın Uygulama	VLCFA → ZSD tanısı	WES → PEX1-G843D mutasyonu saptanması	VLCFA ↑ + PEX1 G843D → ZSD tanısı doğrulama

WES: Tam Ekzon Analizi, WGS: Tam Genom Analizi, VLCFA: Çok Uzun Zincirli Yağ Asidi, ZSD: Zellweger Spektrum Bozuklukları, VUS: Önemli Belirsiz Varyant.

kimyasal temelli yaklaşıma alternatif olarak birçok merkezde tercih edilmektedir. Bu modelde tanı süreci, klinik fenotip değerlendirmesinden sonra doğrudan WES veya WGS gibi kapsamlı genetik analizlerle başlar. Bu sayede, tek bir panelde çok sayıda peroksizomal bozuklukla ilişkili gen eşzamanlı olarak analiz edilebilir. Büyük kromozomal anormalliklerin tespiti için karyotip analizi, belirli mutasyonların doğrulanması için Sanger sekanslama çalışmaları yapılabilir. NGS (WES/WGS veya peroksizomal panel) başlangıç testleridir. Bu testler sonucunda;

- Açık patojenik mutasyon (bilinen) tespit edilirse: Genetik mutasyonla desteklenen biyobelirteç analizi (VLCFA, plazmalojen, fitanik/pristanik) ile tanı kesinleştirilir.
- Önemi Belirsiz Varyant (VUS; *Variant of Uncertain Significance*) saptandığında biyokimyasal veya fibroblast destek testleriyle mutasyonun patojenik etkisi değerlendirilir.
- Mutasyon yok ama klinik şüphe çok güçlü ise: Önce biyokimya sonrasında fibroblast testleri yapılır gerekirse ileri genetik tarama ile devam edilir.

Hedefsiz tanı olanağı sağlaması (özellikle atipik veya hafif fenotiplerde faydalıdır), yeni varyantların keşfini mümkün kılması, prenatal ve presemptomatik tanıya uygun olması ve zaman avantajı sunması (aynı anda birçok genin taranması ile) genomik temelli yaklaşımın en önemli üstünlükleridir. Bununla birlikte, bu yaklaşımın bazı sınırlılıkları da vardır: VUS saptandığında biyokimyasal doğrulama gerektirmesi genetik test negatif çıktığında, klinik şüphe devam ediyorsa biyokimyasal ve fonksiyonel testlerin yapılmasını zorunluluğu, bazı peroksizomal bozukluklarda biyobelirteçler, mutasyon saptansa bile hastalığın seyrini izlemek açısından gerekli kılması, gibi.

Hibrit Model

Peroksizomal hastalıkların tanısı, fenotipik çeşitlilik ve biyokimyasal belirteçlerdeki değişkenlik nedeniyle klinik pratikte her zaman net değildir. Bu nedenle, son yıllarda “hibrit model” olarak adlandırılan biyokimyasal ve genetik testlerin bütünleşmiş şekilde uygulandığı tanısal yaklaşımlar öne çıkmaktadır. Bu modelde, tanı süreci klinik bulgularla birlikte başlatılır; eş zamanlı veya ardışık olarak biyokimyasal analizler ve genetik testler birlikte planlanır. Özellikle VUS saptandığında, biyokimyasal testler varyantın patojenitesini tanımlamada kritik rol oynar. Bu durumun aksine bazı durumlarda biyokimyasal testlerin sınırlı bilgi vermesi söz konusudur. Bu durumda

WES/WGS ile moleküler tanı hedeflenir. Bu hibrit yaklaşımda temel adımlar:

- Klinik ön tanı sonrası hedefli biyobelirteç testleri (VLCFA, fitanik/pristanik asit, plazmalojen vb.) istemi,
- Sonuçlar anormalse, fibroblast fonksiyon testleri ve moleküler analizlerin uygulanması,
- Sonuçlar normal ama klinik şüphe güçlü ise, genetik tarama (WES/WGS) yapılması,
- NGS ile mutasyon tespit edilmişse, biyokimyasal analizle klinik doğrulama yapılması ve
- VUS saptanmışsa, fibroblastlarda fonksiyonel çalışmalarla varyant patojenitesinin belirlenmesi

Bu yapılandırılmış yaklaşım, özellikle yeni varyantların tanımlanmasında, prenatal/ presemptomatik tanıda ve genetik danışmanlıkta büyük avantaj sağlar.

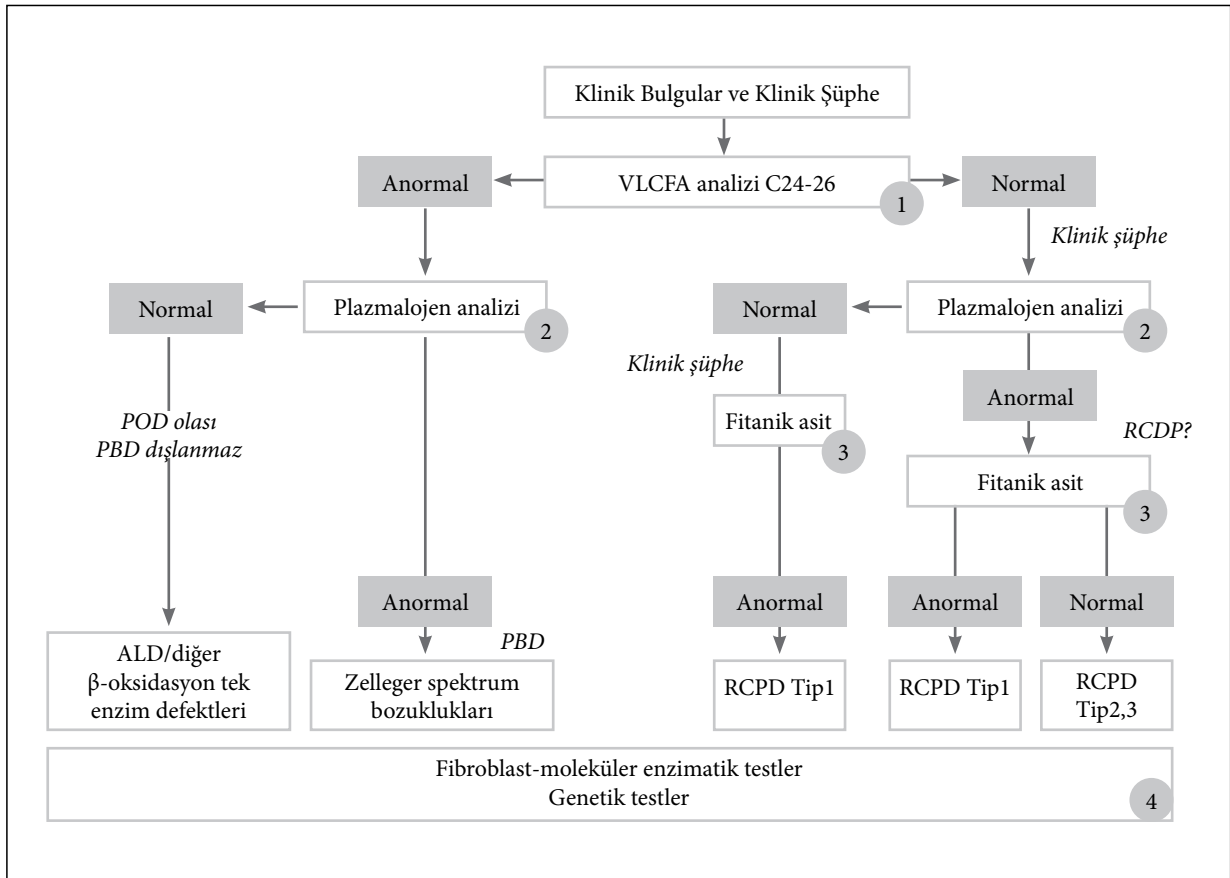
PEROKSİZOMAL HASTALIKLAR BİYOKİMYASAL TANI ALGORİTMALARI

Peroksizomal hastalıkların tanısında, klinik semptomların dikkatli değerlendirilmesi ve bu bulgulara göre uygun biyokimyasal testlerin yönlendirilmesi büyük önem taşır. Özellikle multisistemik tutulum (karaciğer, kas, sinir sistemi, iskelet) ile gelişme geriliği, hipotoni veya epilepsi gibi belirtilerle başvuran olgularda ZD, DBP eksikliği veya ACOX1 eksikliği gibi ZSD düşünülmeli; bu durumda plazma VLCFA, plazmalojenler, fitanik ve pristanik asitler ile safra asidi ara ürünleri değerlendirilmelidir. Eğer hasta iskelet anomalileri, katarakt ve nörolojik gelişimsel gecikme ile başvuruyorsa ön tanıda RCDP düşünülmeli ve Plazmalojen, fitanik asit ve pristanik asitler başlangıç testleri olarak istenmelidir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ile kas tonusunda azalma ve gelişimsel gerilik saptanan olgularda AMAR eksikliği akla gelmeli ve fitanik asit, pristanik asit ve safra asidi ara ürünleri değerlendirilmelidir. Retinitis pigmentosa, işitme kaybı ve periferik nöropati ile başvuran olgularda Refsum hastalığına ve özellikle fitanik ve pristanik asit düzeylerine odaklanılmalıdır. Erkek çocuklarda nörolojik gerileme ve adrenal yetmezlik tablosu varlığında X-ALD öncelikli tanı olmalıdır; bu durumda tanı koydurucu test olarak plazma VLCFA (özellikle C26:0 ve C26:0/C22:0 oranı) değerlendirilmelidir. Klinik semptomlara dayalı tanı yaklaşımı, laboratuvar testlerinin hedefe yönelik istenmesini sağlayarak hem tanı sürecini hızlandırmakta hem de gereksiz testlerin önüne geçmektedir (Tablo 5).^{10,13,22,44-48} Literatürde yaygın olarak yer alan değerlendirme algoritması Şekil 3’te verilmiştir.

Diğer taraftan peroksizomal hastalıkların tanısında,

Tablo 5. Klinik bulgulara dayalı uygun testlerin istenmesi.

Klinik Bulgular/Organ Tutulumu	Olası Tanılar	Testler
Çoklu sistemik tutulumu (karaciğer, kas, sinir, iskelet) + gelişme geriliği	- Zellweger spektrumu hastalıkları - D-bifonksiyonel protein eksikliği, - Peroksizomal açıl-KoA oksidaz Tip 1 eksikliği	- Çok uzun zincirli yağ asitleri - Plazmalojen - Fitanik asit - Pristanik asit - Safra asidi ara ürünleri
İskelet displazisi, katarakt, gelişme geriliği	Rhizomelik kondrodizplazi punktata	- Plazmalojen - Fitanik asit - Pristanik asit
Karaciğer tutulumu, gelişme geriliği	α-metilaçıl-KoA rasemaz eksikliği	- Fitanik asit - Pristanik asit - Safra asidi ara ürünleri
Retinitis pigmentosa, polinöropati, işitme kaybı	Refsum hastalığı	- Fitanik asit - Pristanik asit
Nörolojik regresyon, adrenal yetmezlik, erkek çocuk	X'e bağlı adrenolökodistrofi	Çok uzun zincirli yağ asitleri

**Şekil 3.** Zellweger spektrum bozuklukları, RCPD, Refsum hastalığı, X-ALD ve diğer tek enzim defektlerinin tanısal ayrımında biyokimyasal tanı algoritması.

1. Çok uzun zincirli yağ asidi (VLCFA) analizi. 2. Sonuçlara ve klinik özelliklerine plazmalojen analizi 3. Fitanik asit düzeyi, plazmalojen düzeyi normal, fakat peroksizomal hastalık şüphesi hâlâ varsa ölçülür. 4. Fibroblast testleri ve genetik analiz, tüm tanısal değerlendirmelerden sonra, tanıyı doğrulamak ve varyantların patojenitesini saptamak için yapılır.

RCPD: Rhizomelik Kondrodizplazi Punktata, X-ALD: X- bağlı Adrenolökodistrofi

özellikle VLCFA, fitanik asit ve plazmalojen düzeyleri normal bulunduğunda, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken birçok mitokondriyal, lizozomal ve organik asidemi grubu metabolik hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıklar klinik olarak benzer nörolojik, hepatik veya multisistem bulgular gösterebildiğinden ayırıcı tanı için özel testler gereklidir (Tablo 6).^{3,9,49,50} Bu testler arasında idrar organik asit analizi, plazma amino asit ve açılarnitin profili, laktat ve piruvat analizi, periferik yayma, kas enzimleri analizleri (kreatin kinaz, laktat dehidrojenaz gibi) ve radyolojik tetkikler yer alır.

SONUÇ

Peroksizomal hastalıklar, çok sayıda organ ve sistemi etkileyen, genetik kökenli ve biyokimyasal olarak karmaşık seyreden bozukluklardır. Klasik biyobelirteç ana-

lizlerine dayalı PD tanısı hâlâ geçerli ve faydalı olmakla birlikte, yalancı negatif sonuçlar nedeniyle sınırlılıkları vardır. Bu nedenle, yeni ve daha hassas biyobelirteçlerin araştırılması, özellikle fibroblastlarda biyokimyasal analizlerin yapılması, genomik yaklaşımların kullanımı tanısal başarı için gereklidir. Biyokimyasal testlerin doğru yorumlanması, genetik varyantların klinik anlamının belirlenmesi, görüntüleme bulgularının nöro metabolik tablolarla ilişkilendirilmesi, klinik semptomların sistemik değerlendirilmesi ve yaşam kalitesini artıracak destekleyici tedavilerin uygulanması disiplinler arası birliği ile mümkündür. Bu yaklaşım sayesinde, peroksizomal hastalıkların sadece semptomatik yönetimi değil, bireyselleştirilmiş tanı ve tedavi süreçleri de daha etkili şekilde organize edilebilir. Aynı zamanda tanısal algoritmaların oluşturulması ve nadir hastalık merkezleri ile bütünleşmiş çalışma imkânı doğar.

Tablo 6. Peroksizomal hastalıkların ayırıcı tanısında diğer metabolik hastalıklar.

Sistemik Bulgular	Olası Alternatif Tanılar	Ayırıcı Tanıda Önerilen Testler
Hipotonik, gelişim geriliği, katarakt, iştih kaybı	Mitokondriyal hastalıklar (Leigh sendromu, kompleks I/IV eksikliği gibi)	- Laktat, piruvat - Mitokondriyal DNA paneli - Kas biyopsisi
Hepatomegali, kolestaz, safra bozuklukları	PFIC, Alfa-1 antitripsin eksikliği Galaktozemi	- GGT, ALP - alfa-1 antitripsin - Galaktoz-1-fosfat Uridil Transferaz aktivitesi
Nörodejenerasyon, spastisite, gelişimsel gerilik	NCL, GM1/GM2 gangliosidoz	- Kas enzimleri (CK, LDH) - Beyin Manyetik Rezonans - Lizozomal enzim paneli
Koma, laktik asidoz, epilepsi	Organik asidemiler (Glutarik asidüri, MMA, PA)	- İdrar organik asit analizi - Plazma amino asit profili
Adrenal yetmezlik, cilt pigmentasyonu, nörodejenerasyon	NCL, mitokondriyal bozukluklar ALD dışı diğer bozukluklar	- Kortizol, ACTH - Adrenal fonksiyon testleri - VLCFA
Kas zayıflığı, hipotoni, nefropati	Zellweger dışı peroksizomal sendromlar, Lizozomal depo hastalıkları	- Kas enzimleri (CK, LDH) - Elektromiyografi - Lizozomal enzim aktiviteleri
Göz bulguları ve epilepsi	Refsum dışı fitanik/pristanik metabolizma bozuklukları	- Fitanoil-KoA hidroksilaz testi - Fibroblast testleri

PFIC: Progresif Ailesel İntrahepatik Kolestaz, GGT: Gama-Glutamil Transferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, NCL: Nöronal Seroid Lipofusinozis, LDH: Laktat Dehidrojenaz, GM1/GM2: Gangliosidoz, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, MMA: Metilmalonik Asidüri, PA: Propiyonik Asidüri, ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, ALD: Adrenolökodistrofi, VLCFA: Çok Uzun Zincirli Yağ Asitleri, CK: Kreatin Kinaz, EMG: Elektromiyografi, KoA: Koenzim A

KAYNAKLAR

- Wanders RJA, Baes M, Ribeiro D, Ferdinandusse S, Waterham HR. The physiological functions of human peroxisomes. *Physiol Rev.* 2023;103(1):957-1024.
- Okumoto K, Tamura S, Honsho M, Fujiki Y. Peroxisome: Metabolic Functions and Biogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1299:3-17.
- Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. An overview of inborn errors of meta-

- bolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(4):301-25.
4. Dasouki M. Peroxisomal disorders: clinical and biochemical laboratory aspects. In: Garg U, Smith LD, eds. *Biomarkers in inborn errors of metabolism: clinical aspects and laboratory determination*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier; 2017. p. 235-82.
5. Honsho M, Okumoto K, Tamura S, Fujiki Y. Peroxisome Biogenesis Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1299:45-54.
6. Wanders RJA. Peroxisomal disorders: Improved laboratory diagnosis, new defects and complicated route to treatment. *Mol Cell Probes*. 2018; 40:60-9.
7. Van Veldhoven PP. Biochemistry and genetics of inherited disorders of peroxisomal fatty acid metabolism. *J Lipid Res*. 2010 Oct;51(10):2863-95.
8. Herzog K, Pras-Raves ML, Ferdinandusse S, Vervaart MAT, Luyf ACM, van Kampen AHC, et al. Functional characterisation of peroxisomal β -oxidation disorders in fibroblasts using lipidomics. *J Inher Metab Dis*. 2018 May;41(3):479-87.
9. Carter MT, Srour M, Au PB, Buhas D, Dyack S, Eaton A., et al. Genetic and metabolic investigations for neurodevelopmental disorders: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG). *J Med Genet*. 2023;60(6):523-32.
10. De Biase I, Tortorelli S, Kratz L, J Steinberg S, Cusmano-Ozog K, Braverman N; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory diagnosis of disorders of peroxisomal biogenesis and function: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2020;22(4):686-97.
11. Kumar R, Islinger M, Worthy H, Carmichael R, Schrader M. The peroxisome: an update on mysteries 3.0. *Histochem Cell Biol*. 2024 Feb;161(2):99-132.
12. Jaspers YRJ, Ferdinandusse S, Dijkstra IME, Barendsen RW, van Lenthe H, Kulik W, et al. Comparison of the Diagnostic Performance of C26:0-Lysophosphatidylcholine and Very Long-Chain Fatty Acids Analysis for Peroxisomal Disorders. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8:690. PMID: 32903870. doi: 10.3389/fcell.2020.00690.
13. Klouwer FC, Huffnagel IC, Ferdinandusse S, Waterham HR, Wanders RJ, Engelen M, et al. Clinical and Biochemical Pitfalls in the Diagnosis of Peroxisomal Disorders. *Neuropediatrics*. 2016;47(4):205-220.
14. Carmichael RE, Oeljeklaus S, Cruz-Zaragoza LD, Kumar R, Bolton C, Islinger M, et al. Seventy years of peroxisome research: current advances and future perspectives. *Histochem Cell Biol*. 2025;163(1):24. PMID: 39825042. doi: 10.1007/s00418-024-02349-y.
15. Stradowska TJ, Syczewska M, Jamroz E, Pleskaczyńska A, Kruczek P, Ciara E, et al. Serum very long-chain fatty acids (VLCFA) levels as predictive biomarkers of disease severity and probability of survival in peroxisomal disorders. *PLoS One*. 2020;15(9): e0238796. PMID: 32946460, doi: 10.1371/journal.pone.0238796.
16. Scott AI. Very-Long-Chain Fatty Acids Quantification by Gas-Chromatography Mass Spectrometry. *Methods Mol Biol*. 2022;2546:501-8.
17. Yoldaş Çelik M, Köşeci B, Burgaç E, Yararbaş K. Reassessing very long chain fatty acids elevations: Sitosterolemia as a non-peroxisomal cause. *Mol Genet Metab Rep*. 2024; 42:101178. Published 2024 Dec 17. doi: 10.1016/j.ymgmr.2024.101178, PMID: 39802098.
18. Torequell Islam M, Shimul Bhuiya M, Paulo Martins de Lima J, Paulo Araujo Maia F, Beatriz Herminia Ducati A, Douglas Melo Coutinho H. Phytanic acid, an inconclusive phytol metabolite: A review. *Curr Res Toxicol*. 2023; 5:100120. Published 2023 Sep 1. doi: 10.1016/j.crtox.2023.100120, PMID: 37744206.
19. Takemoto Y, Suzuki Y, Horibe R, Shimozawa N, Wanders RJ, Kondo N. Gas chromatography/mass spectrometry analysis of very long chain fatty acids, docosaheptaenoic acid, phytanic acid and plasmalogen for the screening of peroxisomal disorders. *Brain Dev*. 2003; 25(7):481-7.
20. Yi A, Lee JH, Yoo G, Lim HJ, Park E, Han J, et al. Implementation and Validation of a Gas Chromatography- Mass Spectrometry Method for Pristanic Acid and Phytanic Acid Quantification in Plasma Specimens. *Lab Med Qual Assur*. 2021; 43:162-5.
21. Steinberg S, Jones R, Tiffany C, Moser A. Investigational methods for peroxisomal disorders. *Curr Protoc Hum Genet*. 2008; Chapter 17.6. doi: 10.1002/0471142905.hg1706s58. PMID: 18633975.
22. Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. 2016;117(3):313-21.
23. Fuchs B. Analytical methods for (oxidized) plasmalogens: Methodological aspects and applications. *Free Radic Res*. 2015 May;49(5):599-617.
24. De Biase I, Yuzyuk T, Cui W, Zurowski LM, Moser AB, Braverman NE. Quantitative analysis of ethanolamine plasmalogen species in red blood cells using liquid chromatography tandem mass spectrometry for diagnosing peroxisome biogenesis disorders. *Clin Chim Acta*. 2023; 542:117295. PMID: 36914043.doi: 10.1016/j.cca.2023.117295. Epub 2023 Mar 11.
25. Peduto A, Baumgartner MR, Verhoeven NM, Rabier D, Spada M, Nasogne MC, et al. Hyperpipecolic acidemia: a diagnostic tool for peroxisomal disorders. *Mol Genet Metab*. 2004 Jul;82(3):224-30.
26. Semeraro M, Muraca M, Catesini G, Inglese R, Iacovone F, Barraco GM, et al. Determination of plasma pipecolic acid by an easy and rapid liquid chromatography-tandem mass spectrometry method. *Clin Chim Acta*. 2015 Feb 2; 440:108-12.
27. Baas JC, van de Laar R, Dorland L, Duran M, Berger R, Poll-The BT, de Koning TJ. Plasma pipecolic acid is frequently elevated in non-peroxisomal disease. *J Inher Metab Dis*. 2002;25(8):699-701.
28. Kawai H, Takashima S, Ohba A, Toyoshi K, Kubota K, Ohnishi H, Shimozawa N. Development of a system adapted for the diagnosis and evaluation of peroxisomal disorders by measuring bile acid intermediates. *Brain Dev*. 2023;45(1):58-69.
29. Zhang W, Narvaez Rivas M, Setchell KDR. Tandem mass spectrometry of serum cholestanic (C27) acids - Typical concentration ranges and application to the study of peroxisomal biogenesis disorders. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab*. 2024; 34:34-43.
30. Gatticchi L, Dindo M, Pampaloni G, Conter C, Cellini B, Takayama T. Biochemical and cellular effects of a novel missense mutation of the AGXT gene associated with Primary Hyperoxaluria Type 1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023; 645:118-23.
31. Marlaire S., Van Schaftingen E., Veiga-da-Cunha M. C7orf10 encodes succinate-hydroxymethylglutaryl CoA-transferase, the enzyme that converts glutarate to glutaryl-CoA. *J. Inher. Metab. Dis*. 2014; 37:13-9.
32. Politiek FA, Waterham HR. Compromised Protein Prenylation as Pathogenic Mechanism in Mevalonate Kinase Deficiency. *Front Immunol*. 2021; 12:724991. PMID: 34539662.doi: 10.3389/fimmu.2021.724991.
33. Ferdinandusse S, Ebberink MS, Vaz FM, Waterham HR, Wanders RJ. The important role of biochemical and functional studies in the diagnostics of peroxisomal disorders. *J Inher Metab Dis*. 2016;39(4):531-43.
34. Cheung ACT, Di Pietro E, Argyriou C, Bareke E, D'Souza Y, Puri RD, et al. Using multiple modalities to confirm diagnosis in patients with suspected peroxisome biogenesis disorders. *Mol Genet Metab*. 2025;145(1):109080. PMID: 40112482. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109080. Epub 2025 Mar 11.
35. Ebberink MS, Mooijer PA, Gootjes J, Koster J, Wanders RJ, Waterham HR. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder. *Hum Mutat*. 2011;32(1):59-69.
36. Schutgens RB, Schrakamp G, Wanders RJ, Heymans HS, Tager JM, van den Bosch H. Prenatal and perinatal diagnosis of peroxisomal disorders. *J Inher Metab Dis*. 1989;12 Suppl 1:118-134. PMID: 2509803. doi: 10.1007/BF01799291.
37. Suzuki Y, Shimozawa N, Kawabata I, Yajima S, Inoue K, Uchida Y, et al. Prenatal diagnosis of peroxisomal disorders. Biochemical and immunocytochemical studies on peroxisomes in human amniocytes. *Brain Dev*. 1994;16(1):27-31.
38. Huang LH, Huang HJ, Yang BS, Tu XD, Zeng J, Li HZ, et al. Prenatal molecular diagnosis of adrenoleukodystrophy. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2005;22(6):612-5.
39. Abou Tayoun AN, Spinner NB, Rehm HL, Green RC, Bianchi DW. Prenatal DNA Sequencing: Clinical, Counseling, and Diagnostic Laboratory Considerations. *Prenat Diagn*. 2018;38(1):26-32.
40. Steinberg S, Katsanis S, Moser A, Cutting G. Biochemical analysis of cultured chorionic villi for the prenatal diagnosis of peroxisomal disorders.

- ders: biochemical thresholds and molecular sensitivity for maternal cell contamination detection. *J Med Genet.* 2005;42(1):38-44.
41. Sandlers Y, Moser AB, Hubbard WC, Kratz LE, Jones RO, Raymond GV. Combined extraction of acyl carnitines and 26:0 lysophosphatidylcholine from dried blood spots: prospective newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab.* 2012;105(3):416-20.
 42. Klouwer FCC, Ferdinandusse S, van Lenthe H, Kulik W, Wanders RJA, Poll-The BT, Waterham HR, Vaz FM. Evaluation of C26:0-lysophosphatidylcholine and C26:0-carnitine as diagnostic markers for Zellweger spectrum disorders. *J Inher Metab Dis.* 2017; 40(6):875-81.
 43. Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci.* 2020;80(1):52-72.
 44. Wanders RJA, Vaz FM, Ferdinandusse S, Kemp S, Ebberink MS, Waterham HR. Laboratory Diagnosis of Peroxisomal Disorders in the -Omics Era and the Continued Importance of Biomarkers and Biochemical Studies. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2018;6: doi:10.1177/2326409818810285.
 45. Wanders RJA. Metabolic and molecular basis of peroxisomal disorders: a review. *Am J Med Genet A.* 2004;126A(4):355-375.
 46. Shimozawa N. Molecular and clinical findings and diagnostic flowchart of peroxisomal diseases. *Brain Dev.* 2011;33(9):770-776.
 47. Klouwer FC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Engelen M, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10:151. PMID: 26627182. doi: 10.1186/s13023-015-0368-9.
 48. Eng L, Regelman MO. Adrenoleukodystrophy in the era of newborn screening. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(1):47-55.
 49. Sirrs SM, Lehman A, Stockler S, van Karnebeek CD. Treatable inborn errors of metabolism causing neurological symptoms in adults. *Mol Genet Metab.* 2013;110(4):431-8.
 50. Raymond GV, Barañano KW, Wangler MF, Fatemi AS. Peroxisomal Disorders. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al., editors. *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. p. 607-13.

Peroksizomal Hastalıkların Tedavisi

Treatment of Peroxisomal Disorders

 Rabia Sedef KARAKAYA KARA¹,  Fatih Süheyl EZGÜ¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Rabia Sedef KARAKAYA KARA; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara, Türkiye; dr.rsedefkarakaya@gmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Karakaya Kara RS, Ezgü FS. Peroksizomal Hastalıkların Tedavisi. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.85-91

ÖZET Peroksizomal bozukluklar, oldukça geniş klinik özellikler gösterir ve farklı yaşlarda ortaya çıkabilir. Bu hastalıkların tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır; günümüzde hastalar için kesin bir küratif tedavi bulunmamaktadır. Tedavi ve takibinde, farklı branşların multidisipliner bir yaklaşımla çalışması gerekmektedir.

Genellikle semptomlara yönelik destekleyici ve multidisipliner tedavi uygulanır. Peroksizomal hastalıkların tedavisi, hastalığın tipi, ciddiyeti ve hastanın özel ihtiyaçlarına göre değişkenlik gösterir. Ancak genel amaç, semptomların hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Semptomatik tedavi; beslenme, işitme, görme, karaciğer fonksiyonlarının yanı sıra nörolojik ve gelişimsel fonksiyonların değerlendirilmesini içermelidir.

Anahtar kelimeler: Peroksizomal hastalıklar; konservatif tedavi; genetik tedavi

ABSTRACT Peroxisomal disorders present with a wide spectrum of clinical features and may manifest at different ages. Therapeutic options for these conditions remain limited, and currently, no curative treatment is available. Their management requires a multidisciplinary approach involving various specialties.

In most cases, supportive and symptom-oriented multidisciplinary care is provided. The treatment of peroxisomal diseases varies depending on the type and severity of the disorder, as well as the individual needs of the patient. The overall goals are to alleviate symptoms and improve quality of life. Symptomatic treatment should include assessment of nutritional, hearing, vision, liver function, as well as neurological and developmental functions.

Keywords: Peroxisomal diseases; conservative treatment; genetic therapy

ZELLWEGER SPEKTRUM BOZUKLUKLARI

Zellweger spektrum bozuklukları (ZSD), peroksizom biyogenez bozuklukları ile karakterize; şiddetliden hafife kadar değişen fenotipik özelliklere sahip ve 13 PEX geninden birindeki mutasyonlardan kaynaklanan heterojen bir otozomal resesif hastalık grubudur. Zellweger sendromu (ZS), neonatal adrenolökodistrofi (NALD) ve Refsum hastalığı bu grupta yer alan hastalıklardır.^{1,2}

ZELLWEGER SENDROMU

Zellweger spektrumu hastalıklarda şu anda kesin bir küratif tedavi bulunmamaktadır. Ancak destekleyici yaklaşımlar ve araştırma aşamasındaki yeni stratejiler umut vadetmektedir. Semptomatik yaklaşımlar; retinal distrofi ve optik sinir tutulumu için yıllık oftalmolojik değerlendirmeler ve gerekli görülürse katarakt operasyonu ya da gerektiğinde gözlük takılması şeklindedir. İşitme problemi olan hastalara kohlear implant ve işitme cihazları uygulanmalıdır. Amelogenesis imperfecta nedeniyle dental

müdahaleler gerekebilir. Osteopeni için D vitamini takviyesi ve bifosfonatlar değerlendirilebilir. Böbrek üstü bez yetmezliği için düzenli takip ve gerekirse hormon replasmanı yapılmalıdır. Hiperoksalüriye bağlı böbrek taşı olan hastalarda oral sitrat, hidrasyon, litotripsi ve cerrahi müdahale gerekebilir. Yıllık koruyucu aşı uygulamaları yapılmalıdır. Hafif etkilenmiş hastalar için uygun eğitim programlarına yönlendirilmelidir.

Beslenme Tedavisi

Beslenme bozuklukluğu bulunması durumunda yeterli kalori sağlamak için gastrotomi açılması önerilmektedir. Büyüme-gelişmeyi desteklemek için enteral beslenme desteği verilmelidir. Malabsorpsiyonu olan çocuklarda elementer formüllerin tercih edilmesi önerilmektedir.³

Fitanik asit açısından düşük diyet (İnek sütü ve süt ürünlerinden kaçınılması) denenmiştir. Ancak yetişkin Refsum hastalığındaki gibi klinik etki net görülmemiştir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.⁴

ZSD hastaları için özel bir diyet önerisi yoktur. Bes-

lenme tedavisi açısından bazı denemeler yapılmıştır. Hastaların dokularda ve vücut sıvılarında çok uzun zincirli yağ asidi (VLCFA) düzeyleri yüksek olmakla birlikte, diyetle VLCFA alımının azaltılmasının, endojen olarak VLCFA üretimi üzerine bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir.^{2,5}

ZSD’lerde, normal C24-primer safra asitleri sentezi için yan zincir oksidasyonuna giremeyen C27 safra asidi ara ürünlerinin peroksizomal β -oksidasyonu eksikliği nedeniyle safra asidi sentezi bozulmaktadır. Peroksizomal C27-safra asidi ara ürünleri dihidrosikolestanoik asit (DHCA) ve trihidrosikolestanoik (THCA), ZSD lerde birikir. Karaciğere toksik olduğu düşünülen yüksek C27 safra asidi ara metabolitlerinin seviyelerini negatif feedback ile azaltmaya yönelik kolik asit tedavisi verilebilir. Kolik asit ZSD’de dahil olmak üzere peroksizomal bozuklukların karaciğer tutulumlarını tedavi etmek için Amerika Birleşik Devletleri’nde FDA tarafından onaylanmıştır.^{4,6} Kolik asidin, ZSD’li hastaların karaciğer fonksiyonları iyileşmesini sağladığı ve toksik safra asidi ara maddelerini azalttığı görülmüştür. İlerlemiş karaciğer hastalığı belirtileri olmayan hastalara kolik asit tedavisi verilebilir. Kolik asit, fibrozis veya ileri karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.⁶

Dokosaheksaenoik asit (DHA) desteğinin karaciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu ve VLCFA düzeyini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur.⁷ Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda ise Zellweger sendromlu hastalarda tedaviye çok az yanıt verdiği ve görsel bir iyileşme tespit edilmediği bildirilmiştir. Bu tedaviden etkin sonuç almak için erken dönemde başlanması gerektiği önerilmiştir.⁸ Plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada oral DHA takviyesi görme fonksiyonu, büyüme veya biyokimyasal parametreler üzerinde anlamlı etki göstermemiştir.³

Yağda eriyen vitaminlerin eksikliğine bağlı karaciğer fonksiyonlarında bozulmalar ve pıhtılaşma problemleri olabilir. A, D, E ve K vitamini takviye edilmelidir.^{3,4}

ZSD lerde görülen nöbet aktivitesinden dolayı anti-konvülzan ilaçlar verilmesine rağmen dirençli nöbetler gelişen hastalarda ketojenik diyetin denenmesine dair yayınlar bulunmaktadır.⁹ Fakat bu diyet orta ve uzun zincirli yağ asitlerin ön planda olduğu için hastalarda risk oluşturabileceği de düşünülmelidir.

Tedavi Araştırmaları

ZSD, PEX genlerinde meydana gelen mutasyonlarla ilişkilidir. En sık etkilenen gen PEX1’dir (özellikle p.G843D varyantı).⁷ PEX genleri peroksizom oluşumu ve

hücre içi metabolik fonksiyonlarda rol oynar.⁸ CRISPR/Cas9 Teknolojisi ile hatalı PEX genlerinin düzeltilmesi için deneysel çalışmalar sürmektedir.⁷ Fare modelinde (PEX1 Gly844Asp mutasyonu taşıyan ZSD modelinde) AAV8 vektörü aracılığıyla PEX1 geni verince retina metabolik fonksiyonlarında kısmen düzelme gözlenmiş olup, elektroretinogram değerleri 1.6-2.5 kat artmıştır.⁶ PEX1 mutasyonlarında (ör. p.Ile989Thr), protein fonksiyonu sıcaklık değişimlerine duyarlıdır; küçük molekül bazlı terapilerin potansiyel fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Bazı bileşiklerin peroksizom biyogenezini uyardığı ve fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiş olup bu hedefe yönelik klinik çalışmalar da devam etmektedir. De novo eter fosfolipit sentezi ve peroksizomal ABC taşıyıcıları (özellikle ABCD3) ile uzun zincirli asil-CoA moleküllerinin peroksizomlara aktarımı da araştırılmaktadır.⁶

NEONATAL ADRENOLÖKODİSTROFİ

Neonatal Adrenolökodistrofi (NALD) için günümüzde kesin tedavi henüz bulunamamıştır. Destekleyici tedaviler; fizik tedavi ve rehabilitasyon, katarakt operasyonu, gözlük, işitme cihazları önerilir. Semptomatik tedavi açısından; nöbet için antiepileptikler, beslenme sorunları için özel diyetler veya beslenme tüpleri kullanılabilir. Karaciğer fonksiyonları düzenli olarak izlenmeli ve K vitamini ve diğer yağda çözünen vitaminlerle takviye edilmelidir. Adrenokortikal fonksiyonu bozulan hastalarda adrenal hormon takviyesi yapılmalıdır.¹⁰

Tedavi Araştırmaları

Gen terapisi, mRNA teknolojileri ve küçük moleküller üzerine yapılan çalışmalar hızla ilerlemektedir. AAV vektörleri ile ‘PEX1’ ve ‘PEX6’ gen tedavi denemeleri hayvan modellerinde başarı göstermiştir, ancak insanlarda henüz çalışmalar başlanamamıştır. mRNA tabanlı tedaviler ise halen araştırma aşamasındadır. Farmakolojik şa-peronlar yanlış katlanan PEX proteinlerinin işlevsel hale getirilmesini hedefler. PEX1-G843D gibi kısmen işlevsel mutasyonlarda araştırmalar devam etmektedir.

İNFANTİL REFSUM HASTALIĞI

İnfantil Refsum hastalığı tedavisi semptomatiktir ve multidisipliner yaklaşım gerektirir.¹ Fitantik asit kısıtlı diyet, dokosaheksaenoik asit (DHA) ve kolik asit ile yeni bir kombinasyon tedavisine olanak sağlamıştır.¹¹ Çoklu doymamış yağ asitlerini artırmayı ve toksik safra asidi ara ürünlerinin konsantrasyonlarını azaltmayı amaçlan-

maktadır. Dokosaheksaenoik asit (DHA), kolik asit ve erken yaşta başlanan diyet kısıtlaması ile kombinasyon tedavisi ile oldukça olumlu sonuçlar alınabilmektedir. Destekleyici tedavilerden; kas kuvveti ve dengenin korunması ile mobilitenin artırılması için fizyoterapi ve ergoterapi uygulamaları, sensorinöral işitme kaybı için işitme cihazları/koklear implantlar kullanılmaktadır. Yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) replasmanı retinopati ilerlemesini yavaşlatabilir. Nöbet kontrolü için antiepileptik tedavi gerekebilir.¹

Tedavi Araştırmaları

PEX1 fonksiyonunun yeniden kazanılmasına yönelik gen aktarım stratejileri geliştirilmektedir. Fitanik asit klirensini artıran moleküller karaciğer metabolizmasını uyarak fitanik asit düzeylerinin düşürülmesini hedeflenmektedir. Bu çalışmalar prelinik çalışma aşamada-dır.

X'E BAĞLI ADRENOLÖKODİSTROFİ

X-Bağlı Adrenolökodistrofi (X-ALD) tedavi yaklaşımları, hastalığın klinik formuna, semptomların ciddiyetine ve tanı anındaki nörolojik duruma göre belirlenir.

Lorenzo Yağı

Lorenzo yağı, oleik asit (C18:1) ve erusik asit (C22:1) karışımından oluşur ve VLCFA düzeylerini düşürmeyi hedefler.¹² Lorenzo yağı, plazma VLCFA'nın normalleşmesine olanak tanır, ancak ne yazık ki tedavi edici (nörolojik veya endokrin iyileşme) sağlamadığı ve önleyici bir etkisi olmadığı görülmüştür.^{12,13} Erkek taşıyıcı çocuklarda semptom başlangıcını geciktirme potansiyeli bulunmakla birlikte, semptomatik hastalarda nörolojik ilerlemeyi durdurmada etkisi sınırlıdır.^{14,15} Lorenzo yağı tedavisi, çift kör plasebo kontrollü bir denemenin başarılı bir şekilde tamamlanmaması nedeniyle FDA tarafından onaylanmamıştır.

Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HSCT)

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HSCT), erken evrede saptanan serebral X-ALD olgularında hastalığın ilerlemesini yavaşlatma potansiyeli bulunan ancak değişken yanıtların alındığı bir tedavi seçeneğidir.¹³ Nakil sonrası beyindeki inflamatuvar süreçler azalabilir. Ancak nakil, yalnızca nörolojik bulgular minimal düzeydeyken ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebral demyelinizasyon değişikliklerinin sınırlı olduğu dönemde önerilir. Bu tedavinin, serebral demyelinizasyonu

durdurduğuna dair yayınlar mevcuttur.¹⁶ MRI'da aktif lezyonların olmasına rağmen klinik olarak belirgin nörolojik bozulmanın var olmadığı hastalarda, hastalık ilerleyişini durdurabildiği bildirilmiştir.¹⁷ Serebral ALD için, Loes skoru olarak bilinen bir MRI şiddet skoru; 0 (hastalık yok) ile 34 arasında değişmektedir.¹⁸ Genel olarak 9 veya daha fazla skoru olan hastalar için HCT önerilmemektedir.¹⁹ Bunun yanında 4,5-9 arasında skoru olan hastalarda ise önemli bilişsel gerileme görülmektedir.²⁰ HSCT'ye rağmen hastalarda, morbidite ve mortalite hala yüksek olabilmektedir.¹⁶ Greft-versus host hastalığı (GvHD) bir diğer önemli sorun olmaya devam etmektedir. Donör tercihi kardeşten ya da uyumlu (haploidentik) allojenik vericilerden yana kullanılmaktadır.

Gen Tedavileri

ABCD1 genini içeren lentiviral vektör aracılığıyla yapılan otolog hematopoietik kök hücre gen terapisi, klinik araştırmalarda umut verici sonuçlar göstermesi üzerine FDA ve EMA onayı almıştır.¹⁴ Bu yöntem, HSCT'ye kıyasla donör uyumsuzluğu riskini ortadan kaldırır. Cartier ve çalışma arkadaşları, hastaların otolog kemik iliğinden elde edilen hücrelere lentivirus ile gen transferi sonrası yeniden hastaya verilmesi esasına dayanan tedaviyi tanımlamışlardır.^{21,22} Serebral ALD'nin takibinde erkek hastalar için MR önerilmektedir.²³ Bunun için takip kılavuzu yayınlanmıştır.²³

Son yıllarda, gen düzenleme teknolojileri, peroksizomal biyogenezi artırıcı ajanlar ve kombine tedavi stratejileri üzerine yoğun araştırmalar yürütülmektedir.¹⁸

Farmakolojik Yaklaşımlar

Statinler, lovastatin gibi ilaçlar ve 4-fenilbütirat gibi ajanlar, VLCFA metabolizmasını etkilemeyi hedefler ancak klinik etkinlikleri sınırlıdır.¹⁵ 1998'de Singh ve arkadaşları, lovastatin verilen ALD hastalarının plazma VLCFA'larının normale döndüğünü bildirmiştir.²⁴ Lovastatini plasebo ile karşılaştıran başka bir randomize çift kör çalışmada, ALD hastalarında C26:0'da normalleşme olmadığını göstermiştir.²⁵ Bu tedaviler genellikle deneysel düzeyde olup, standart tedavi protokollerine girmemiştir.

ELOVL1 inhibitörlerinden bezafibratın, ALD fibroblastlarında VLCFA'yı azalttığı gösterilmiştir.²⁵ Minosiklin ve indometazin gibi anti-inflamatuvar ajanlar, beyindeki inflamatuvar süreçleri azaltma potansiyeline sahiptir. Ancak bunların X-ALD üzerindeki etkileri kesin olarak kanıtlanmamıştır.¹⁶

N-asetilsistein ve alfa-tokoferol gibi antioksidanlar,

oksidatif stresi azaltma potansiyeline sahiptir ancak klinik faydaları kanıtlanmamıştır.¹⁷ Birçok merkez, allojenik HCT geçiren bireyler için N-Asetil sistein (NAC) ek tedavisi kullanmıştır. Bir çalışma, HCT geçiren daha ileri MR tutulumu olan bireylerin NAC tedavisiyle sağ kalım oranlarının arttığını, ancak rezidüel nörolojik defisitlerde bir iyileşme göstermediğini göstermiştir.²⁶ İmmünoglobulin, siklosporin, siklofosamid ve interferon-beta gibi anti-inflamatuvar ilaçlar da denenmiş ve olumlu sonuç alınamamıştır.²⁷

Tiroid hormon reseptör agonisti sobetiromun, vahşi tip farelerin beyin ve karaciğerindeki Abcd2 mRNA düzeylerini artırdığı gösterilmiş olup yetişkin Abcd1 KO fareleri 12 hafta boyunca sobetirom ile tedavi edilmiş ve plazma, beyin, testis ve adrenal dokudaki C26:0-LPC düzeylerinde yaklaşık %20 oranında bir düşüş gözlemlenmiştir.²⁵ Diğer tiroid hormon agonistleri halen ALD'de potansiyel tedavi adayları olarak araştırılmaktadır.

Morato ve ark., bir PPAR γ agonisti olan pioglitazonun, mitokondriyi onararak Abcd1 faresinde akson dejenerasyonunu durdurduğunu göstermiştir.²⁸ Son zamanlarda, pioglitazonun bir türevi geliştirilmiştir ve halen AMN'de çok uluslu, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada değerlendirilmektedir.

Nanopartikül poliamidoaminin, PAMAM, NAC'ye (D-NAC) konjuge dendrimer ilaç iletim platformu, serebral palsili bir yenidoğan tavşan modelinde motor bozuklukların ve inflamatuvar durumun kurtarıldığını gösterdikten sonra, Abcd1 fare omurilik mikrogliasına hedeflenmiş ve VLCFA (C26:0) ile uyarılan ex vivo serebral ALD periferik kan monosit hasta hücrelerinde, antioksidan ve inflamatuvar durumun normalleştiği gösterilmiştir.^{29,30}

Dönüştürülmüş insan fibroblastlarındaki VLCFA'yı azaltan ilaçlar için ilaç kütüphanelerinin taranması halen araştırılmaktadır.¹³

RİZOMELİK KONDRODİSPLAZİ PUNKTATA

Rizomelik kondrodizplazi punktata (RCDP) için kesin bir tedavi mevcut değildir. Tedavi, semptomların hafifletilmesine ve yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik destekleyici müdahaleleri içerir. Hastalık şiddeti bireyler arasında farklılık gösterebilir, bu nedenle tedavi planı bireyselleştirilmelidir.³¹

Semptomatik ve Destekleyici Tedaviler

Doğumsal katarakt varlığında erken dönemde katarakt cerrahisi önerilir. Periyodik olarak oftalmolojik değerlendirmeler ihmal edilmemelidir. Konvülsiyonları olan

hastalarda uygun görülen antiepileptik tedaviler kullanılmalıdır. Beslenme desteği açısından yutma güçlüğü olan hastalarda yeterli kalori sağlayacak şekilde enteral beslenme veya gastrostomi gerekebilir. Kas tonusunu düzenlemek ve hareket kabiliyetini artırmak için düzenli olarak fizyoterapi ve ergoterapi uygulamaları önerilmelidir. Spastisitesi olan hastalarda kas gevşetici ilaçlar veya botulinum toksin enjeksiyonları kullanılabilir. Eklem deformiteleri veya kontraktürler için ortopedik müdahale gerekebilir.³

DeneySEL ve Araştırma Aşamasındaki Yaklaşımlar

PPI 1040 deneySEL çalışmasında Pex7 mutasyonlu fare modellerinde kullanılmış ve oral uygulama sonrası plazma ile seçili dokularda plazmalojen düzeylerinin normale döndüğü gösterilmiştir. Ayrıca davranışsal düzeltilmeler de raporlanmıştır.³² O octadecyl rac glycerol (AG) çalışmasında farelerde periferik ve sinirsel dokularda plazmalojen seviyeleri artmış ve bazı organ patolojilerinde düzelme sağlamıştır.³³

Plazmalojen Replasman Tedavisi ile (PRT) ise hayvan modellerinde sinirsel ve sistemik düzeyde iyileşmeler gözlenmiştir. FDA, PPI 1040 için 'orphan drug' statüsü vermiştir. PPI 1011 çalışmasında sentetik plazmalojen öncülü olan molekül, sağlıklı erişkinlerde yapılan Faz I çalışmasında güvenli bulunmuş ve serum plazmalojen düzeyleri anlamlı düzeyde artırmıştır.³⁴

Plazmalojen öncü tedavileri, RCDP'de hücre zarının yapısal bütünlüğünü destekleme ve nörolojik semptomları hafifletme açısından önemli bir potansiyele sahiptir. Hayvan modellerinde alınan olumlu sonuçlar, bu yaklaşımın insan klinik çalışmalarına geçişi açısından umut vericidir.^{32,33}

D BİFONKSİYONEL PROTEİN EKSİKLİĞİ

D-bifonksiyonel protein eksikliği için spesifik bir tedavi yoktur.

Semptomatik Tedavi

Hastalarda tekrarlayan nöbetler nedeniyle antikonvülzan tedaviler düzenlenmelidir. Motor becerileri geliştirmek, kas tonusunu düzenlemek ve hareket kabiliyetini artırmak için düzenli olarak fizyoterapi ve ergoterapi uygulamaları önerilmelidir. Yüksek kalorili beslenmeye, vitamin ve demir takviyelerine ihtiyaç vardır. Enteral beslenme veya gastrostomi gerekebilir. Oftalmoplejik değerlendirmeler düzenli yapılmalıdır. Nistagmus, strabismus, retinopati ve pyramidal belirtiler açısından takip yapıl-

malıdır. İşitme kaybına yönelik değerlendirmeler yapıpı kohlear implant veya uygun destekleyici cihazlar açısın- dan değerlendirmeler önerilebilir.^{35,36}

Diyet Tedavisi

Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin, DHA eksikliğini tedavi etmede hiçbir faydası görülmemiştir.³⁷ Fitaniik asit içeren gıdaların kısıtlandığı diyetler için yapı- lan spesifik ve yayınlanmış bir çalışma ya da vaka raporu henüz literatürde bulunmamaktadır. Bazı peroksizomal bozukluklarda (örneğin Refsum hastalığı) benzer diyet protokolleri uygulanmış olsa da D bifonksiyonel prote- in (DBP) eksikliği bağlamında bu yaklaşım bilimsel li- teratürde net olarak raporlanmamıştır. Plazmaferez veya diyaliz ile fitaniik asit düzeyini düşürme girişimleri için literatürde veri yoktur.

Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HSCT)

Bugüne kadar DBP eksikliği olan hastalarda HSCT ile ilgili herhangi bir rapor bulunmamaktadır.³⁸

Gen tedavisi (HSD17B4 geninin transferi)

Preklinik aşamada HSD17B4 geninin sağlam kopyası- nın transferi üzerine araştırmalar devam etmektedir.³⁸

AÇIL-KOA OKSİDAZ EKSİKLİĞİ

Kenodeoksikolik asit (CDCA) ve ursodeoksikolik asit (UDCA) kombinasyonu endojen safra asidi sentezini in- hibe edip tetrahidrokannabinolik asit (THCA) oluşumunu azaltır ve safra asidi havuzunu C24 ile zenginleştirir. Bu kombinasyonun etkililiği ile ilgili çalışmalar sürmekte- dir.³⁹

Ayrıca UDCA tedavisi ile güçlü koleretik aktivite ve hepatositler ile kolanjiyositlerin daha hidrofobik safra asi- di türlerinin toksik etkilerinden korunması gibi çok sayıda faydalı etkisi nedeniyle çeşitli kolestatik karaciğer hasta- lıklarının tedavisinde kullanılmıştır.⁴⁰ Bunun antioksidan, antiapoptotik ve immünomodülatör özellikleri nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir.⁴¹

UDCA tedavisinin 3 haftadan sonra transaminaz yük- sekliği olan hastalarda aminotransferazları normal sevi- yelere döndürerek etki ettiğini gösteren araştırmalar bil- dirilmiştir.⁴²

Kolik asidin oral safra asidi yerine kullanılması, en- dojen safra asidi sentezini azaltarak toksik safra asidi ara ürünlerinin birikimini azaltır ve yağ malabsorbsiyonunu düzeltir.⁴³

ALFA-METİLASİL-COA-RASEMAZ EKSİKLİĞİ

Alfa-metilasil-CoA-rasemaz (AMACR) eksikliği için güncel tedavi stratejileri arasında diyet tedavisi (düşük pristanik ve fitaniik asit) ve kolik asit takviyesi yer almak- tadır.⁴⁴ Pristanik ve fitaniik asitlerin alımının sınırlandırıl- ması toksik yağ asitlerinin birikimini azaltmaktadır. Bar- sak lümeninde normal safra asitlerinin eksikliği kolesterol malabsorbsiyonuna da yol açar. Ayrıca hastalara takipte yağda çözünen vitamin takviyeleri önerilmektedir. Uzun açlıktan kaçınılmalıdır.⁴⁵

Perinatal dönemde kolik asit desteği anormal safra asit ara ürünlerinin birikimini baskılamak amacıyla kullanıla- bilir. Ancak bu konuda AMACR eksikliğine özgü geniş çaplı çalışmalar sınırlıdır.

Bildirilen vaka sayısının çok az olması nedeniyle gün- cel klinik deneyim oldukça sınırlıdır. AMACR eksikliği olan hastalar için bireyselleştirilmiş tedavi stratejisinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Gen tedavisi şu an klinik çalışmalarda bulunmamakta- dır. Diğer peroksizomal bozukluklarda yapılan çalışmalar ileride AMACR eksikliği hastalığı için yol gösterici ola- bilir.

PMP70 DEFECTİ

PMP70 (ABCD3) defekti nadir görülen bir metabolik hastalıktır. Günümüzde standart, kanıta dayalı bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Tedavi yaklaşımı çoğunlukla semptomatik ve destekleyici önlemlerden oluşmaktadır. Orta zincirli trigliserit (MCT) ağırlıklı diyet önerilmek- tedir.

Karaciğer fonksiyonlarının düzenli izlenmesi, beslen- me desteği ve makrobesin dengesi metabolik krizlerin önlenmesi önerilir. Gerektiğinde yağda çözünen vitamin desteği önerilir. Nöbet kontrolü için anti-epileptikler kul- lanılabilir. Karaciğer hastalığı riski yüksek olduğundan düzenli karaciğer izlemi önerilir. Plazmaferez akut meta- bolik krizlerde dolaşımdaki pristanik asit seviyelerini hız- lıca düşürmek amacıyla uygulanabilir. Fenofibrat ve diğer PPARα agonistleri, hayvan modellerinde peroksizomal taşıyıcı proteinlerin ekspresyonunu artırmıştır. Çok uzun zincirli yağ asidi (VLCFA) birikiminin azaltılmasında et- kili olabileceği gösterilmiştir.⁴⁶

Genetik ve Hücresel Tedavi

Gen tedavisi ile ABCD3 geninin sağlıklı kopyasının eklenmesi teorik bir yaklaşımdır ve PMP70 fonksiyonunu yerine koyabilecek protein mühendisliği yöntemleri prek-linik aşamadır.⁴⁷

KLASİK REFSUM HASTALIĞI

Refsum hastalığının temel tedavisi beslenmedir. Beslenme tedavisinin asıl amacı fitanik asitin kendisi veya öncüsü trans-fitol açısından yüksek olan besinleri diyetten kısıtlamaktır.⁴⁸ Yeşil sebzeler trans-fitol alımını özellikle arttırılabileceği düşünülmektedir. Geviş getiren hayvanların midesinde veya deniz ortamlarında bulunan mikroorganizmalar, enzim aktiviteleri yoluyla yan zinciri serbest bırakabilirler. Bu nedenle, Refsum hastalığı olan hastaların temel olarak süt ürünleri ve geviş getiren hayvanlardan elde edilen etlerin yanı sıra balık yağlarından uzak durması gerekmektedir.⁴⁹ Refsum hastalığı olan hastalarda bir miktar fitanik asit, farklı o-oksidasyon yöntemiyle parçalanabildiğinden, trans-fitol veya fitanik asidin tolere edilebilir günlük alımı (TDI) ≤ 10 mg/gün şeklinde düzenlenmelidir.⁴⁹ Fitanik asidin diyetten kısıtlanması morbiditeyi azaltır ve periferik nöropati, ataksi ve iktiyozun ilerlemesini azaltmada en iyi tedavi seçeneklerinden biridir. Diyet müdahalesi ile retina fonksiyonunun iyileştirildiğine dair herhangi bir çalışma bildirilmemiştir. Fakat dejenere olan retinadaki ilerlemeyi önemli ölçüde daha yavaşlattığını destekleyen yayınlar vardır.⁵⁰ Refsum hastalığının kronik takibinde depo lipidlerinin kullanımının engellenmesi

için enerji alımının yüksek düzeylerde olmasına ve uzun süreli açlıktan kaçınılmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Özellikle hastaların oral alımı kısıtlandığında hastalara enteral veya parenteral yolla yeterli enerjinin verilmesi gerekmektedir. Hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %60'ının düşük fitanik asit içeren diyetle tam uyum sağladığı görülmüştür. Çalışma kapsamında incelenen hastaların diyetle uyumlarının iyi düzeylerde olduğu ve uyumsuz hasta olmadığı görülmüşken, düşük fitanik asit içeren diyetin ise yaşam kalitelerini etkilediği gözlemlenmiştir. Ayrıca hastaların %95'inin maksimum açlık süresinin 6 saat olduğu görülmüştür.⁵¹

Semptomatik tedavi açısından katarakt cerrahisine ihtiyaç olabilir. Oftalmoplejik takiplerin rutin şekilde yapılması önemlidir. İktiyozis açısından nemlendirici kremler önerilebilir.

Kardiyak aritmiler ve kardiyomiyopati için kardiolog tarafından düzenli bakım, antiaritmik ve kardiyojenik destekleyici ilaçlar ve semptomların uygun şekilde tedavi edilmesi önerilir. Kardiyomiyopati tedavisi zorlaştığında kalp nakli hayat kurtarıcı olabilir.⁵²

Gen tedavisi şu an klinik çalışmalarda bulunmamakla birlikte diğer peroksizomal bozukluklarda yapılan çalışmalar ileride Refsum hastalığı için yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

- Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB. Zellweger Spectrum Disorder. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2025, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
- Klouwer FC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Engelen M, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:151.
- Wanders RJA EM, Vaz FM. Inborn errors of non-mitochondrial fatty acid metabolism including peroxisomal disorders. In: Saudubray JM BM, Garcia-Cazorla A, Walter JH, eds., editor. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*: Springer;; 2022. p. 785-803.
- Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. 2016;117(3):313-21.
- Van Duyn MA, Moser AE, Brown FR, 3rd, Sacktor N, Liu A, Moser HW. The design of a diet restricted in saturated very long-chain fatty acids: therapeutic application in adrenoleukodystrophy. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(2):277-84.
- Anderson JN, Ammous Z, Eroglu Y, Hernandez E, Heubi J, Himes R, et al. Cholibam® and Zellweger spectrum disorders: treatment implementation and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):388.
- Martínez M, Vázquez E, García-Silva MT, Manzanares J, Bertran JM, Castelló F, et al. Therapeutic effects of docosahexaenoic acid ethyl ester in patients with generalized peroxisomal disorders. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1 Suppl):376S-85S.
- Noguer MT, Martínez M. Visual follow-up in peroxisomal-disorder patients treated with docosahexaenoic Acid ethyl ester. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(4):2277-85.
- Stephanie B, Michael C, Sreenath TG. Safety and tolerance of the ketogenic diet in patients with Zellweger Syndrome. *Epilepsy Behav Rep*. 2024;26:100655.
- Alsalem M, Haq N, Saadeh L. Adrenoleukodystrophy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
- Sá MJ, Rocha JC, Almeida MF, Carmona C, Martins E, Miranda V, et al. Infantile Refsum Disease: Influence of Dietary Treatment on Plasma Phytanic Acid Levels. *JIMD Rep*. 2016;26:53-60.
- Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Rocchiccioli F, Cartier N, Jambaqué I, et al. A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med*. 1993;329(11):745-52.
- Türk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci*. 2020;80(1):52-72.
- Mosser J, Douar A-M, Sarde C-O, Kioschis P, Feil R, Moser H, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature*. 1993;361(6414):726-30.
- Sassa T, Wakashima T, Ohno Y, Kihara A. Lorenzo's oil inhibits ELOVL1 and lowers the level of sphingomyelin with a saturated very long-chain fatty acid. *J Lipid Res*. 2014;55(3):524-30.

16. Kühl JS, Suarez F, Gillett GT, Hemmati PG, Snowden JA, Stadler M, et al. Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain*. 2017;140(4):953-66.
17. Cartier N, Aubourg P. Hematopoietic stem cell transplantation and hematopoietic stem cell gene therapy in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol*. 2010;20(4):857-62.
18. Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L, et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15(9):1761-6.
19. Polgreen LE, Chahla S, Miller W, Rothman S, Tolar J, Kivisto T, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. *Eur J Pediatr*. 2011;170(8):1049-54.
20. Pierpont EI, McCoy E, King KE, Ziegler RS, Shanley R, Nascene D, et al. Post-transplant adaptive function in childhood cerebral adrenoleukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(3):252-61.
21. Cartier N, Hachein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science*. 2009;326(5954):818-23.
22. van Geel BM, Poll-The BT, Verrips A, Boelens JJ, Kemp S, Engelen M. Hematopoietic cell transplantation does not prevent myelopathy in X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *J Inher Metab Dis*. 2015;38(2):359-61.
23. Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:51.
24. Singh I, Pujol A. Pathomechanisms underlying X-adrenoleukodystrophy: a three-hit hypothesis. *Brain Pathol*. 2010;20(4):838-44.
25. Engelen M, Tran L, Ofman R, Brennecke J, Moser AB, Dijkstra IM, et al. Bezafibrate for X-linked adrenoleukodystrophy. *PLoS One*. 2012;7(7):e41013.
26. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood*. 2011;118(7):1971-8.
27. Gravel R. The metabolic and molecular basis of inherited disease. (No Title). 2001:3827.
28. Morató L, Galino J, Ruiz M, Calingasan NY, Starkov AA, Dumont M, et al. Pioglitazone halts axonal degeneration in a mouse model of X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain*. 2013;136(Pt 8):2432-43.
29. Kannan S, Dai H, Navath RS, Balakrishnan B, Jyoti A, Janisse J, et al. Dendrimer-based postnatal therapy for neuroinflammation and cerebral palsy in a rabbit model. *Sci Transl Med*. 2012;4(130):130ra46.
30. Turk BR, Theisen BE, Nemeth CL, Marx JS, Shi X, Rosen M, et al. Antioxidant Capacity and Superoxide Dismutase Activity in Adrenoleukodystrophy. *JAMA Neurol*. 2017;74(5):519-24.
31. Motley AM, Brites P, Gerez L, Hogenhout E, Haasjes J, Benne R, et al. Mutational spectrum in the PEX7 gene and functional analysis of mutant alleles in 78 patients with rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1. *Am J Hum Genet*. 2002;70(3):612-24.
32. Fallatah W, Smith T, Cui W, Jayasinghe D, Di Pietro E, Ritchie SA, et al. Oral administration of a synthetic vinyl-ether plasmalogen normalizes open field activity in a mouse model of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Dis Model Mech*. 2020;13(1).
33. Brites P, Ferreira AS, da Silva TF, Sousa VF, Malheiro AR, Duran M, et al. Alkyl-glycerol rescues plasmalogen levels and pathology of ether-phospholipid deficient mice. *PLoS One*. 2011;6(12):e28539.
34. Smith T, Knudsen KJ, Ritchie SA. First-In-Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PPI-1011, a Synthetic Plasmalogen Precursor. *Clin Transl Sci*. 2025;18(3):e70195.
35. Ferdinandusse S, Denis S, Mooyer PA, Dekker C, Duran M, Soora ni-Lunsing RJ, et al. Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency. *Ann Neurol*. 2006;59(1):92-104.
36. Ferdinandusse S, Ylianttilä MS, Gloerich J, Koski MK, Oostheim W, Waterham HR, et al. Mutational spectrum of D-bifunctional protein deficiency and structure-based genotype-phenotype analysis. *Am J Hum Genet*. 2006;78(1):112-24.
37. Paker AM, Sunness JS, Brereton NH, Speedie LJ, Albanna L, Dharmaraj S, et al. Docosahexaenoic acid therapy in peroxisomal diseases: results of a double-blind, randomized trial. *Neurology*. 2010;75(9):826-30.
38. Bae EY, Yi Y, Lim HH, Lee JM, Lee B, Kim SY, et al. First Case of Peroxisomal D-bifunctional Protein Deficiency with Novel HSD17B4 Mutations and Progressive Neuropathy in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020;35(39):e357.
39. Monte MJ, Alonso-Peña M, Briz O, Herraiz E, Berasain C, Argemi J, et al. ACOX2 deficiency: An inborn error of bile acid synthesis identified in an adolescent with persistent hypertransaminasemia. *J Hepatol*. 2017;66(3):581-8.
40. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002;36(3):525-31.
41. Guarino MP, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol*. 2013;19(31):5029-34.
42. Alonso-Peña M, Espinosa-Escudero R, Herraiz E, Briz O, Cagigal ML, Gonzalez-Santiago JM, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid in patients with acyl-CoA oxidase 2 (ACOX2) deficiency-associated hypertransaminasemia. *Hepatology*. 2022;76(5):1259-74.
43. Vilarinho S, Sari S, Mazzacova F, Bilgüvar K, Esendagli-Yılmaz G, Jain D, et al. ACOX2 deficiency: A disorder of bile acid synthesis with transaminase elevation, liver fibrosis, ataxia, and cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(40):11289-93.
44. Selamioğlu A, Balcı MC, Karaca M, Khalil Y, Hirachan R, Durmuş Tekçe H, et al. Variable clinical phenotypes of alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency: Report of four cases and review of the literature. *JIMD Rep*. 2024;65(5):305-12.
45. Tanti MJ, Maguire MJ, Warren DJ, Bamford J. Late onset AMACR deficiency with metabolic stroke-like episodes and seizures. *BMJ Case Rep*. 2022;15(4).
46. Ranea-Robles P, Chen H, Stauffer B, Yu C, Bhattacharya D, Friedman SL, et al. The peroxisomal transporter ABCD3 plays a major role in hepatic dicarboxylic fatty acid metabolism and lipid homeostasis. *J Inher Metab Dis*. 2021;44(6):1419-33.
47. Netik A, Forss-Petter S, Holzinger A, Molzer B, Unterrainer G, Berger J. Adrenoleukodystrophy-related protein can compensate functionally for adrenoleukodystrophy protein deficiency (X-ALD): implications for therapy. *Hum Mol Genet*. 1999;8(5):907-13.
48. Weinstein R. Phytanic acid storage disease (Refsum's disease): clinical characteristics, pathophysiology and the role of therapeutic apheresis in its management. *J Clin Apher*. 1999;14(4):181-4.
49. Krauß S, Michaelis L, Vetter W. Phytol fatty acid esters in vegetables pose a risk for patients suffering from Refsum's disease. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188035.
50. Kohlschütter A, Santer R, Lukacs Z, Altenburg C, Kemper MJ, Rüther K. A child with night blindness: preventing serious symptoms of Refsum disease. *J Child Neurol*. 2012;27(5):654-6.
51. Li JJ, Kim JJ, Nausheen F. Phytanic Acid Intake and Lifestyle Modifications on Quality of Life in Individuals with Adult Refsum Disease: A Retrospective Survey Analysis. *Nutrients*. 2023;15(11).
52. Waterham HR, Wanders RJA, Leroy BP. Adult Refsum Disease. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2025, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

Zellweger Spektrum Bozukluğu: Farklı Fenotipte İki Olgu

Zellweger Spectrum Disorder: Two Cases with Different Phenotypes

^{ID} Aliye GÜLBAHÇE¹, ^{ID} Merve ÖZTÜRK², ^{ID} Ömer KARACA², ^{ID} Özlem ÜNAL UZUN³

¹Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, Kocaeli, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Aliye GÜLBAHÇE; Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye; aliyeulbahcedr@gmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Gülbağçe A, Öztürk M, Karaca Ö, Ünal Uzun Ö. Zellweger Spektrum Bozukluğu: Farklı Fenotipte İki Olgu. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.92-95

ÖZET Zellweger Spektrum Bozukluğu, çok uzun zincirli yağ asitlerinin (ÇUZYA) beta oksidasyonunda görevli peroksizomların biyogenezinde kalıtsal kusura bağlı görülen nadir bir hastalıktır. *PEX* geninde otozomal resesif kalıtsal patojenik varyantlar sonucunda peroksizom biyogenezini 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, arefleks ve tremor saptandı. Tetkiklerinde AST, ALT düzeyleri 2-3 kate 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* geninde c.959C>T homozigot varyant saptandı.

Olgu 2: Ebeveynleri arasında akrabalık olan ve prenatal öyküsünde özellik olmayan 4 aylık erkek hasta postnatal solunum sıkıntısı ile diş 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* geninde c.782_783delAA homozigot varyant 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.

Anahtar kelimeler: Peroksizom; zellweger sendromu; gelişimsel gerilik

ABSTRACT Zellweger Spectrum Disorder is a rare condition resulting from a hereditary defect in peroxisome biogenesis. Peroxisomes are responsible for the β-oxidation of very long-chain fatty acids. Pathogenic variants in the *PEX* gene, which are inherited in an autosomal recessive manner, lead to impaired peroxisome biogenesis. As the clinical presentation is varied, the condition is referred to as a spectrum disorder. This article presents two cases that represent different points along the spectrum.

Case 1: A three-year-old girl whose parents were consanguineous and who had no notable prenatal or natal history presented to our clinic with a loss of previously acquired developmental milestones. Physical examination revealed dysmorphic facial features, hypotonia, areflexia and tremor. Laboratory studies showed elevated AST and ALT levels by 2-3 fold. Very-long-chain fatty acid analysis revealed the presence of hexacosanoic acid (C26) at 1.71 µmol/L (reference range: 0-1.32 µmol/L), a C26/C22 ratio of 0.061 (reference range: 0-0.23), phytanic acid at 23.4 µmol/L (reference range: 0-9.8 µmol/L) and pristanic acid at 4.22 µmol/L (reference range: 0-2.98 µmol/L). Molecular analysis identified a homozygous c.959C>T variant in the *PEX12* gene.

Case 2: A four-month-old male infant born to consanguineous parents with an unremarkable prenatal history was admitted to the neonatal intensive care unit at an external centre due to postnatal respiratory distress. He was referred to our clinic due to his prolonged need for oxygen, dysmorphic appearance, hypotonia and hypoglycaemia. Physical examination revealed dysmorphic facial features, a wide anterior fontanelle and severe hypotonia. Very-long-chain fatty acid analysis showed hexacosanoic acid (C26) at 6.87 µmol/L (reference range: 0-1.32 µmol/L), a C26/C22 ratio of 0.205 (reference range: 0-0.23), phytanic acid at 9.8 µmol/L (reference range: 0-9.8 µmol/L) and pristanic acid at 0.82 µmol/L (reference range: 0-2.98 µmol/L). Molecular analysis identified a homozygous c.782_783delAA variant in the *PEX1* gene.

Zellweger Spectrum Disorder can present with a variety of symptoms, including neurological signs, loss of acquired skills, liver and kidney problems, and impaired vision and hearing. Therefore, it should be included in the differential diagnosis of diseases involving multiple systems.

Keywords: Peroxisome; zellweger syndrome; developmental delay

GİRİŞ

Zellweger spektrum bozukluğu, multipl konjenital ve metabolik anomaliler ile seyreden en sık görülen peroksizomal biyogenez bozukluklarıdır. Peroksizomların oluşumundan sorumlu *PEX* genlerindeki (16 gen) otozomal resesif kalıtmımlı patojenik varyantlar sonucu ortaya çıkar.¹ İnsidansı dünya üzerinde bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte 1:50 000-100000 olduğu tahmin edilmektedir.²

Peroksizomlar eritrosit dışında (çekirdekli hücrelerde) tüm hücrelerde bulunan, anabolizma ve katabolizmada görevli çok sayıda işlevden sorumlu hücre içi organellerdir. Kalıtsal peroksizomal bozukluklar tek bir peroksizomal enzim veya proteinin eksikliğinden ve peroksizom biyogenezindeki bozukluklardan (Zellweger Spektrum Bozukluğu ve Rizomelik Kondrodizplazi Punktata Tip 1) kaynaklanır.

Çok uzun zincirli yağ asitlerinin ve pristanik asitin β -oksidasyonu, fitanik asidin α -oksidasyonu, pipekolik asit metabolizması, safra asitleri ve eter gliserofosfolipid (plazmalojen) biyosentezi gibi çok sayıda işlem peroksizomlarda gerçekleşir.³ Bu işlevlerden yola çıkarak tanıda vücut sıvılarında ve dokularda çeşitli peroksizom biyokimyasal bozuklukları sonucu olarak ortaya çıkan metabolitlerin (çok uzun zincirli yağ asitleri, fitanik ve pristanik asit, safra asitleri, pipekolik asit artışı ve eritrositlerde plazmalojen eksikliği) gösterilmesi kullanılabilir. Klinik olarak şüphelenilen olgularda moleküler analiz ile *PEX* gen grubundaki varyantların gösterilmesi önerilmektedir. Mutasyonun etkisine bağlı olarak peroksin proteininin fonksiyon düzeyi değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle biyokimyasal ve klinik fenotiplerin şiddetindeki farklılıklar ortaya çıkmaktadır.³

Zellweger Spektrum Bozukluğu olgularında azalmış veya kaybedilmiş peroksizom fonksiyonu sonucu değişken klinik bulgular ve birden fazla organ-sistem tutulumuna bağlı semptomlar görülmektedir. Bu fenotipik değişkenlikten yola çıkarak ZSD Başlangıçta Zellweger Sendromu, Neonatal Adrenoleukodistrofi, İnfantil Refsum Hastalığı ve Heimler Sendromu gibi farklı sendromlar olarak tanımlanıyordu.³ Peroksizomun yapısı ve işlevi anlaşıldıkça hastalık Zellweger Spektrum Bozukluğu hafif, orta ve ağır fenotip olarak sınıflandırılmıştır.⁴

Ağır fenotip (neonatal-infantil): Yenidoğan döneminde hipotoni, beslenme sorunları, nöbetler, sarılık, kraniyofasiyal dismorfizm, kondrodizplazi punktata, direkt hiperbilirubinemi, karaciğer enzimlerinde yükselme ile bulgu verebilir. Sıklıkla 1 yaşından önce kaybedilir.¹

Orta fenotip (çocukluk): Retina distrofisi, sensörinöral işitme kaybı, beslenme sorunları, gelişimsel gecikme, karaciğer enzim yüksekliği veya karaciğer yetmezliği, kraniyofasiyal dismorfizm (yenidoğan hastalardan daha hafif bulgular), ilerleyici lökodistrofi eşlik edebilir. Yaşam beklentisi değişken olmakla birlikte sıklıkla ergenlik öncesi kaybedilir.¹

Hafif fenotip (ergenlik-yetişkin başlangıçlı): Retina distrofisi, sensörinöral işitme kaybı, hafif gelişme geriliği, beslenme sorunları, adrenal yetmezlik ile bulgu verebilir. Mortalitesi değişkendir ve hastalığın ilerleme hızına bağlıdır.¹

Bu çalışmada spektrumun farklı noktalarından iki olgu sunulmuştur.

OLGU 1

Aralarında akrabalık olan ebeveynlerin üçüncü çocuğu olarak, 38. gestasyonel haftada mükerrer sezeryan ile 3.100 gram doğan kız olgunun prenatal natal ve postnatal öyküsünde özellik bulunmuyordu. 10 aylıkken yürümeye başlayan hastanın, 1 yaşında covid 19 enfeksiyonu sonrasında sık düşme yürürken denge kaybı ile birlikte diğer gelişim basamaklarında kayıp fark edilmiş ancak aile tarafından Covid 19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilmmişti. Şikayetleri devam etmesi üzerine ilk kez 2 yaşında çocuk nöroloji kliniğine başvurmıştı. Beyin magnetik rezonans görüntüleme yapılmış, normal saptanmıştı. O dönem yapılan tetkiklerinde AST ve ALT düzeylerinde 2 kat kadar artış saptanmış, çocuk gastroenteroloji kliniğinde değerlendirilmişti. İzlemede tetkik sürecine devam etmemiş ve 3 yaşına kadar herhangi bir klinik takibine başvurmamıştı.

3 yaşında çocuk metabolizma kliniğimize bağımsız yürümesinin olmaması, kazanılmış gelişim basamaklarında kayıp ve konuşma geriliği şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 9 persentil (-1,35 SDS), boy 17 persentil (-0,97SDS), baş çevresi 13 persentil (-1,13SDS), inspeksiyonda burun kökü basık, hiperleto-rizm, badem göz ve mandibula ortasında dimple mevcuttu. Solunum ve kardiyovasküler sistem muayeneleri doğaldı. Abdomen muayenesinde karaciğer ve dalak palpe edilememişti ancak traube açıktı. Nörolojik muayenesinde hipotonisitesi vardı ve derin tendon refleksleri bilateral alt ve üst ekstremitelerde hipoaktifti. Patolojik refleks eşlik etmiyordu. Tremoru ve hareket bozukluğu vardı. Desteksiz oturabiliyordu ancak bağımsız yürümesi yoktu.

Tam kan sayımı, birinci basamak metabolik tetkikleri normal saptanmıştı. Biyokimyasal tetkiklerinde ALT 51 (u/L), AST 29 (u/L) saptanırken diğer biyokimyasal

testleri normaldi. Çok uzun zincirli yağ asiti analizinde Dokosanoik asit (C22) 28.2 umol/L (0-119), Heksakosanoik asit (C26) 1.71 umol/L (0 - 1.32), Tetrakosanoik asit (C24) 33.2 umol/L (0 - 84), Fitinik Asit, Serum 23.4 umol/L (0 - 5.7), Pristanik Asit, Serum 4.22 umol/L (0 - 0.84) saptandı.

Abdomen ultrasonografisinde karaciğer kraniokaudal uzunluğu 97 mm olup minimal artmış, bilateral böbreklerde pramislere ekojenite artışları izlenmiş ve erken evre medüller nefrokalsinozis açısından klinik ve laboratuvar korelasyonu önerilmişti. Ekokardiyografik incelemesi normaldi, göz muayenesinde patolojik bulgu saptanmamıştı, kulak burun boğaz muayenesinde tonsiller hipertrofi ve iletim tipi işitme kaybı vardı.

Genetik analizinde *PEX12* geninde c.959C>T (Homozigot) Muhtemel Patojenik varyant saptandı ve hasta Çocukluk Çağı Başlangıçlı Zellweger Spektrum Bozukluğu tanısı aldı.

OLGU 2

Aralarında akrabalık olan ebeveynlerin yedinci çocuğu olarak, 39. gestasyonel haftada mükerrer sezeryan ile 3.260 gram doğan erkek olgunun prenatal natal ve postnatal öyküsünde özellik bulunmuyordu. Bir erkek kardeşi yaşamının on beşinci gününde herhangi bir tanı alamadan kaybedilmişti.

Solumun sıkıntısı, beslenememe, hipoglisemi ile 1 aylıkken hastane başvurusu olan olgu izlemde 3 aylıkken epilepsi tanısı almıştı. Beşinci ayında hipotonisite ve dismorfizmi olması üzerine tarafımıza konsülte edildi.

Fizik muayenede vücut ağırlığı <3 persentil (-3,2 SDS), boy <3 persentil (-2,7 SDS), baş çevresi 13 persentil (-1,13SDS), inspeksiyonda dismorfik yüz görünümü (uzun filtrum, geniş uzun alın, geniş burun kökü) vardı. Ön fontanel 10x10 cm açık, solunum sistemi muayenesi doğal, kardiyovasküler sistem muayenesinde taşikardik, tüm odaklarda 2-3/6 pansistolik üfürümü mevcuttu. Abdomen muayenesinde hepatosplenomegali saptanmadı. Nörolojik muayenesinde santral hipotonisitesi vardı ve derin tendon refleksleri hipoaktifti. Patolojik refleks eşlik etmiyordu.

Tam kan sayımı, birinci basamak metabolik tetkikleri normal saptanmıştı. Biyokimyasal tetkiklerinde ALT 119 (u/L), AST 371 (u/L) saptanırken diğer biyokimyasal testleri normaldi. Çok uzun zincirli yağ asiti analizinde Dokosanoik asit (C22) 33.6 umol/L (0-119), Heksakosanoik asit (C26) 6.87 umol/L (0 - 1.32), Tetrakosanoik asit (C24) 42.7 umol/L (0 - 84), Fitinik Asit, Serum 9.83

umol/L (0 - 5.7), Pristanik Asit, Serum 0.82 umol/L (0 - 0.84) saptandı.

Abdomen ultrasonografisinde karaciğer (64 mm) ve dalak (53 mm) boyutları normal sınırlarda parankim ekosu normaldi, sol böbrek pelvikaliksiyel sistemi hafif belirgin pelvis ön arka çapı 2,5 mm ölçülmüştü.

Ekokardiyografik incelemede atrial septal defekt mevcuttu. Göz muayenesinde patolojik bulgu saptanmamıştı ancak yenidoğan döneminde işitme taramasını geçememişti.

Hastanın moleküler analizinde *PEX1* geninde c.782_783delAA (Homozigot) varyant saptandı ve Neonatal Infantil Başlangıçlı Zellweger Spektrum Bozukluğu tanısı aldı.

TARTIŞMA

Zellweger Spektrum Bozukluğu olgularında geniş alın, yukarı yerleşimli palpebral fissürler, hipoplastik supraorbital çıkıntılar ve epikantus gibi kraniyofasiyal anomaliler sıklıkla eşlik edebilir. Katarakt, glokom, pigmenter retinopati, optik sinir displazisi gibi oküler bulgular görülebilir. Beyinde nöronal migrasyon anomalileri ve beyaz cevher değişikliklerine neden olabilir. Hipotoni, nöbet, renal kistler, kondrodisplazi punktata gibi bulgular görülebilir.^{1,2} Farklı düzeylerde görülen karaciğer fonksiyon bozukluğu, gelişim basamaklarında gecikme, nörolojik bulgular, adrenokortikal yetmezlik işitme ve görme bozukluğu gibi bulgular hastalığın fenotipini şekillendirmektedir.¹ Prognoz, etkilenen organ sistemlerine ve serebral demiyelinizasyonun varlığına bağlıdır. Hastalık şiddeti sıklıkla semptomların başlangıç yaşı ile ilişkilendirilir.^{1,2}

Zellweger Spektrum Bozukluğu olgularında en sık *PEX1* geninde patojenik varyantlar tanımlanırken, *PEX12* genindeki mutasyonlar üçüncü sıradadır.⁵ Literatürde *PEX12* geninde en sık görülen c.959C>T varyantının hastalık ile ilişkilendirildiği ve bu varyantın en sık Türk olgularda saptandığı bildirilmiştir.⁵ Olgu 1 de detayları paylaşılmış olan Türk hastamız *PEX12* geninde c.959C>T homozigot varyanta sahipti. Gootjes ve ark. 2003 yılında *PEX12* geninde mutasyona sahip 5 olguyu incelemiş, olgunun Zellweger sendromu veya neonatal adrenolökodistrofi ve bir olgunun hafif infantil Refsum hastalığı benzeri fenotipe sahip olduğunu bildirmişlerdir.⁴ Hastaların biyokimyasal bulguları ile klinik fenotipleri arasında ilişki olduğunu, rezidüel protein fonksiyonunun hastalık şiddetini belirlemede rolü olduğunu vurgulamışlardır.⁶ 2007 yılında infantil kolestaz, hipotoni ve motor gelişim

basamaklarında gecikme gibi nispeten hafif fenotipe sahip bir olguda *PEX12* geninde c.102A>T homozigot varyant saptanmış ve *PEX12* geninin yalnızca ağır, neonatal letal fenotiplerle ilişkili olmadığına dikkat çekilmiştir.⁷

Bose ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladıkları meta-analizde hipotoni, gelişimsel gecikme, işitme/görme kaybı, karaciğer/böbrek tutulumu gibi bulguların, hastalığın şiddet kategorileri (şiddetli/intermediate/hafif) arasında farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir.³ Bizim ilk olgumuzda kazanılmış motor gelişim basamaklarında kayıp (yürümede gerileme), konuşma geriliği, hipotoni, hareket bozukluğu bulguları saptanmıştı ancak solunum-kardiyo-vasküler sistemde patoloji saptanmamıştı. Karaciğer ve böbrekte fonksiyon kaybına neden olmayan hafif tutulum bulunuyordu. Tüm bu bulgular ve semptomların başlangıç yaşı değerlendirildiğinde olgu 1'in çocukluk çağı başlangıçlı orta fenotipe ZSB tanısını güçlendirmişti.

Zellweger Spektrum Bozukluğu olgularının %60'ı *PEX1* genindeki patojenik varyantlar sonucunda görülmektedir.^{5,8} Literatürde *PEX1* geninde c.782_783del varyantını taşıyan hastaların büyük bölümünde ağır erken başlangıçlı fenotip kliniği ile uyumlu bulgular gösteren erken başlangıçlı nöbetler, hipotonisite ve çoklu sistem tutulumu bildirilmiştir. Çin de doğumdan hemen sonra asfiksi, hipotonisite, beslenme güçlüğü, dismorfik yüz bulguları ve hızlı klinik kötüleşme ile kısa sürede kaybedilen yenidoğan olguda *PEX1* geninde bileşik c.2050C>T

heterozigot ve c.782_783del heterozigot varyantlar saptanmıştır.⁹ Bizim 2 numaralı olgumuzdaki akraba evliliği öyküsü *PEX1* geninde c.782_783del varyantının homozigot saptanmasına neden olmuştur. Bu mutasyonun neonatal-infantil başlangıçlı ağır Zellweger fenotipi ile güçlü ilişkisini desteklemektedir.

Maria Rosaria Barillari ve arkadaşları 2020 yılında izole sensorionöral işitme kaybı ve retinitis pigmentosa ile tetkik edilen 9 yaş kız olguda ön planda Usher sendromu açısından araştırılırken hastada *PEX1* geninde c.274G>C heterozigot, c.2140_2145dup heterozigot varyant saptanmışlardır.¹⁰ Moleküler analiz sonucunda hastanın detaylı sistemik incelemesinde tırnak ve diş anomalileri hafif bilişsel bozukluk, öğrenme güçlüğü ve beslenme yetersizliği olduğu saptanmıştır. *PEX1* geni taşıyan hafif klinik fenotipteki olguların diğer sendromlar ile karışabileceği, bu olguların mutlaka ZSB açısından da değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.¹⁰

Neonatal hipotonisite, nöbet, dismorfik bulgular ve çoklu organ-sistem tutulumu olan bebekler ve açıklanamayan çoklu sistem tutulumu olan büyük çocuklar incelenirken ZSB'nun geniş klinik fenotipe sahip olduğu, farklı yaşlarda tanı alabileceği akılda tutulmalıdır.

Bu olgularda birinci basamak metabolik testler normal saptansa da peroksizomal hastalıkların hatırlanması, erken dönemde biyokimyasal/moleküler inceleme yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

- Enns GM, Ammous Z, Himes RW, Nogueira J, Palle S, Sullivan M, et al. Diagnostic challenges and disease management in patients with a mild Zellweger spectrum disorder phenotype. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021 Nov 1;134(3):217–22.
- Klouwer FCC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJA, Engelen M, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Dec 1;10:151.
- Bose M, Yergeau C, D'Souza Y, Cuthbertson DD, Lopez MJ, Smolen AK, et al. Characterization of Severity in Zellweger Spectrum Disorder by Clinical Findings: A Scoping Review, Meta-Analysis and Medical Chart Review. *Cells*. 2022 June 10;11(12):1891.
- Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. 2016 Mar;117(3):313–21.
- Waterham HR, Ebberink MS. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2012 Sept 1;1822(9):1430–41.
- Gootjes J, Schmohl F, Waterham HR, Wanders RJA. Novel mutations in the *PEX12* gene of patients with a peroxisome biogenesis disorder. *Eur J Hum Genet*. 2004 Feb;12(2):115–20.
- Zeharia A, Ebberink MS, Wanders RJA, Waterham HR, Gutman A, Nisensorn A, et al. A novel *PEX12* mutation identified as the cause of a peroxisomal biogenesis disorder with mild clinical phenotype, mild biochemical abnormalities in fibroblasts and a mosaic catalase immunofluorescence pattern, even at 40 degrees C. *J Hum Genet*. 2007;52(7):599–606.
- Crane DI, Maxwell MA, Paton BC. *PEX1* mutations in the Zellweger spectrum of the peroxisome biogenesis disorders. *Human Mutation*. 2005;26(3):167–75.
- Lu P, Ma L, Sun J, Gong X, Cai C. A Chinese newborn with Zellweger syndrome and compound heterozygous mutations novel in the *PEX1* gene: a case report and literature review. *Translational Pediatrics*. 2021 Feb;10(2):44653–44453.
- Barillari MR, Karali M, Di Iorio V, Contaldo M, Piccolo V, Esposito M, et al. Mild form of Zellweger Spectrum Disorders (ZSD) due to variants in *PEX1*: Detailed clinical investigation in a 9-years-old female. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 June 20;24:100615.

PEX6 Mutasyonuna Bağlı İnfantil Zellweger Spektrum Bozukluğu: Epifiz Mikrokalzifikasyonları ile Ortaya Çıkan Nadir Bir Olgu

Infantile Zellweger Spectrum Disorder Due to PEX6 Mutation: A Rare Case Presenting with Pineal Microcalcifications

 Ayşen KOÇYİĞİT¹,  Kısmet ÇIKI¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Ayşen KOÇYİĞİT¹; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara, Türkiye; aysnkcy@gmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Koçyiğit A, Çıki K. HA. PEX6 Mutasyonuna Bağlı İnfantil Zellweger Spektrum Bozukluğu: Epifiz Mikrokalzifikasyonları ile Ortaya Çıkan Nadir Bir Olgu. Ünal Uzun Ö, editör. (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi-CMAK 2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.96-99

ÖZET Zellweger spektrum bozuklukları (ZSB), peroksizomların oluşumunu etkileyen genetik değişiklikler sonucunda farklı düzeylerde klinik belirtilerle ortaya çıkar; bu grubun en ağır tablosu klasik Zellweger sendromudur. Neonatal dönemde hipotoni, nöbet ve dismorfik bulgularla ortaya çıkar. Bu çalışmada, PEX6 mutasyonuna bağlı infantil ZSB tanısı alan bir olgu sunulmuştur. İki buçuk aylık erkek hasta, hipotoni, nöbet ve dismorfik görünüm nedeniyle değerlendirildi. Fizik muayenede mikrosefali, trigonosefali, yarık damak, retrognati ve bilateral katarakt saptandı. Radyolojik incelemede diz epifizlerinde mikrokalsifikasyonlar izlendi. Biyokimyasal analizde çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA) ile pristanik ve fitanik asit düzeyleri yüksek bulundu. Genetik incelemede PEX6 geninde c.888C>A (p.Tyr296*) homozigot patojenik varyant saptandı. Epifiz mikrokalsifikasyonları literatürde nadiren rapor edilmiş olup, neonatal dönemde peroksizomal bozuklukların tanısında yol gösterici olabilir. Bu bulgunun dismorfik ve nörolojik semptomlarla birlikte değerlendirilmesi erken tanı ve genetik danışmanlık açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Zellweger spektrum bozukluğu; PEX6

ABSTRACT Zellweger spectrum disorders (ZSD) encompass the clinical manifestations of genetic defects in peroxisome biogenesis with varying severity; the most severe form of this spectrum is represented by classic Zellweger syndrome. They typically present in the neonatal period with hypotonia, seizures, and dysmorphic features. We present a case of infantile ZSD due to a PEX6 mutation. A 2.5-month-old male infant was evaluated for hypotonia, seizures, and dysmorphic appearance. Physical examination revealed microcephaly, trigonocephaly, cleft palate, retrognathia, and bilateral cataracts. Radiological imaging demonstrated epiphyseal microcalcifications in the knees. Biochemical analyses showed elevated very-long-chain fatty acids (VLCFA) as well as pristanic and phytanic acids. Genetic testing identified a homozygous pathogenic variant, c.888C>A (p.Tyr296*), in the PEX6 gene. Epiphyseal microcalcifications have rarely been reported in the literature and may provide an important diagnostic clue for peroxisomal disorders during the neonatal period. Their presence alongside neurological

Keywords: Zellweger spectrum disorder; PEX6

GİRİŞ

Kalıtsal peroksizomal bozukluklar, peroksizom biyogenezinde görev alan proteinlerdeki mutasyonlar ve tekil peroksizomal enzim eksiklikleri olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Peroksizom biyogenezindeki genetik defektler, yaşamın ilk günlerinden itibaren hipotoni, nöbet eğilimi, karaciğer fonksiyon bozuklukları, böbrek anomalileri ve belirgin dismorfik yüz görünümüyle kendini gösterebilir.^{1,2} Peroksizomlar; uzun zincirli yağ asitlerinin yıkımı, safra asidi biyosentezi ve plazmalojen üretimi gibi birçok temel metabolik sürecin gerçekleşmesinde görev alır. Bu organelin işlev kaybı ise farklı organ sistemlerini

etkileyen yaygın bir klinik tabloya yol açar.^{3,4} Zellweger spektrumundaki olgular, yaşamın ilk günlerinde ağır seyreden neonatal tiplerden, daha geç ortaya çıkan ve daha hafif belirtilerle seyreden infantil formlara kadar geniş bir klinik çeşitlilik gösterebilir.^{5,6} Tanı genellikle neonatal dönemde konulsa da, bazı hafif fenotipler geç çocuklukta veya erişkin dönemde tanınabilmektedir. Erken tanı, yalnızca prognozun belirlenmesi açısından değil, aynı zamanda aileye genetik danışmanlık verilmesi ve prenatal tanı seçeneklerinin değerlendirilmesi bakımından da kritik öneme sahiptir.^{2,7} Özellikle karakteristik dismorfik bulguların yanı sıra özgün radyolojik ipuçlarının varlığı tanısal süreci hızlandırabilir.

OLGU

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 3.300 gram doğduğu, solunum sıkıntısı, hipotoni ve nöbet nedeniyle 60 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlendiği öğrenildi. Yutma disfonksiyonu nedeniyle nazogastrik sonda ile beslenen hastada zamanla belirginleşen hipotonik tablo, nöbetler ve dikkat çeken dismorfik yüz bulguları nedeniyle ön planda kalıtsal metabolik hastalıklar düşünüldü.

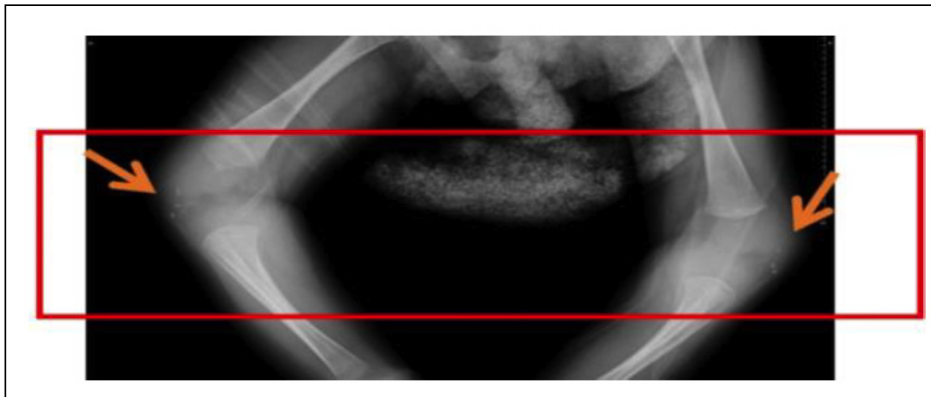
Fizik muayenesinde mikrosefali, trigonosefali, burun kökü basıklığı, hipertelorizm, düşük kulak, düşük saç çizgisi, yarı damak, retrognati mevcuttu (Resim 1). Alt ekstremitelerde bilateral dizlerde ekstansiyon kısıtlılığı ve sağ elde simian çizgisi vardı. Hipotonikti ve derin tendon refleksleri hipoaktifti. 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 dikkat çeken bir bulgu olarak epifiz bölgesinde bilateral mikrokalsifikasyonlar gözlemlendi (Resim 2). Bu bulgu, fetal varfarin embriyopatisi, trizomi 18 veya intrauterin enfeksiyonlar gibi durumlarla ilişkilendirilse de olguda bu etiyojileri destekleyecek başka bir bulguya rastlanmadı.

Yapılan metabolik incelemelerde tandem kütle spektrometresi, amino asit profili, laktat, pirtüvik asit, amonyak ve homosistein düzeyleri referans sınırlar içinde bulunurken; peroksizomal panelde pristanik ve fitanik asit düzeyinde belirgin artış dikkat çekti. VLCFA'da C26:0/C22:0 oranı hafif yüksek, C24:0/C22:0 oranı belirgin yüksekti. Bu biyokimyasal profil, peroksizomal biyogenez bozukluğunu desteklemekteydi. Genetik analiz sonucunda, PEX6



Resim 1. Mikrosefali, trigonosefali, burun kökü basıklığı, hipertelorizm, düşük kulak, düşük saç çizgisi, yarı damak, retrognati.



Resim 2. Epifiz bölgesinde bilateral mikrokalsifikasyonlar.

geninde c.888C>A (p.Tyr296*) homozigot patojenik varyant tespit edildi. Bu bulgular doğrultusunda infantil Zellweger spektrum bozukluğu tanısı konuldu. Aileye detaylı genetik danışmanlık verildi ve hastanın yaşam beklentisinin sınırlı olabileceği, takip sürecinde palyatif yaklaşım gerekliliği vurgulandı.

TARTIŞMA

ZSB, peroksizom oluşumundaki genetik bozuklukların farklı fenotiplerle yansıdığı geniş bir klinik spektrumu temsil eder.^{2,5} Zellweger spektrumu, peroksizomların biyogenezindeki bozukluklardan kaynaklanan ve farklı şiddette seyreden klinik tablolardan oluşur. Bu spektrumun uç noktalarında ağır Zellweger sendromu, neonatal

adrenolökodistrofi ve infantil Refsum hastalığı yer almaktadır.^{3,6} Sunulan olguda neonatal dönemde hipotoni, nöbetler, dismorfik bulgular, göz anomalileri ve özellikle epifiz mikrokalsifikasyonları tanıyı desteklemiştir.

ZSB olgularında tanıya ulaşmada biyokimyasal göstergeler önemli ipuçları sağlar. Özellikle VLCFA ile fitanik ve pristanik asit düzeylerinde görülen yükselme, peroksizomal fonksiyonlardaki aksamanın tipik bir yansımasıdır.^{2,4} Bizim olgumuzda da bu parametreler anlamlı şekilde yüksek saptanmış ve tanısal süreci güçlendirmiştir. Ancak klinik pratikte VLCFA yüksekliği tek başına spesifik olmayıp, diğer peroksizomal bozukluklarla da örtüşebilir. Bu nedenle genetik analiz, kesin tanının konulabilmesi için gereklidir.^{2,5}

ZSB hastalarında en sık etkilenen genlerden biri PEX6'dır. AAA-ATPaz ailesinde yer alan bu gen, PEX1 ile birlikte çalışarak peroksizomal matriks proteinlerinin organel içine taşınmasında görev alır. Bu proteinin işlev kaybı, çok sayıda peroksizomal enzimin taşınamaması ve buna bağlı yaygın biyokimyasal defektlerle sonuçlanır.^{8,9} Literatürde, Zellweger spektrum bozukluğu vakalarının yaklaşık %10'unun PEX6 genindeki patojenik değişikliklerle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Klinik açıdan bu mutasyonlar, PEX1 gen defektleriyle benzer derecede ağır fenotiplerle ilişkilendirilebilmektedir ve PEX6 mu-

tasyonlarının özellikle ağır neonatal fenotiplerle ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.^{7,8} Bizim olgumuzda saptanan c.888C>A (p.Tyr296*) nonsense mutasyonu da proteinde erken durmaya neden olarak fenotipin şiddetini açıklamaktadır.^{7,9} Yine yapılan başka bir çalışmada PEX6 mutasyonlu bireylerde sıklıkla erken başlangıçlı hipotonik nöbetlerle birlikte göz bulgularının ön planda olduğu belirtilmiştir.¹⁰ Bizim olgumuzda da hipotonik nöbetler, bilateral subkapsüler katarakt gibi tipik göz bulguları mevcuttu.

Radyolojik bulgular, özellikle neonatal dönemde tanıya katkı sağlayabilecek önemli ipuçları içermektedir. Sunulan vakada epifiz mikrokalsifikasyonları dikkati çekmiş olup, literatürde nadiren rapor edilmiştir. Epifiz bölgesinde kalsifikasyon saptanması tek başına özgül bir bulgu değildir; ancak diğer klinik ve biyokimyasal verilerle birlikte değerlendirildiğinde peroksizomal hastalıkların tanısında yol gösterici olabilir. Bununla birlikte, fetal varfarin embriyopatisi, fetal alkol sendromu, tiroid hormon direnci ya da trizomi 18 gibi bazı kromozomal anomalilerde de benzer radyolojik görüntüler saptanabileceği için ayırıcı tanıda dikkatli değerlendirme gerekir.¹¹ Dolayısıyla bu radyolojik bulgunun klinik ve biyokimyasal verilerle birlikte değerlendirilmesi tanı sürecinde kritik öneme sahiptir.

SONUÇ

Zellweger spektrum bozuklukları, nadir görülmesine rağmen neonatal dönemde ayırıcı tanıya mutlaka dahil edilmeli ve radyolojik bulgular özenle analiz edilmelidir. Bizim vakamızda, epifiz mikrokalsifikasyonlarıyla birlikte mevcut olan nörolojik ve dismorfik bulgular, tanı sürecinde yol gösterici olmuştur. Bu radyolojik özellik, özellikle genetik analiz ile doğrulanan PEX6 mutasyonlarıyla birlikte, erken tanıda önemli bir ipucu sağlayabilir.¹¹ Erken tanı ile birlikte semptomatik destek tedavilerinin başlanması, yaşam süresini ve yaşam kalitesini bir miktar iyileştirebilmekte; ayrıca aile planlamasında prenatal ve preimplantasyon genetik tanı seçeneklerinin değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB. Peroxisome biogenesis disorders, Zellweger syndrome spectrum. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Univ of Washington; 1993–2024.
2. Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. 2016;117(3):313-21.
3. Waterham HR, Ebberink MS. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta*.

- 2012;1822(9):1430-41.
4. Wanders RJ, Waterham HR. Peroxisomal disorders: The single peroxisomal enzyme deficiencies. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1763(12):1707-20
 5. Ebberink MS, Mooijer PA, Gootjes J, et al. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder. *Hum Mutat*. 2011;32(1):59-69.
 6. Klouwer FCC, Berendse K, Ferdinandusse S, et al. Zellweger spectrum disorders: Clinical overview and management approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:151.
 7. Tamura S, Matsumoto N, Imamura A, Shimozaawa N, Suzuki Y, Kondo N, et al. Phenotype-genotype relationships in peroxisome biogenesis disorders of PEX1-defective complementation group 1 are defined by Pex1p-Pex6p interaction. *Biochem J*. 2001;357(Pt 2):417-26.
 8. Walter C, Gootjes J, Mooijer PA, Portsteffen H, Klein C, Waterham HR, et al. Disorders of peroxisome biogenesis due to mutations in PEX1: phenotypes and PEX1 protein levels. *Am J Hum Genet*. 2001;69(1):35-48. Doi:10.1086/321265.
 9. Yu HL, Shen Y, Sun YM, Zhang Y. Two novel mutations of PEX6 in one Chinese Zellweger spectrum disorder and their clinical characteristics. *Ann Transl Med*. 2019;7(16):368.
 10. Ebberink MS, Koster J, Visser G, et al. A novel defect of peroxisome division due to a homozygous non-sense mutation in the PEX11 gene. *J Med Genet*. 2012;49(5):307-13.
 11. Poll-The BT, Gärtner J. Clinical diagnosis, biochemical findings and MRI spectrum of peroxisomal disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(9):1421-9

Yenidoğan Döneminde Bulgularla Gelen PEX1 Gen Defektine Bağlı Zellweger Spektrum Bozukluğu

Zellweger Spectrum Disorder Associated with PEX1 Gene Mutation Presenting in the Neonatal Period

¹ Bahar KULU¹, ² Emine Didem DEMİRDÖKEN², ³ Nur ARSLAN²

¹SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, İzmir, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Bahar KULU; SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, İzmir, Türkiye; bahar.kulu@hotmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Kulu B, Demirdöken ED, Arslan N. Yenidoğan Döneminde Bulgularla Gelen PEX1 Gen Defektine Bağlı Zellweger Spektrum Bozukluğu. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksisomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.100-103

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

Olgu: 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, batın 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; peroksisomal biyogenez bozukluğu tanısı 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.

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

Anahtar kelimeler: PEX geni; Peroksisomal biyogenez bozukluğu; Dismorfi

ABSTRACT Peroxisomal biogenesis disorders (PBDs) are a rare group of autosomal recessive disorders caused by pathogenic variants in one of more than thirteen PEX genes.

Case: A male infant born at term via G1P1Y1 to a 25-year-old mother, weighing 2555 g, was admitted on day 26 due to seizures. He had previously been admitted to the neonatal intensive care unit on postnatal day 1 for respiratory distress. Upon admission, his weight was 3300 g (10th percentile), length 56 cm (25th percentile), and head circumference 34.5 cm (75th percentile). The anterior fontanel measured 3x4 cm. Physical examination revealed severe hypotonia, depressed nasal bridge, epicanthus, palpebral fissure abnormalities, hypertelorism, broad and prominent forehead, low-set ears, and retro/micrognathia. The liver was palpable 2 cm below the costal margin. A pes equinovarus deformity was noted in the right lower extremity. Laboratory findings showed elevated liver enzymes (ALT: 53 U/L, AST: 107 U/L). Very long-chain fatty acid analysis revealed elevated levels: C26:0 at 16.24 µmol/L (reference: 0–1.13), C24:0/C22:0 ratio of 2.97 (reference: 0–1.39), and C26:0/C22:0 ratio of 1.28 (reference: 0–0.023). Other biochemical and metabolic parameters were within normal limits. Cranial MRI showed bilateral frontoparietal cortical dysplasia, polymicrogyria, corpus callosum dysplasia, colpocephaly, and lateral ventriculomegaly. Systemic evaluations revealed bilateral cataracts in the eyes, tricuspid valve insufficiency on echocardiography, and multiple millimetric cortical anechoic cysts in both kidneys on abdominal ultrasound. Whole exome sequencing (WES) identified a homozygous c.1810G>A (p.Gly604Arg, class 2) variant in exon 11 of the PEX1 gene, confirming the diagnosis of a peroxisomal biogenesis disorder. The patient received triple antiepileptic therapy for refractory seizures and was fed via tube with enteral nutrition. Over time, liver enzymes, ammonia, and coagulation parameters progressively worsened. The patient died due to status epilepticus during follow-up in the intensive care unit at seven months of age.

Conclusion: PBD should be considered and further investigated in patients presenting with dysmorphic facial features, hypotonia, impaired liver function tests, and feeding difficulties.

Keywords: PEX gene; Peroxisomal biogenesis disorder; Dismorphism

GİRİŞ

Zellweger Spektrum Bozukluğu (ZSB), diğer adıyla serebrohepatorenal sendrom, hücrelerde fonksiyonel peroksizomların yokluğu veya azalmasıyla karakterize, nadir görülen kalıtsal bir hastalık grubudur. Peroksizomlar, başlıca lipid metabolizmasında görev alırlar ve plazmalojenler olarak bilinen fosfolipitlerin sentezinde ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA) beta oksidasyonunda rol oynarlar. Ayrıca, fitanik asidin oksidasyonu, mevalonattan safra asitlerinin sentezi, lizin ve glikoksilatın katabolizması gibi birçok metabolik sürecin düzenlenmesinde de görev alırlar.¹

Zellweger spektrum bozukluklarının görülme sıklığı yaklaşık 1/50.000-100.000 canlı doğum olarak değişmektedir.² Olguların yaklaşık %60'ından PEX1 gen mutasyonları sorumludur ve genellikle otozomal resesif yolla kalıtılır.³ ZSB, klinik şiddet düzeyine göre farklı formlarda kendini gösterir. Şiddetli ZSB formu, geçmişte Zellweger sendromu olarak adlandırılmıştır. Orta ve hafif şiddette seyreden formlar ise, daha önce neonatal adrenolökodistrofi, infantil Refsum hastalığı veya Heimler sendromu olarak da tanımlanmıştır.⁴

Klinik bulgular, yenidoğanlarda hipotoni, beslenme güçlüğü, karakteristik yüz görünümü, nöbet, beyin malformasyonları, karaciğer ve böbrek tutulumları ile seyreder. Daha büyük çocuklarda ise gelişimsel gecikme, büyüme geriliği, işitme ve görme kaybı, karaciğer ve adrenal disfonksiyon, lökodistrofi, periferik nöropati ve ataksi gibi bulgular ön plana çıkar. Klinik seyir, spektrumun şiddetine göre değişkenlik gösterebilir.⁵ Biyokimyasal olarak, serumda çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA), fitanik asit, pristanik asit, safra asitleri ile pikekolik asit düzeylerinde artış, eritrositlerde plazmalojen düzeylerinde ise azalma saptanabilir.⁶ ZSB tanısı, klinik ve biyokimyasal olarak hastalıktan şüphelenilen bireyde, bilinen 13 PEX geninden birinde biallelik patojenik varyantların gösterilmesiyle doğrulanır.⁷ Günümüzde hastalığın küratif tedavisi bulunmamaktadır, destekleyici veya palyatif niteliktedir.²

Bu yazıda, yenidoğan döneminde hipotoni nedeniyle tetkik edilen ve PEX1 gen defektine bağlı Zellweger Sendromu tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

OLGU

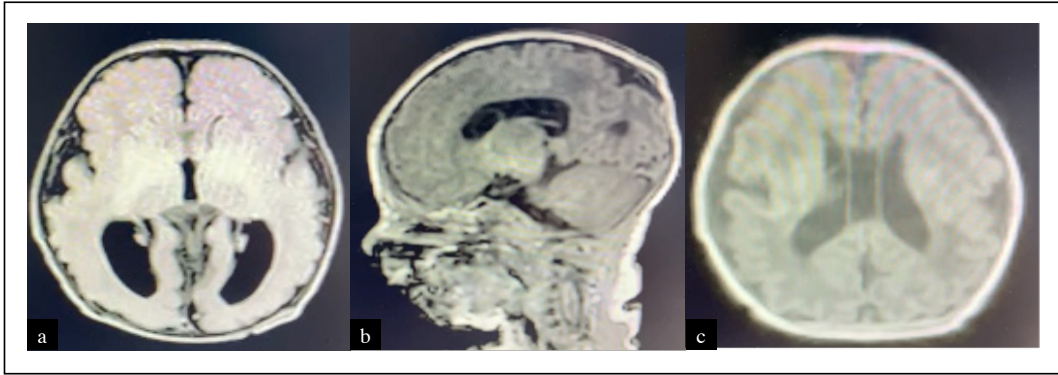
Doğumdan itibaren hipotonik olan iki aylık erkek bebek, kalıtsal metabolik hastalık ön tanısı ile polikliniğine mize yönlendirildi. Özgeçmişinde 37. gestasyonel haftada

2.550 gr olarak C/S ile doğduğu, prenatal dönemde hidrosefalisinin saptandığı, postnatal on beşinci günde nöbet geçirdiği ve işitme testinden geçemediği öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık mevcuttu. Yenidoğan döneminde başlayan beslenme sorunları, nöbet ve solunum problemleri nedeniyle yoğun bakımda takip edilmişti.

Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı 3.2 kg (−2.66 SDS), boyu 54 cm (−2.16 SDS) ve baş çevresi 36.5 cm (−2 SDS) olarak ölçüldü, ön fontanel (3×4 cm) genişti. Hasta ağır hipotonikti, derin tendon refleksleri ve yenidoğan refleksleri belirgin şekilde zayıftı, dismorfik bulgular arasında geniş alın, düşük yerleşimli kulaklar, retromikrognati, hipertelorizm, epikantus ve simian çizgi izlendi. Batın muayenesinde karaciğer 2 cm ele geliyordu, kardiyak 2/6 sistolik üfürüm alındı. Sol testis palpe edilemedi, proksimal ekstremiteler kısa izlendi ve sağ ayakta kalkaneus deformitesi mevcuttu.

Laboratuvar incelemelerinde AST: 439 U/L, ALT: 136 U/L ve CK: 556 U/L olarak ölçüldü, koagülasyon testleri normaldi. Serumda çok uzun zincirli yağ asitlerinden (VLCFA) C26: 16.24 mmol/L (N: 0–1.13), C24:0/C22:0: 2.97 (N: 0–1.39) ve C26:0/C22:0: 1.28 (N: 0–0.023) olarak saptandı. Fitanik asit ve pristanik asit düzeyleri normal sınırlarda idi. Diğer metabolik test sonuçları ve serum kortizol düzeyi normaldi. TORCH taramasında IgM negatif saptanmıştı. Kranial MR görüntülemesinde, bilateral frontoparietal kortikal displazi ile uyumlu polimikrogiri, orta hatta korpus kallosum displazisi, kolposefali şeklinde lateral ventrikülomegali ve kavum vergi ile uyumlu gelişimsel orta hat kisti izlendi (Resim 1). Batın ultrasonografisinde her iki böbrekte milimetrik boyutlarda çok sayıda kortikal aneik kist tespit edildi.

Olgunun EEG'sinde bilateral frontosantral bölgelerden köken alan keskin dalga deşarjları saptandı. Göz fundus muayenesinde optik disk çevresinde belirgin hiperpigmentasyon izlendi. İşitsel beyin sapı (ABR) testinde bilateral ileri derecede işitme kaybı tespit edildi. Ekokardiyografide 1. derece atriyoventriküler (AV) blok ve triküspit yetmezliği (TY) saptandı. Prader-Willi sendromu açısından delesyon analizi negatif, kromozom analizi 46, XY idi. Klinik bulguların heterojenliği ve sistemik tutulumu dayanarak hastadan tüm ekzom analizi (WES) yapıldı. PEX1 geninde homozigot c.1810G>A (p.Gly604Arg) patojenik missens varyant saptandı. Aynı varyant anne babada heterozigot olarak tespit edildi. Hasta Zellweger Sendromu (şiddetli ZSB) tanısı aldı. Beslenme güçlüğü ve kontrol altına alınamayan nöbetler nedeniyle tekrarlayan hastane yatışı ve yoğun bakım izlemi gereken hasta,



Resim 1. Kranial MR görüntüsünde a) bilateral frontoparietal kortikal displazi (polimikrogiri), b) orta hatta korpus kallosum displazisi, c) kavum vergi (beyin orta hat gelişimsel kisti) ve ventrikülomegali.

9. ayda aspirasyon pnömonisi ve status epileptikus nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Zellweger sendromu (ZS), peroksizomal biyogenez bozuklukları spektrumunun en ağır formunu oluşturan, multisistemik tutulum gösteren nadir bir hastalık olup, yenidoğan döneminde karşılaşılan ağır hipotoninin ayırıcı tanısında yer alır.^{5,8} Bu sendrom, beyin, karaciğer, böbrek, duyu organları ve kas-iskelet sistemi gibi birçok organ sisteminde yapısal ve işlevsel bozukluklara yol açmaktadır.¹

Zellweger spektrum bozukluğu, multisistemik özellikleri nedeniyle bazı konjenital metabolik ve genetik hastalıklarla klinik olarak benzerlik gösterebilir. Bu nedenle ayırıcı tanı sürecinde hem biyokimyasal bulgular hem de genetik analiz büyük önem taşımaktadır. Neonatal adrenolökodistrofi (NALD), ZSB ile benzer şekilde hipotonik yenidoğan, gelişimsel gecikme ve nörolojik bozulma ile seyredebilir ancak NALD’de çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyleri genellikle belirgin şekilde yüksek olmayabilir, aynı zamanda hastalık, ABCD1 mutasyonlarıyla ilişkilidir.⁸ İnfantil Refsum hastalığı, ZSB spektrumunun daha hafif formlarından biridir ve klinik tablo daha geç başlangıçlıdır. Fitanik asit düzeyinin belirgin şekilde yüksek olması, ayırıcı tanıda önemli bir ipucudur.⁹ Mitokondriyal hastalıklar da hipotoni, gelişme geriliği, nöbetler ve multisistemik tutulum açısından benzerlik gösterebilir. Ancak bu hastalıklarda peroksizomal biyobelirteçler (VLCFA, fitanik asit gibi) genellikle normal düzeydedir.¹⁰ Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS), dismorfik yüz bulguları, mikrosefali ve gelişimsel gerilik gibi bulgularla

ZSB’ye benzerlik gösterebilir ancak SLOS’ta 7-dehidrosterol düzeyindeki artış ayırıcı tanıda temel biyobelirteçtir.¹¹ Vakamızda bu değer normal saptanmıştır. Prader-Willi sendromu (PWS), yenidoğan döneminde hipotoni ve beslenme güçlüğü ile seyreder, genetik olarak 15q11-q13 delesyonu veya uniparental disomi ile karakterizedir. Hastamızda yapılan moleküler analiz sonucu PWS dışlanmıştır.¹²

Günümüzde Zellweger spektrum bozuklukları için kür sağlayan bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Mevcut yaklaşım, semptomatik ve destekleyici tedavidir. Pek çok hasta işitme cihazı, koklear implant veya diğer yardımcı cihazlardan fayda görmektedir. Adrenal yetmezlik gelişme riski nedeniyle hastalar rutin olarak izlenmeli ve yetersiz tespit edilen durumlarda uygun hormon replasman tedavisi başlanmalıdır.¹³ Hafif etkilenen olgularda özel eğitim programları önerilmektedir. Kalori alımının yeterli düzeyde sağlanması önemlidir ve çoğu zaman gastrostomi yoluyla beslenme gerekebilir.⁵ Fitanik asit birikimini sınırlamak amacıyla, özellikle inek sütü ve süt ürünlerinden kaçınılan düşük fitanik asitli diyet yapılabilir.¹⁴ Hastamızda böyle bir diyet uygulanmamış, ancak K vitamini ve diğer yağda çözünen vitaminlerle destek sağlanmıştır. Hastalarda safra asidi metabolizmasını desteklemek amacıyla kolik asit (100 mg/gün) kullanımı önerilmektedir.¹⁵ Ancak daha önce önerilen dokosaheksaenoik asit (DHA) desteğinin faydası, randomize çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada doğrulanmamıştır.¹⁶ Parker ve arkadaşlarının çalışmasında, DHA takviyesi alan ve almayan gruplar arasında biyokimyasal göstergeler, görsel fonksiyon (elektroretinogram) ve fiziksel büyüme açısından anlamlı bir fark göstermemiş, her iki grupta bazı bireylerde sınırlı düzeyde iyileşmeler gözlenmiştir.¹⁷

Sonuç olarak, PEX1 gen mutasyonuna bağlı Zellweger spektrum bozukluklarında klinik bulgular, kraniyal görüntüleme sonuçları ve gelişimsel prognoz değişkenlik gösterebilir. Özellikle yenidoğan döneminde ağır hipotoni ve dismorfik özelliklerle seyreden klinik tablolarda,

ayırıcı tanıda Zellweger spektrum bozuklukları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın izleminde multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Gelecekte, gen düzeyinde hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının gelişmesi, bu hastalık grubunda umut vadeci olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ronald J. A. Wanders, Marc Engelen, and Frédéric M. Vaz "Peroxisomal disorders, SAUDBREY 2022
2. Klouwer FC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Engelen M, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Dec 1; 10:151.
3. Crane DI, Maxwell MA, Paton BC. PEX1 mutations in the Zellweger spectrum of the peroxisome biogenesis disorders. *Hum Mutat*. 2005 Sep;26(3):167-75.
4. Ratbi I, Falkenberg KD, Sommen M, et al. Heimler Syndrome Is Caused by Hypomorphic Mutations in the Peroxisome-Biogenesis Genes PEX1 and PEX6. *Am J Hum Genet* 2015;97:535-45.
5. Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, Steinberg SJ, Wangler MF, Rush ET, Hacia JG, Bose M. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. 2016 Mar;117(3):313-21.
6. Hubbard WC, Moser AB, Tortorelli S, Liu A, Jones D, Moser H. Combined liquid chromatography-tandem mass spectrometry as an analytical method for high throughput screening for X-linked adrenoleukodystrophy and other peroxisomal disorders: preliminary findings. *Mol Genet Metab*. 2006 Sep-Oct;89(1-2):185-7.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24.
8. Steinberg SJ, Dodt G, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB, Moser HW. Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Dec;1763(12):1733-48.
9. Wanders RJA, Ferdinandusse S. Peroxisomal fatty acid alpha- and beta-oxidation in humans. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):273-280.
10. Parikh S, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med*. 2015;17(9):689-701.
11. Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(5):535-541.
12. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012;14(1):10-26.
13. Ferdinandusse S, et al. Clinical and biochemical spectrum of peroxisomal β -oxidation disorders. *Ann Neurol*. 2006;59(6):923-928
14. Steinberg SJ, Moser AB, Raymond GV. Peroxisome biogenesis disorders. UpToDate. Last accessed July 2024.
15. Berendse K, Klouwer FC, Koot BG, Kemper EM, Ferdinandusse S, Koefat KV et al. Cholic acid therapy in Zellweger spectrum disorders. *J Inher Metab Dis*. 2016 Nov;39(6):859-868.
16. Martínez M, Vázquez E, García-Silva MT, Manzanares J, Bertran JM, Castelló F et al. Therapeutic effects of docosahexaenoic acid ethyl ester in patients with generalized peroxisomal disorders. *Am J Clin Nutr*. 2000 Jan;71(1 Suppl):376S-85S.
17. Paker AM, Sunness JS, Brereton NH, Speedie LJ, Albanna L, Dharmaraj S et al.. Docosahexaenoic acid therapy in peroxisomal diseases: results of a double-blind, randomized trial. *Neurology*. 2010 Aug 31;75(9):826-30.

Novel PEX26 Varyantı ile Zellweger Spektrum Bozukluğu

Novel PEX26 Variant with Zellweger Spectrum Disorder

 **Büşra DEMİRCİ¹**,  **Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ²**

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

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara Türkiye; berrakgurbuz@yahoo.com.tr

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Demirci B, Bilginer Gürbüz B. Novel PEX26 Varyantı ile Zellweger Spektrum Bozukluğu. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.104-107

ÖZET Giriş: 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.

Olgu sunumu: 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.

Sonuç: 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.

Anahtar kelimeler: Zellweger Sendromu; 25-hidroxyvitamin D; raşitizm, karaciğer yetmezliği, peroksizomal biyogenez bozuklukları

ABSTRACT Introduction: Peroxisomes play a role in the oxidation of very long-chain fatty acids (C22:0, C24:0, C26:0) that cannot be oxidized in the mitochondria, the oxidation of di- and trihydroxycholestanic acids, bile acid formation, and pristanic acid oxidation. Peroxisome biogenesis disorders (PBD) constitute a heterogeneous group of diseases with autosomal recessive inheritance, affecting many organs.

Case presentation: A 4-month-old female patient presented to the hospital due to acute viral bronchiolitis. Investigations revealed jaundiced skin color, and liver function tests indicated abnormalities. Additionally, the presence of accompanying dysmorphic features led to a provisional diagnosis of a peroxisomal disorder. Examination of the very long-chain fatty acid profile showed elevated levels of C:26, C:26/C:22, and C:24/C:22. The patient was started on an appropriate diet. Further analysis of all exons confirmed our initial suspicion, revealing a novel homozygous variant in the PEX26 gene (NM_001127649.3) - c.290A>T (p.Asp97Val). The patient was diagnosed with Zellweger spectrum disorder associated with a very rare PEX26 gene variant. Additionally, the patient, who exhibited widening of the wrists, underwent calcium metabolism tests, revealing rickets due to vitamin D deficiency.

Conclusion: We wanted to emphasize the importance of considering peroxisomal disorders in infants with detected liver function abnormalities. Additionally, it should be noted that in our patient, who was diagnosed with a novel homozygous variant in the PEX26 gene, as well as in other peroxisomal disorders diagnosed with different variants, rickets may also be a potential accompanying condition, as rarely mentioned in the literature.

Keywords: Zellweger Syndrome; 25-hydroxyvitamin D; rickets, liver failure, peroxisomal biogenesis disorders

GİRİŞ

Peroksizom, zarla çevrili hem anabolik hem de katabolik işlevleri olan bir organeldir ve kırmızı kan hücreleri dışında tüm insan hücrelerinde bulunur. Peroksizomlar, mitokondrilerde oksitlenemeyen çok uzun zincirli yağ asitlerinin (C22:0, C24:0, C26:0) oksidasyonunda rol

oynar.¹ Peroksizomal hastalıklar genellikle peroksizom biyogenez bozuklukları (PBD) ve tek enzim eksiklikleri olarak ikiye ayrılır. PBD'ler, otozomal resesif kalıtım gösteren ve birçok organı etkileyen heterojen bir hastalık grubunu oluşturur. PBD'lerin yaklaşık %80'i Zellweger sendromu spektrumu içinde yer alır. Bu spektrum içinde Zellweger sendromu, neonatal adrenolökodistrofi ve in-

fantil Refsum hastalığı bulunur.² Bugüne kadar OMIM veritabanında Zellweger sendromunun 27 farklı genetik formu tanımlanmıştır. PBD’de klinik özellikler tipik olarak dismorfik bulguları (kraniofasial dismorfizm, rizomeli, epifizlerde kalsifikasyon noktaları), nörolojik anormallikleri (ensefalopati, epilepsi, hipotonik durum), karaciğer bozukluklarını, göz anomalilerini ve işitme kaybını içerir. Bu bulgular genellikle infant dönemde ortaya çıkar.² PBD, peroksin fonksiyon bozukluklarına yol açan varyantlar nedeniyle ortaya çıkar. Bu hastalığa neden olan 14 PEX geni tanımlanmıştır.³ PBD’ye yol açan en yaygın varyantlar, PEX1 ve PEX6 genlerindedir.⁴ PEX26 geni, peroksizomal matris proteinlerinin taşınmasında görevli peroksin PEX26 adlı peroksizom montaj faktörünü kodlar. PEX26 genindeki varyantlar, Zellweger spektrum bozukluklarına farklı derecelerde yol açar.⁵ Bu olgu sunumunda, dismorfik bulgular nedeniyle peroksizom biyogenez bozukluğundan şüphelenilen ve karaciğer yetmezliği ile başvuran bir infant hasta ele alınacaktır. Hastaya ayrıca D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm tanısı konmuştur. PEX genlerinin genetik analizi, PEX26 geninde daha önce bildirilmemiş bir homozigot varyant ortaya koymuştur.

OLGU SUNUMU

4 aylık kız hasta, akut bronşiolit nedeniyle hastaneye getirildi. Muayenede hasta kötü ve ikterik görünümdeydi. Yapılan incelemelerde karaciğer yetmezliği tespit edildi ve hasta hastaneye yatırıldı. Hastanın anamnezinde, 35 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğini yaşadığı, bunun da ikinci canlı doğumla sonuçlandığı ve gebeliğin 40. haftasında sonlandığı öğrenildi. Bebek 3050 gram (50. persentil) ağırlığında doğmuş ve uzun süren doğum nedeniyle sezaryenle dünyaya gelmişti. Prenatal veya natal komplikasyon bildirilmemişti. Postnatal 4. gününde, indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle bir gün fototerapi uygulanmış ve sonraki takiplerde bilirubin seviyeleri normal bulunmuştu. Ebeveynler arasında akrabalık yoktu; hastanın erkek kardeşi 3 yaşında bilinmeyen bir febril hastalık nedeniyle kaybedilmişti. Ayrıca dedenin ileri yaşta karaciğer hastalığı nedeniyle yaşamını yitirdiği ancak ölüm sebebi- nin bilinmiyordu.

Fizik muayenede hastanın vücut ağırlığı 5800 g (25-50. persentil), boyu 67 cm (90. persentil), baş çevresi 40 cm (10-25. persentil) ve vital bulguları stabildi. Cildi ikterikti. Hasta geniş alınlı, hipertelorizmli ve bilateral düşük set kulaklara sahipti. Ön ve arka fontanel açık ve genişti. Organomegali yoktu. Nörolojik muayenede boyun tutuşu gecikmişti, ancak sosyal gülümseme gözlemleniyordu.

Laboratuvar bulgularında tam kan sayımı normaldi. Karaciğer fonksiyon testlerinde: glukoz 77 mg/dl (normal: 60-99), Albümin 41 g/L (32-48), AST 756 U/L (0-73), ALT 197 U/L (0-41), CK 124 U/L (33-211), ALP 1425 U/L (122-473), GGT 431 U/L (<38), LDH 581 U/L (0-470), Total Bilirubin 4.0 mg/dl (0.3-1.2), Direkt Bilirubin 1.6 mg/dl (0-0.2), INR >9 (0.8-1.2), APTT >120 sn (21-32), Ammonyak 80.5 μ mol/L (11.2-35.4), Total Kolesterol 203 mg/dl (59-231) olarak saptandı. Kan gazı ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Takipte karaciğer fonksiyonunu desteklemek için vitamin K ve taze donmuş plazma desteği verildi. Ursodeoksikolik asit tedavisi ile akut karaciğer yetmezliği hızla düzeldi.

Ekokardiyografide küçük bir sekundum atriyal septal defekt saptandı. Transfontanel ve abdominal ultrasonografiler normal bulundu. Kemik incelemeleri normaldi. Göz muayenesi (ön segment ve fundus) normal raporlandı. İdrar ultrasonografisinde sağ böbreğin orta polünde 3.5 mm çapında taş, sol böbreğin alt polünde 2.5 mm çapında taş gözlemlendi. İdrar sitrat ve oksalat değerleri normaldi; ancak idrarda fosfor ve kalsiyum atılımı yüksekti. Karaciğer fonksiyon bozukluğu etiyolojisi için bakılan viral markerlerde anlamlı pozitiflik yoktu.

Diğer incelemelerde Alfa-1 antitripsin 1,63 g/L (referans: 0,9-2), ferritin 200 μ g/L (referans: 50-200) normal, AFP (Alfa-fetoprotein) 16456 μ g/L (normal: 0-8) olarak saptandı. İmmünoglobulinler ve tiroid fonksiyon testleri normaldi. Serum kalsiyum düşüktü (7,5 mg/dl; referans: 8,5-10,7), serum fosfor düşük (3 mg/dl; referans: 4,6-8). Total (25 OH) Vitamin D seviyesi düşüktü (20 nmol/L; referans: 75-375), serum Parathormon (PTH) yüksek (675 ng/L; referans: 18,4-80,1) ve ALP yüksek (1425 mg/dl; referans: 122-473). Bu bulgular nedeniyle alın ve önkol röntgenleri çekildi; radius ve ulna metafizlerinde genişleme ve hafif çanaklaşma görüldü. Hastaya D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm tanısı kondu. Anamnezde, annenin gebelik sırasında D vitamini takviyesi almadığı ve doğumdan itibaren hastaya vitamin D profilaksisi verilmediği öğrenildi. Tedavi olarak kalsiyum laktat, nötr fosfat ve vitamin D başlandı. Tedavi ile PTH, kalsiyum, fosfor ve vitamin D seviyeleri normale döndü.

Metabolik testlerde hafif laktik asidoz saptandı (laktat 30,10 mg/dl; referans: 4,5-19,8). Genel aminoasit yüksekliliği olan hastanın idrar ve kan aminoasit profilleri takiplerde normaldi. Karnitin-asilkarnitin profili ve idrar şeker kromatografisi normaldi. İdrar organik asit analizinde hafif artmış pürivik asit, 3OH sebakik asit, 4OH fenillaktik asit ve 4OH fenilpirüvik asit atılımı gözlemlendi. Galaktoze-

mi dışlamak için bakılan GALT aktivitesi normaldi. Tip 1 Tirosinemi için serum sukkinil aseton normaldi. Çok uzun zincirli yağ asitleri analizinde, fitanik ve pristanik asit normal, heksakosanoik asit (C26) yükselmiş bulundu ($1.99 \mu\text{mol/L}$; normal: 0.6-1.3), C26/C22 oranı 0.094 (normal: 0.011-0.026) ve C24/C22 oranı 2.107 (normal: 0.689-1.008) idi.

Olası peroksizomal bozukluk şüphesi nedeniyle hasta çok uzun zincirli yağ asitlerinden fakir diyetle alındı. PEX gen paneli, PEX26 geninde (NM_001127649.3) daha önce bildirilmeyen homozigot bir varyant (c.290A>T; p.Asp97Val) ortaya koydu. Bu varyant Exome sekanslamasında (ES) tespit edildikten sonra klinik önemi nedeniyle ebeveynlerden Sanger sekans analizi istendi; anne ve babada heterozigot taşıyıcı bulundu. Hasta için nadir PEX26 geni varyantına bağlı Zellweger spektrum bozukluğu tanısı kondu.

Doğumda yapılan otoakustik emisyon testinde işitme normal olmasına rağmen, tanı sonrası yapılan işitsel beyin sapı yanıt testi ile bilateral sensörinöral işitme kaybı belirlendi. 1 yaş kontrolünde çekilen beyin MRG'de T2A-FLAIR'da bilateral periventriküler derin beyaz maddede hafif hiperintens sinyal değişiklikleri, T2A ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde bilateral anterior talamus, hipotalamus, her iki forniks, her iki serebral pedinkül, mezensefalonun anterior segmenti ve bilateral central tegmental traktus gibi çeşitli bölgelerde hiperintens sinyal değişiklikleri ve difüzyon kısıtlanmaları izlendi.

TARTIŞMA

Peroksizom biyogenez bozuklukları olan Zellweger spektrum bozuklukları, PEX genlerindeki varyantlar nedeniyle peroksizomların normal işlevini bozan otozomal resesif hastalıklardır. Kuzey Amerika'da Zellweger spektrum bozukluklarının görülme sıklığı 50.000'de 1 olarak bildirilmiştir.⁶ Bu hastalık grubunun başlıca nedeni olarak 14 farklı PEX geni tanımlanmıştır. PEX1 geni yaklaşık %70 oranında sorumluyken, geri kalan %26'lık kısımda PEX6 geni en sık olmak üzere, PEX10, PEX12 ve PEX26 genlerindeki varyantlar sorumludur.⁷ PEX26, PEX1-PEX6 komplekslerini peroksizomlara taşır ve bu kompleks, peroksizomların otofajik yıkımı olan peksafajinin düzenlenmesinde görev alır. Zellweger Spektrum Bozuklukları (ZSD), belirgin dismorfik özellikler (epikantal katlantılar, geniş nazal köprü, hipoplastik supraorbital çıkıntılar, geniş ön fontanel, yüksek alın), ağır hipotonisite, büyüme ve gelişme geriliği, belirgin karaciğer fonksiyon

bozukluğu, sensörinöral işitme kaybı ve göz problemleri (katarakt, retinit gibi) ile karakterizedir. İnfant döneminde görülen semptomlar ise karaciğer fonksiyon bozukluğu, uzamış sarılık, hipotonisite ve beslenme problemleri ile ilişkili olabilir.²

Son dönemdeki literatürde, aynı bölgede PEX26 gen varyantı saptanan üç hastanın ilk başvuru bulgularının karaciğer yetmezliği ve kolestaz olduğu bildirilmiştir.⁵ Literatürle uyumlu olarak, sunduğumuz olguda değerlendirmeler 4 aylıkken akut bronşiolit nedeniyle başlatılmış ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile yetmezlik saptanmıştır. İncelemeler sırasında çok uzun zincirli yağ asitlerindeki yükseklik ZSD olasılığını gündeme getirmiştir. Hastada minimal dismorfik bulgular ve santral hipotoni gözlenmiştir. Doğumda tarama amaçlı yapılan işitme testini geçmiş olmasına rağmen, tanı sonrası bir yaşında yapılan işitme testinde bilateral sensörinöral işitme kaybı saptanmıştır. ZSD, beyin MRG'sinde tipik olarak neokortikal displazi (özellikle perisilvian polimikrogiri), yaygın beyaz cevher hacim kaybı, miyelinizasyonda gecikme, bilateral ventrikül dilatasyonu ve germinolizik kistler görülmektedir.⁸ 2012 yılında yapılan bir derlemede, Zellweger sendromu tanısı alan 7 infantın 5'inde kranial MRG'de perisilvian polimikrogiri saptandığı bildirilmiştir.⁹ Hastamızın 1 yaş kontrolünde çekilen beyin MRG'sinde, bilateral periventriküler derin beyaz cevherde, talamusun bilateral anterior segmentlerinde, hipotalamusta, her iki fornikte, her iki serebral pedinkülde, mezensefalonun anterior segmentinde ve bilateral santral tegmental traktusta hiperintensite değişiklikleri gözlenmiştir.

Bu olguda ilk değerlendirme karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle yapılmış, serum kalsiyum ve fosfor düşüklüğü üzerine incelemeler genişletilmiştir. Bulgular arasında düşük serum 25 OH vitamin D düzeyi, yüksek parathormon ve alkalen fosfataz seviyeleri, idrarda artmış kalsiyum ve fosfor atılımı ile el bileği grafisinde radius ve ulna metafizlerinde genişleme saptanmıştır. Sonuç olarak D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm tanısı konmuş ve tedavi başlanmıştır. Literatür incelendiğinde, 2015 yılında sunulan bir olgu bildirisinde PEX14 varyantı varlığında D vitamini eksikliğine eşlik eden raşitizm olgusu rapor edilmiştir.¹⁰ 2015 yılında yapılan bir başka çalışmada, Zellweger sendromu tanısı alan 13 hastanın kemik mineral yoğunlukları incelenmiştir. On üç hastanın dokuzunda düşük kemik mineral yoğunluğu saptanmış ve bunun, peroksizomal enzim disfonksiyonuna bağlı olgun safra asidi sentezindeki bozukluk sonucu gelişen yağda çözünen vitamin malabsorbsiyonundan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Ancak bu hastaların testleri incelendi-

ğinde, hiçbirinde kalsiyum, fosfor, parathormon veya D vitamini eksikliği saptanmamıştır. RUNX2, WNT1 ve PPARG genlerindeki varyantlar olası etkenler olarak değerlendirilmiştir.¹¹ Peroksizomal biyogenez bozukluklarında, karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı D vitamini emilimindeki yetersizlik, özellikle D vitamini desteğinin yetersiz olduğu infant döneminde raşitizme yol açabilir. Ancak, raşitizm bulgularının erken dönemde ortaya çıkması, literatürde PBD ile raşitizm ilişkisinin yalnızca birkaç çalışmada bildirilmiş olması ve 2015 yılında yapılan bir çalışmada kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormon düzeylerinde anormallik saptanmamış olması, farklı genetik varyantların altta yatan neden olabileceğini düşündürmektedir. Raşitizm ile PEX varyantları arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için daha geniş örneklemli kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Dört aylıkken karaciğer fonksiyon bozukluğu ile başvuran, dismorfik özellikler ve santral hipotonisi olan hastanın etiyolojisi araştırılmıştır. Çok uzun zincirli yağ asitlerindeki yükseklik, ileri genetik incelemelere yönlendirmiş ve peroksizomal hastalık ile ilişkili tanı doğrulanmıştır. Aynı zamanda laboratuvar bulguları ve el bileği grafisi ile raşitizm tanısı konulmuş ve tedavi başlanmıştır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan infantlarda peroksizomal hastalıkların da akılda tutulmasının önemi vurgulanmak istenmiştir. Ayrıca, peroksizomal hastalıklarda PEX26 varyantı ile birlikte raşitizm görülmesi, bu hastalıklarda raşitizmin de olası bir tablo olabileceğini ortaya koymaktadır. Raşitizm ile PEX varyantları arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için daha geniş örneklemli kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wanders RJA, Baes M, Ribeiro D, Ferdinandusse S, Waterham HR. THE PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF HUMAN PEROXISOMES. *Physiol Rev.* 2023;103(1):957-1024. doi:10.1152/physrev.00051.2021
2. Klouwer FCC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJA, Engelen M, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: Clinical overview and management approach *Inherited metabolic diseases. Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1). doi:10.1186/s13023-015-0368-9
3. Waterham HR, Ebberink MS. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2012;1822(9):1430-1441. doi:10.1016/j.bbadis.2012.04.006
4. Waterham HR, Ferdinandusse S, Wanders RJA. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* 2016;1863(5):922-933. doi:10.1016/j.bbamcr.2015.11.015
5. Semenova NA, Kurkina M V., Marakhonov A V., Dadali EL, Taran NN, Strokova T V. A novel mutation in the PEX26 gene in a family from Dagestan with members affected by Zellweger spectrum disorder. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;27. doi:10.1016/j.ymgmr.2021.100754
6. Braverman NE, Raymond G V., Rizzo WB, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab.* 2016;117(3):313-321. doi:10.1016/j.ymgme.2015.12.009
7. Ebberink MS, Mooijer PAW, Gootjes J, Koster J, Wanders RJA, Waterham HR. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder. *Hum Mutat.* 2011;32(1):59-69. doi:10.1002/humu.21388
8. Poll-The BT, Gärtner J. Clinical diagnosis, biochemical findings and MRI spectrum of peroxisomal disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2012;1822(9):1421-1429. doi:10.1016/j.bbadis.2012.03.011
9. van der Knaap MS, Wassmer E, Wolf NI, et al. MRI as diagnostic tool in early-onset peroxisomal disorders. *Neurology.* 2012;78(17):1304-1308. doi:10.1212/WNL.0b013e31825182dc
10. Komatsuzaki S, Ogawa E, Shimozawa N, et al. First Japanese case of Zellweger syndrome with a mutation in PEX14. *Pediatrics International.* 2015;57(6):1189-1192. doi:10.1111/ped.12713
11. Rush ET, Goodwin JL, Braverman NE, Rizzo WB. Low bone mineral density is a common feature of Zellweger spectrum disorders. *Mol Genet Metab.* 2016;117(1):33-37. doi:10.1016/j.ymgme.2015.11.009

Nadir Görülen Bir Peroksizomal Biyogenez Bozukluğu: Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 1 Olgu Sunumu

A Rare Peroxisomal Biogenesis Disorder: Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1 – A Case

 Duygu UZUN DİNÇTÜRK¹,  Özge Kamer KARALAR PEKUZ¹,  Pelin TEKE KISA¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, İzmir, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Duygu UZUN DİNÇTÜRK; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, İzmir, Türkiye; dr.duyguuzun@gmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Uzun Dinçtürk D, Karalar Pekuz ÖK, Teke Kısa P. Nadir Görülen Bir Peroksizomal Biyogenez Bozukluğu: Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 1 Olgu Sunumu. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.108-110

ÖZET Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 1 (RKDP1), otozomal resesif geçişli, nadir bir peroksizomal biyogenez bozukluğudur. Klinik olarak dismorfik yüz görünümü, ekstremitelerde proksimal kısalık (rizomeli), epifizyal kalsifikasyonlar, konjenital katarakt ve global gelişim geriliği ile seyredir. Bu yazıda, klasik klinik ve radyolojik bulguları olan ve PEX7 geninde bileşik heterozigot varyant saptanan RKDP1 olgusu sunulmuştur. 34. gebelik haftasında doğan erkek bebek, doğum salonunda başlayan solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine alındı. Dismorfik yüz görünümü, ekstremitelerde rizomelik kısalık, konjenital katarakt, neonatal başlangıçlı nöbetler nedeniyle postnatal 43. günde tarafımıza sevk edildi. Hastaya klinik bulgular ışığında yapılan radyolojik, biyokimyasal ve moleküler incelemeler sonucunda RKDP1 tanısı konulmuştur. Uzun süreli mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hasta, 29 aylıkken solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. RKDP1, nadir görülmesine rağmen karakteristik bulguları ile erken dönemde tanı konulabilen bir hastalıktır. Bu nedenle klinik bulgular ile hastalarda tanı düşünülmeli ve multidisipliner izlem sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Peroksizomal hastalıklar; PEX7; rizomeli; rizomelik kondrodisplazi punktata

ABSTRACT Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1 (RCDP1) is a rare autosomal recessive peroxisomal biogenesis disorder. It is clinically characterized by dysmorphic facial features, proximal limb shortening (rhizomelia), epiphyseal calcifications, congenital cataracts, and global developmental delay. In this report, we present a case of RCDP1 with classical clinical and radiological findings, in whom a compound heterozygous variant was detected in the PEX7 gene. A male infant born at 34 weeks of gestation was admitted to the neonatal intensive care unit due to respiratory distress starting in the delivery room. He was referred to our center on postnatal day 43 due to dysmorphic facial features, rhizomelic shortening of the limbs, congenital cataracts, and neonatal-onset seizures. Based on clinical findings, radiological, biochemical, and molecular evaluations were performed, and a diagnosis of RCDP1 was made. The patient required prolonged mechanical ventilation and passed away at 29 months of age due to respiratory failure. Although rare, RCDP1 can be diagnosed in the early period due to its characteristic features. Therefore, it is important to consider the diagnosis in patients with suggestive clinical findings and to ensure multidisciplinary follow-up.

Keywords: Peroxisomal disorders; PEX7; rhizomelia; rhizomelic chondrodysplasia punctata

GİRİŞ

Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 1 (RKDP1, OMIM # 215100), PEX7 genindeki patojenik varyantlar sonucu gelişen, otozomal resesif geçişli ve oldukça nadir görülen bir peroksizomal biyogenez bozukluğudur.¹ Zellweger spektrumlu hastalıklardan farklı olarak seçici bir peroksizomal biyogenez bozukluğu vardır ve sadece PTS2 yoluyla etkilenir.² Buna bağlı olarak, plazmalojen biyosentezi ve fitanik asit alfa oksidasyonu bozulur. Düşük doku plazmalojen düzeyi ve fitanik asit birikimi gözlenir.

Ancak beta oksidasyonun normal olması nedeniyle plazmada çok uzun zincirli yağ asitleri, pristanik asit ve safra asitleri normal düzeylerde saptanır. Klinik olarak dismorfik yüz görünümü (basık burun kökü, frontal bossing, hipertelorizm, mikrognati), ekstremitelerde rizomelik kısalık, konjenital katarakt ve global gelişim geriliği ile karakterizedir.³⁻⁵ Radyografik incelemelerde metafizer kırıkta noktasal kalsifikasyonlar (kondrodisplazi punktata), vertebra gövdelerinde koronal yarıklanma izlenir. Doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi genellikle normalin altındadır ve hastanın yaşı ilerledikçe büyüme geriliği belirgin

hale gelir. Nörolojik olarak motor ve mental gerilik klinik tabloda ön planda görülür ve hastaların çoğunda nöbetler ortaya çıkar.

Prognoz genellikle kötüdür ve hastaların çoğu ilk de-katta kaybedilir. RKDP1 tanısı, klinik, radyolojik ve biyo-kimyasal bulguların yanı sıra genetik analiz ile doğrulanır. Bu yazıda, tipik klinik, biyokimyasal ve radyolojik bul-gular olan ve PEX7 geninde bileşik heterozigot varyant saptanarak tanı alan bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU

43 günlük erkek hasta dismorfik yüz görünümü, eks-tremiteelerde rizomelik kısalık, yenidoğan döneminde başlayan dirençli nöbetler ve konjenital katarakt nede-niyle ileri tetkik amacı ile hastanemize sevk edildi. 34. gestasyonel haftada, sezaryen ile 2500 gram ağırlığında doğan bebek, doğum salonunda başlayan solunum sıkın-tısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izleme alınmıştı. Hastanın prenatal öyküsünde, 30. gebelik haf-tasında yapılan ultrasonografide ekstremitelerin proksi-malinde (humerus ve femur) kısalık saptanmıştı. Ailenin soy geçmişinde akraba evliliği veya bilinen metabolik hastalık bulunmamaktaydı. Fizik muayenesinde; boy, kilo ve baş çevresi -2 SDS'nin altında saptandı, dismorfik yüz görünümü (bitemporal darlık, belirgin alın (frontal bos-sing), hipertelorizm, burun kökü basıklığı, aşağı eğimli ağız köşeleri, uzun filtrum, ince dudaklar), ekstremitelerinde rizomelik kısalık ve eklem kontraktürleri mevcut-tu. Göz muayenesinde bilateral konjenital katarakt tespit edildi. Yenidoğan döneminde başlayan konvülzyonları nedeniyle çekilen EEG'de sol frontal bölgede aralıklı çoklu diken-keskin dalga deşarjları izlendi. Antiepileptik

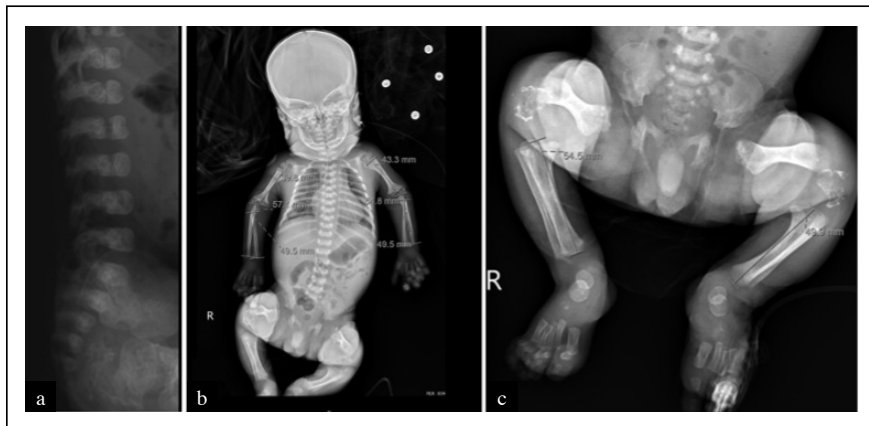
tedavi başlandı. Kraniyal MR'da serebral hemisferlerde T2 sinyal artışı ve miyelinizasyon gecikmesi izlendi. İs-kelet sistemi radyografilerinde humeruslarda rizomelik kısalık, epifizyal noktalanmalar (punktat kalsifikasyonlar) ve vertebralarda koronal yarıklanma gözlemlendi (Resim 1). Kardiyak değerlendirmede VSD, ASD ve PDA tespit edil-di. Kardiyak yetersizlik semptomları nedeniyle digoksin ve spironolakton başlandı.

Klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde gönderilen plazma çok uzun zincirli yağ asitleri tetkikinde fitanik asit düzeyi yüksek (5.45 $\mu\text{mol/L}$), pristanik asit ve çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyleri normal saptandı. Genetik analizde PEX7 geninin 4. ekzonunda paternal geçişli, he-terozigot, muhtemel patojenik bir delesyon [c.369_395del (p.Gly124_Ser132del)] ve 6. intronunda maternal geçişli, heterozigot, novel bir splice site varyantı [c.634-2A>G] saptandı. Bu bulgularla hastaya RKDP1 tanısı kondu.

Hastanın izleminde, beslenme zorluklarının artması nedeniyle nazogastrik tüp ile destek sağlandı. Katarakt operasyonu planlanan hastada, operasyon öncesi dönem-de gelişen aspirasyon pnömonisi sonucu entübasyon ihti-yacı doğdu ve takipte trakeostomi açıldı. Ev tipi ventila-tör ile takip edilen hasta, sık enfeksiyonlar ve hastaneye yatışlar nedeniyle izlenmeye devam edildi. Tüm destek tedavilerine rağmen hasta, 29. ayda solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

RKDP1, diğer peroksizomal biyogenez bozuklukla-rından oldukça farklı ve karakteristik klinik bulgular ile seyreden, nadir görülen bir peroksizomal hastalıktır. Mo-



Resim 1. a) Vertebral koronal yarıklanma; b) Rizomelik iskelet displazisi; c) Epifizyal punktata kalsifikasyonlar.

ser ve arkadaşlarının tanımladığı klasik RCDP1 fenotipi; konjenital katarakt, dismorfik yüz, epifizyal kalsifikasyonlar ve nörolojik bozuklukları içermektedir.⁴ Hastamız da klasik tipte bir RCDP1 olgusudur ve prenatal dönemde uzun kemiklerde kısalık saptanarak tanı sürecine başlanmıştır. Hastalığın küratif tedavisi olmasa da, hastalara erken tanı koymak, genetik danışmanlık ve uygun destek tedaviler açısından çok önemlidir. Literatürde de antenatal ultrasonografi ile tanı alan RCDP1 olguları mevcuttur.⁶⁻⁸

Biyokimyasal değerlendirmede hastamızda plazmalojen düzeyleri ölçülebilmiştir, ancak fitanik asit düzeyinin yüksek, pristanik asit ve çok uzun zincirli yağ asitleri düzeylerinin normal olması tanıyı desteklemektedir. Radyolojik değerlendirmede ise epifizyal noktanmalar (kondrodizplazi punctata) ve rizomelik kısalık olması RCDP için tanı koydurucu özelliği en yüksek bulgular olarak tanımlanmıştır.^{4,5,9} Vertebralarda koronal yarıklanma da bu hastalarda görülebilmektedir.⁹

Klasik bulgularda biri olan bilateral konjenital katarakt nedeniyle ameliyatı planlanan hastada, operasyon öncesi aspirasyon pnömonisi gelişmesi ve trakeostomi ihtiyacının olması, bu hastalıkta solunum yolu komplikasyonlarının hastalık seyrinde ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Hastamızda olduğu gibi, bu hastalarda sıklıkla tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları sonrası trakeostomi ihtiyacı görülmektedir.

SONUÇ

RKDP1, prenatal ve postnatal dönemde dikkatli bir fizik muayene ve görüntüleme ile tanı konulabilecek, genetik analizle doğrulanabilen nadir ancak ağır seyirli bir hastalıktır. Tanı sonrası aileye genetik danışmanlık verilmesi, benzer hastalık riskini önlemek adına büyük önem taşır. İzlemede multidisipliner yaklaşım şarttır; bu, hastanın yaşam süresi ve kalitesini artırmak için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Waterham HR, Ebberink MS. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1822(9):1430-41.
2. Braverman, N., Steel, G., Obie, C. et al. Human PEX7 encodes the peroxisomal PTS2 receptor and is responsible for rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Nat Genet* 15, 369–376 (1997).
3. Heymans HS, Oorthuys JW, Nelck G. et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata: another peroxisomal disorder. *N Engl J Med*. 1985 Jul 18;313(3):187-8.
4. Moser AB, Rasmussen M, Naidu S. et al. Phenotype of patients with peroxisomal disorders subdivided into sixteen complementation groups. *J Pediatr*. 1995 Jul;127(1):13-22.
5. Braverman NE, Steinberg SJ, Fallatah W. et al. Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1. 2001 Nov 16 [updated 2020 Jan 30]. *GeneReviews*® [Internet]. PMID: 20301447.
6. Hertzberg BS, Kliever MA, Decker M. et al. Antenatal ultrasonographic diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J Ultrasound Med*. 1999 Oct;18(10):715-8. doi: 10.7863/jum.1999.18.10.715. PMID: 10511306.
7. Zwijnenburg PJ, Deurloo KL, Waterham HR. et al. Second trimester prenatal diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1 on ultrasound findings. *Prenat Diagn*. 2010 Feb;30(2):162-4.
8. Gerami R, Barkhordari S. Antenatal ultrasonographic diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J Ultrasound*. 2023 Jun;26(2):539-542.
9. Irving MD, Chitty LS, Mansour S. et al. Chondrodysplasia punctata: a clinical diagnostic and radiological review. *Clin Dysmorphol*. 2008 Oct;17(4):229-41.

Peroksizomal Biyogenez Defekti Tanısı ile İzlenen Hastaların Demografik, Klinik, Biyokimyasal, Radyolojik ve Moleküler Genetik Analizlerinin Gözden Geçirilmesi

A Review of the Demographic, Clinical, Biochemical, Radiological, and Molecular Genetic Analyses of Patients Diagnosed with Peroxisomal Biogenesis Defect

 Selen HAS ÖZHAN¹,  Harun YILDIZ²,  Gizem GÖKÇE ALTAŞ²,  Mustafa KILIÇ³

¹Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³SBÜ, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Selen HAS ÖZHAN; Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye; mdselenhas@gmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Has Özhan S, Yıldız H, Gökçe Altaş G, Kılıç M. Peroksizomal Biyogenez Defekti Tanısı ile İzlenen Hastaların Demografik, Klinik, Biyokimyasal, Radyolojik ve Moleküler Genetik Analizlerinin Gözden Geçirilmesi. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.111-116

ÖZET Peroksizomal biyogenez defekti (ZBD), 14 PEX geninden herhangi birindeki patojenik varyant sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli nadir bir hastalık grubudur. Klinik çeşitlilik tanıyı güçleştirir; pek çok hasta yenidoğan işitme taramasında başarısız olur ve bu bulgu ilk tanısal ipucu olarak kabul edilir. Tanıda plazma/fibroblast çok uzun ve dallı zincirli yağ asitlerinin ölçümü ve moleküler genetik analizler önemlidir. Bu çalışmada, kliniğimize başvuran ve Zellweger spektrum bozukluğu (ZSD) tanısı alan üç hasta tartışılmıştır: uzamış sarılık ve transaminaz yüksekliği ile başvuran bir yenidoğan; ataksik yürüme ve nistagmus nedeniyle değerlendirilen 14 aylık bir erkek çocuk ve ataksik yürüme ile araştırılan 25 yaşında bir erişkin. İlk iki olgunun genetik analizinde *PEX1* geninde c.2528G>A; p.(Gly843Asp) değişikliği; üçüncü olguda ise *PEX16* geninde c.680G>A; p.(Arg227Gln) varyantı saptandı. Bulgular, sensorinöral işitme kaybı, ataksi, nistagmus ve transaminaz yüksekliği olan olgularda ZSD'nin ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Peroksizomal biyogenez defekti; PEX1 proteini; P16 proteini; Zellweger sendromu

ABSTRACT Peroxisome biogenesis disorders (PBDs) are a rare group of autosomal recessive diseases caused by pathogenic variants in any of the 14 PEX genes. The wide clinical heterogeneity complicates diagnosis; many patients fail neonatal hearing screening, which is considered the first diagnostic clue. Measurement of plasma/fibroblast very long-chain and branched-chain fatty acids, together with molecular genetic analysis, plays a key role in diagnosis. In this study, we report three patients diagnosed with Zellweger spectrum disorder (ZSD) in our clinic: a neonate presenting with prolonged jaundice and elevated transaminases; a 14-month-old boy evaluated for ataxic gait and nystagmus; and a 25-year-old adult investigated for ataxic gait. Genetic analysis revealed the *PEX1* c.2528G>A; p.(Gly843Asp) variant in the first two cases, and the *PEX16* c.680G>A; p.(Arg227Gln) variant in the third case. These findings emphasize that ZSD should be considered in the differential diagnosis of patients presenting with sensorineural hearing loss, ataxia, nystagmus, and elevated transaminase levels.

Keywords: Peroxisome biogenesis disorders; PEX1 protein; PEX16 protein; Zellweger Syndrome

GİRİŞ

Peroksizomlar, ökaryotik hücrelerde katabolik ve anabolik süreçlerde temel rol oynayan dinamik organellerdir. Peroksizomların karmaşık biyogenezi ve geniş görev yelpazesi, yapısal veya işlevsel bozuklukların çok çeşitli klinik tablolara yol açmasına neden olur.¹ Peroksizomal

bozukluklar genel olarak peroksizomal biyogenez defektleri (PBD) ve tek enzim/protein eksiklikleri olarak ayrılır. Membran oluşumu, protein importu, büyüme, bölünme ve çoğalmayı kapsayan peroksizom biyogenezinde görev alan proteinlere peroksin (PEX proteinleri) denir ve bu proteinler *PEX* genleri tarafından kodlanırlar. *PEX* genlerindeki mutasyonlar, “boş” peroksizom oluşumuna, çok

uzun ve dallı zincirli yağ asitlerinin birikimine, plazmalojen sentezi bozukluğuna ve özellikle beyin, karaciğer ve böbrekte ağır hasara yol açar.²⁻⁸

PBD'nin bir alt tipi olan Zellweger spektrum bozukluğu (ZSD), fenotipi ağır formlardan hafif tablolara kadar değişen bir süreklilik gösterir. Geçmişte Zellweger sendromu, neonatal adrenolökodistrofi ve infantil Refsum hastalığı olarak adlandırılan olgular günümüzde ZSD spektrumunun farklı şiddet dereceleri olarak kabul edilmektedir.⁹ Şiddetli form genellikle yenidoğanda hipotoni, beslenme güçlüğü, dismorfik yüz, erken nöbetler, renal kistler ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile seyrederek ve çoğu olgu ilk yıl içinde kaybedilir.^{10,11} Orta/hafif formlar çocukluk veya daha geç dönemde gelişme geriliği, sensörinöral işitme kaybı, retinal distrofi, ataksi, polinöropati, lökodistrofi, karaciğer disfonksiyonu, adrenal yetmezlik ve gastrointestinal semptomlarla prezente olabilir.^{12,13} Atipik olgularda duysal kayıp olmaksızın ataksi, periferik nöropati veya konjenital katarakt görülebilir. Spektrumun en hafif ucunda Heimler sendromu, diş ve tırnak anomalileriyle birlikte sensörinöral işitme kaybı ve retina bulgularıyla karakterizedir.^{14,15}

Peroksizomal hastalıkların laboratuvar tanısı, belirli biyobelirteçlerin ölçümüne dayanır. Bu biyobelirteçler arasında plazmada çok uzun zincirli yağ asitleri (VLC-FA), C26:0-lizofosfatidilkolin (C26:0-lysoPC), fitanik asit, pristanik asit ve C27 safra asidi ara ürünleri [di- ve trihidroksikolestanoik asit (DHCA, THCA)]; idrarda pipetikolik asit; eritrositlerde ise plazmalojen düzeyleri yer alır.¹⁶⁻¹⁸ Güncel yaklaşımlar, C26:0-LPC ölçümünü tanısal ilk basamak olarak önermektedir, çünkü bu parametre yüksek duyarlılık ve spesifisite sunar.^{19,20} Bununla birlikte, hafif fenotipli ZSD olguları yalnızca C26:0-LPC analiziyle saptanamaz; bu nedenle diğer biyobelirteçlerin de birlikte değerlendirilmesi önerilir. Bazı ZSD hastalarında biyokimyasal belirteçler tamamen normal bulunabilir.²¹ Ayrıca biyobelirteçler hastalığın erken dönemlerinde anormal iken, yaşla birlikte normalleşebilir.²² Bu durum moleküler genetik testlerin tanıdaki önemini ortaya koyar. Yeni nesil tandem kütle spektrometresi temelli platformlar, tüm lipidom dahil olmak üzere geniş bir metabolit yelpazesini aynı anda analiz edebilmekte ve hafif fenotiplerin saptanmasında önemli avantaj sağlamaktadır.²³⁻²⁵

ZSD hastaları için günümüzde küratif bir tedavi mevcut değildir. Semptomatik tedavi; beslenme, işitme, görme, karaciğer fonksiyonları ile nörolojik ve gelişimsel işlevlerin değerlendirilmesini içermelidir. Fitinik asitten fakir diyet önerilmekte olup bu amaçla inek sütü ve diğer süt ürünlerinden kaçınılmalıdır. Ayrıca kolik asit (100

mg/gün) ile yapılan safra asidi replasmanı önerilmektedir.²⁶

Bu yazıda kliniğimize farklı klinik bulgularla başvuran ve PBD tanısı alan üç hasta sunulmuştur (Tablo 1).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Pediyatrik metabolizma bölümünde PBD tanısı alan üç hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, hastalığın başlangıç yaşı, tanı yaşı, primer semptomları, fizik muayene bulguları; çok uzun zincirli ve dallı zincirli yağ asitleri ile A, D ve E vitaminlerini de içeren laboratuvar verileri; göz muayeneleri ve işitme testleri, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ve moleküler genetik sonuçları incelenerek kaydedildi.

OLGU SUNUMU

Olgu 1

Otuz yedi haftalık, 3.185 g ağırlığında, normal spontan vajinal yolla doğan bir aylık kız hasta, uzamış sarılık ve yüksek transaminaz değerleri nedeniyle başvurdu. Anne ve baba arasında birinci derece kuzen evliliği vardı. Fizik muayenede umbilikus seviyesine kadar iktar mevcut olup organomegali saptanmadı. Gelişim parametreleri ve nörolojik muayenesi yaşına uygundu.

Laboratuvar incelemelerinde AST 849 U/L, ALT 429 U/L, total bilirubin 15,39 mg/dl, indirekt bilirubin 14,64 mg/dl, ferritin 2665 ng/ml (referans: 50–200) ve AFP 28.886 ng/ml (referans: ort. 2635) yüksek bulundu. Tandem MS, plazma ve idrar aminoasitleri ile idrar organik asit analizleri nonspesifikti. Çok uzun zincirli yağ asidi (ÇUZYA) profilinde C26/C22 oranı 1,73 (ref: 0,68–1) ve C24/C22 oranı 0,058 (ref: 0,01–0,026) olup artış gösterdi. Biyotinidaz aktivitesi normaldi. Başvuruda yapılan göz dibi muayenesi normaldi, BERA'dan bilateral geçti. Ekokardiyografide patent foramen ovale (PFO) saptandı. Abdomen USG ve portal ven doppler USG normaldi. Kraniyal MRG'de patoloji izlenmedi.

Genetik incelemede PEX1 geninde daha önce tanımlanmış homozigot patojenik varyant (c.2528G>A; p.Gly84iAsp) saptandı. İzleminde hafif transaminaz yüksekliği devam etti; ÇUZYA profilinde C26 (2,18 µmol/L; ref: 0,6–1,3), pristanik asit (1,96 µmol/L; ref: 0–1,5) ve fitanik asit (11,36 µmol/L; ref: 0,47–3,77) yüksekliği tabloya eklendi. Takipte bilateral sensörinöral işitme kaybı gelişti ve 2 yaşında kohlear implant uygulandı. Beş aylıktan ortaya çıkan horizontal nistagmus büyük oranda geriledi, ancak

Tablo 1. Olguların klinik özeti.

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Genetik analiz	<i>PEX1</i> c.2528G>A p.Gly843Asp	<i>PEX1</i> c.2528G>A p.Gly843Asp	<i>PEX16</i> c.680G>A p.Arg227Gln
Akrabalık	+	+	+
Şikayet başlangıç yaşı	7 gün	14 ay	13 yaş
Başvuru şikayeti	Sarılık, emmede azalma, uyku hali	Yürümeye dengersizlik, gözlerde titreme	Yürümeye dengersizlik
Başvuru muayene bulgusu	Umbilikusa kadar ikterik	Nistagmus, DTR canlı, 1-2 ay öncesinde yürüyebiliyorken şu an birkaç adım atıp düşüyor	Ataksik yürüyüş, alt extremitte proksimal kas güçsüzlüğü, hipoaaktif DTR
Başvuru laboratuvar bulgusu	Transmainaz yüksekliği; AFP yüksekliği C26/C22 ve C24/C22 yüksekliği	Transaminaz yüksekliği; AFP yüksekliği; C26 ve Fitanik asit yüksekliği	C26 yüksekliği
Takipte laboratuvar bulgusu	Transmainaz yüksekliği; C26, Fitanik ve Pristanik asit yüksekliği	Fitanik ve Pristanik asit yüksekliği	C26 yüksekliği
Kranyal MRG	Başvuru MRG: Normal Kontrol MRG: mikrosefali, korpus kallozum atrofi	Normal	Lökodistrofi
Başvuru göz muayenesi	Normal	Yüksek frekanslı düşük amplitüdlü nistagmus	Normal
Tanı sonrası kontrol göz muayenesi	Yüksek frekanslı düşük amplitüdlü nistagmus	Yüksek frekanslı düşük amplitüdlü nistagmus, Retinada dövülmüş bakır görünümü	Normal
Başvuru işitme değerlendirilmesi	Normal	Normal	Normal
Tanı sonrası kontrol işitme değerlendirilmesi	Sensörinöral işitme kaybı	Sensörinöral işitme kaybı	Normal

stres durumlarında belirginleşti. Motor gelişimi gecikmiş olup hasta 28 aylıktan yürümeye başladı; yürümesinde dengersizlik ve çabuk yorulma gözlemlendi. Kontrol beyin MRG’de mikrosefali ve korpus kallozum atrofi raporlandı.

Hastaya çok uzun ve dalı zincirli yağ asitlerinden kıstıtlı, MCT’den zengin diyet ile A, D, E, K vitamin takviyesi başlandı. Ayrıca son iki yıldır kolik asit (CHOL-BAM, 10-15 mg/kg/gün) tedavisi almaktadır.

Olgu 2

Otuz sekiz haftalık, 3.300 g ağırlığında sezaryen ile doğan 14 aylık erkek hasta, gözlerde titreme ve yürüme bozukluğu şikâyeti ile başvurdu. Anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği vardı. Fizik muayenede nistag-

mus ve artmış derin tendon refleksleri saptandı, organomegali yoktu.

Laboratuvar incelemelerinde AST 98-102 U/L, ALT 46-70 U/L arasında değişmekteydi. AFP yüksek bulundu (10.7-12.9 IU/ml; referans: 0.6-7.92). Tandem MS, idrar organik asit ve aminoasit analizleri nonspesifikti.

Biyotinidaz aktivitesi normaldi. Çok uzun zincirli yağ asidi profilinde C26 (2.5 µmol/L; ref: 0.6-1.1) ve fitanik asit (5.5 µmol/L; ref: 0.4-3.7) düzeyleri hafif artmıştı. E vitamini (4.6 mg/L; ref: 6.6-14.3) düşük iken, A ve D vitamin düzeyleri normaldi.

Başvuruda yapılan göz dibi muayenesi normaldi, BE-RA’dan bilateral geçti. Beyin MRG ve EEG incelemeleri normaldi. İlk değerlendirmede opsoklonus-miyoklonus-ataksi sendromu düşünüldü; IVIG ve pulse steroid tedavisi ile kısmi düzelme izlense de şikâyetler tekrarladı.

Genetik incelemede *PEX1* geninde homozigot patojenik varyant (c.2528G>A; p.Gly843Asp) saptandı. İzleminde ataksik yürüme ve nistagmus devam etti; bilateral sensörinöral işitme kaybı gelişti ve hastaya koklear implant uygulandı. Göz muayenesinde retinada “dövülmüş bakır” görünümü tespit edildi.

Hastaya çok uzun ve dallı zincirli yağ asitlerinden kısıtlı diyet ile A, D, E, K vitamin takviyesi başlandı ve kolik asit tedavisi planlandı.

Olgu 3

Otuz dokuz haftalık, 3.500 g ağırlığında, normal spontan vajinal yolla doğan 25 yaşındaki erkek hasta, yaklaşık 10 yıldır mevcut olan dengesiz yürüme ve son iki yıldır belirginleşen desteksiz yürüyememe şikâyetleriyle başvurdu. Öyküsünde perinatal ve çocukluk dönemi özellik taşımıyordu. Anne baba arasında uzak akrabalık vardı. Fizik muayenede hasta tekerlekli sandalyeye bağımlıydı; alt ekstremitelerde proksimal kas gücü 3/5, distal kas gücü 4/5 olup derin tendon refleksleri hipoaktifti. Kranial sinir muayenesi doğaldı.

Laboratuvar bulgularında karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Vitamin D düzeyi düşük (9 µg/L) bulunmuş, bakır ve seruloplazmin düzeyleri normaldi. Tandem MS, idrar organik asit ve aminoasit analizleri nonspesifikti.

Biyotinidaz aktivitesi normaldi. Çok uzun zincirli yağ asidi profilinde C26 (1.45 µmol/L; ref: 0.6–1.3) düzeyi hafif artmıştı. Beyin MRG’de hemisferlerde ve beyin sapında yaygın, simetrik beyaz cevher kaybı ve lökodistrofi ile uyumlu bulgular saptandı. Servikal MRG’de posterior epidural alanda tortiyöz vasküler yapılar izlendi. Genetik analizde *PEX16* geninde homozigot varyant (c.680G>A; p.Arg227Gln, VUS) bulundu.

Hastaya çok uzun ve dallı zincirli yağ asitlerinden kısıtlı, MCT’den zengin diyet düzenlendi, fizyoterapi programına alındı ve nöroloji takibine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

ZSD’lerin nadir görülmesi, klinisyenlerin hastalık farkındalığını artırmayı güçleştirmekte ve kliniklerde ZSD’ye özgü tarama protokollerinin yaygın olarak bulunmamasına yol açmaktadır.²⁷ Günümüzde ZSD için bilinen etkili bir tedavi yoktur; genetik tanının değeri prognozun öngörülmesi ve aynı ailedeki sonraki gebelikler için prenatal genetik tanı ile sınırlıdır.²⁸

PEX1 geni 7q21.2’de lokalize olup peroksizom biyogenezinde görev alır. Bu gende saptanan varyantlar,

peroksizomal matriks proteinlerinin yapımında ve tip 1 peroksizomal hedefleme sinyali reseptörü olan PEX5’in stabilizasyonunda ciddi kusurlara yol açmaktadır. *PEX1* genindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar nedeniyle ZSD tanısı alan hastaların dahil edildiği bir derlemede 1997–2019 yılları arasında toplam 116 hasta bildirilmiş ve en yaygın varyantın %45,4 oranla p.G841D olduğu belirtilmiştir. Bu varyant, bizim de ilk iki vaka-mızda tespit edilmiştir.²⁹

PEX1 gen varyantları üç farklı fenotipe yol açabilir: Heimler sendromu, Peroksizom biyogenez bozukluğu 1A (Zellweger sendromu) ve Peroksizom biyogenez bozukluğu 1B (NALD/IRD). Heimler sendromu, sensörinöral işitme kaybı, retina pigmentasyon anormallikleri, maküler distrofi, normal süt dişleri sonrasında amelogenezis imperfekta ve tırnak anormallikleri (Beau çizgileri, noktasal lökonisi) ile seyreden, spektrumun en hafif formu olarak kabul edilmektedir. Zellweger sendromu (1A) ise gelişme geriliği, dismorfik özellikler, sensörinöral işitme kaybı, retinopati, nistagmus, konjenital kalp anomalileri, hepatomegali, uzamış yenidoğan sarılığı ve üriner/renal anomalilerle karakterizedir. NALD/IRD (1B) formunda ise orta hat hipoplazisi, işitme kaybı, retinopati, hepatomegali, siroz, hepatik fibrozis, hipotoni, lökodistrofi, gelişimsel gecikme, psikomotor gerileme ve nöbetler ön plandadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde, ilk olgu uzamış sarılık, gelişme geriliği, transaminaz yüksekliği, nistagmus ve sensörinöral işitme kaybı ile spektrumun 1A ve 1B formları arasında yer almaktadır. İkinci olgu ise nistagmus, dengesiz yürüme ve transaminaz yüksekliği ile benzer şekilde 1A–1B aralığında konumlanmaktadır.

Her iki hastada da AFP yüksekliği saptanmıştır. ZSD olgularında AFP düzeyleri rutin olarak raporlanmasa da özellikle kolestaz ve karaciğer tutulumunun eşlik ettiği durumlarda AFP yüksekliği bildirilmiş olup bu bulgu hepatik etkilenmeyi yansıtmaktadır.³⁰

PEX16 geni 11p11.2’de lokalizedir ve peroksizomların oluşumu ile hücre içindeki yerleşiminde rol oynar. Ayrıca peroksizomal membran proteinlerinin taşınmasında görev alır. Literatürde *PEX16* gen kusurlarının iki fenotip ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunlardan ilki, kraniyofasial dismorf, katarakt, ventriküler septal defekt (VSD), hepatomegali, sarılık, hipotoni ve artmış transaminaz düzeyleri ile seyreden Peroksizomal biyogenez bozukluğu 8A; diğeri ise genellikle asemptomatik erken çocukluk dönemi ve sonrasında başlayan ataksi, spastik paraparezi, spastisite, parmak ucu yürüme, disartri, dismetri gibi klinik bulgularla karakterize Peroksizomal biyogenez bozukluğu 8B’dir. Bu ikinci fenotipte kraniyal görüntü-

lemede serebellar hacim kaybı, korpus kallosum atrofi ve ilerleyici lökodistrofi izlenir ve klinik tablo zamanla tekerlekli sandalyeye bağımlılığa kadar ilerleyebilir.³¹

Üçüncü olguda progresif ataksi, alt ekstremita kas gücünde azalma, hipoaktif derin tendon refleksleri ve kraniyal MRG'de yaygın beyaz cevher hacim kaybı ile lökodistrofi saptanmış olup, bu bulgular PBD 8B fenotipi ile daha uyumlu bulunmuştur.

Hastada saptanan *PEX16* c.680G>A (p.Arg227Gln) varyantı, ClinVar'da klinik önemi belirsiz (VUS) olarak yer almakta ve popülasyonda son derece nadir bildirilmektedir. Aynı kodondaki farklı bir değişikliğin (p.Arg227Trp) literatürde olasılıkla patojenik olarak tanımlanmış olması, hastanın fenotipinin Zellweger spektrum bozukluğu ile uyumlu olması hastalık lehine yorumlanmış olsa da fonksiyonel doğrulama ve segregasyon analizleri mevcut olmadığından kesin sınıflama yapılamamaktadır.

Zellweger spektrum bozukluğunda A, D, E ve K vitamin eksiklikleri sık görülen bir durumdur. Hastalarımızda da aralıklı vitamin düzeyleri takip edilmiştir. Birinci olguda A, D ve E vitaminleri referans değerlerin altında iken, ikinci olguda yalnızca E vitamininde hafif düşüklük saptanmış, A ve D vitaminleri normal bulunmuştur.

Sonuç olarak sensörinöral işitme kaybı, ataksi, nistagmus, transaminaz yüksekliği ile başvuran hastalarda Zel-

lweyer spektrum bozukluğu düşünülmelidir. *PEX1* gen defekti tespit edilen ilk iki hastanın aynı genetik varyanta sahip olmalarına rağmen klinik spektrumda farklı fenotiplerle karşımıza çıkması, Zellweger spektrum bozukluğundaki genotip-fenotip ilişkisinin heterojenitesini bir kez daha ortaya koymaktadır.

ZSD'de birçok hasta yenidoğan döneminde işitme taramasında başarısız olur ve bu nedenle bu durum ilk tanısal ipucu kabul edilir. Ancak ilk iki hastamızda olduğu gibi yenidoğan döneminde işitme taramasından geçmiş hastalarda da peroksizomal biyogenez defekti olabileceği; sensörinöral işitme kaybının sonradan gelişebileceği akıldatılmalıdır.

İlk hastamızda tanı aşamasında VLCFA profilinde yalnızca C26/C22 ve C24/C22 oranlarının yüksekliği dikkat çekmiş, mutlak değerler normal sınırlarda bulunmuştur. Ancak izlemde yapılan kontrollerde C26, fitanik asit ve pristanik asit düzeylerinde yükselme tabloya eklenmiş ve klinik bulguları desteklemiştir. Bu durum, oran artışlarının da tanısal açıdan önemli bir uyarıcı olabileceğini ve VLCFA profilinin tekrarlayan ölçümlerle izlenmesinin gerekliliğini göstermektedir. Bununla birlikte, her şeye rağmen mevcut biyokimyasal belirteçlerin tanısal duyarlılığının sınırlı olduğu; daha güvenilir ve erken tanıya katkı sağlayacak yeni biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç duyulduğu açıktır.

KAYNAKLAR

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell. 7th ed. New York, NY: Garland Science; 2017.
- Fujiki Y, Okumoto K, Mukai S, Honsho M, Tamura S. Peroxisome biogenesis in mammalian cells. Front Physiol. 2014;5:307. doi: 10.3389/fphys.2014.00307
- Smith JJ, Aitchison JD. Peroxisomes take shape. Nat Rev Mol Cell Biol. 2013;14:803-817. doi: 10.1038/nrm3700
- Steinberg SJ, Dodt G, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB, Moser HW. Peroxisome biogenesis disorders. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2006;1763:1733-1748. doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.09.009
- Waterham HR, Ebberink MS. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2012;1822:1430-1441. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.04.006
- Weller S, Gould SJ, Valle D. Peroxisome biogenesis disorders. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2003;4:165-211. doi: 10.1146/annurev.genom.4.070802.110424
- Schrader M, Bonekamp NA, Islinger M. Fission and proliferation of peroxisomes. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2012;1822:1343-1357. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.12.014
- Schrader M, Fahimi HD. Growth and division of peroxisomes. Int Rev Cytol. 2006;255:237-290. doi: 10.1016/S0074-7696(06)55005-0
- Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, Bose M. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. Mol Genet Metab. 2016;117(3):313-321. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.009
- Goldfischer S, Moore CL, Johnson AB, Spiro AJ, Valsamis MP, Wisniewski HK, Gartner LM. Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. Science. 1973;182(4107):62-64. doi: 10.1126/science.182.4107.62
- Poll-The BT, Gootjes J, Duran M, De Klerk JB, Wenniger-Prick LJ, Admiraal RJ, Barth PG. Peroxisome biogenesis disorders with prolonged survival: Phenotypic expression in a cohort of 31 patients. Am J Med Genet A. 2004;126A(4):333-338. doi: 10.1002/ajmg.a.20664
- Berendse K, Engelen M, Linthorst GE, van Trotsenburg AS, Poll-The BT. High prevalence of primary adrenal insufficiency in Zellweger spectrum disorders. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:133. doi: 10.1186/s13023-014-0133-5
- Rush ET, Goodwin JL, Braverman NE, Rizzo WB. Low bone mineral density is a common feature of Zellweger spectrum disorders. Mol Genet Metab. 2016;117(1):33-37. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.11.009
- Ratbi I, Falkenberg KD, Sommen M, Al-Sheqai N, Guaoua S, Vandeweyer G, Van Camp G. Heimler syndrome is caused by hypomorphic mutations in the peroxisome-biogenesis genes PEX1 and PEX6. Am J Hum Genet. 2015;97(4):535-545. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.08.011
- Ratbi I, Jaouad IC, Elorch H, Al-Sheqai N, Elalloussi M, Lyahyai J, Sefiani A. Severe early onset retinitis pigmentosa in a Moroccan patient with

- Heimler syndrome due to novel homozygous mutation of PEX1 gene. *Eur J Med Genet.* 2016;59(10):507-511. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.09.004
16. Björkhem I, Sisfontes L, Boström B, Kase BF, Blomstrand R. Simple diagnosis of the Zellweger syndrome by gas-liquid chromatography of dimethylacetals. *J Lipid Res.* 1986;27(7):786-791.
 17. Dacremont G, Vincent G. Assay of plasmalogens and polyunsaturated fatty acids in erythrocytes and fibroblasts. *J Inherit Metab Dis.* 1995;18(Suppl 1):84-89. doi: 10.1007/BF00711431
 18. Herzog K, Pras-Raves ML, Ferdinandusse S, Vervaart MAT, Luyf ACM, van Kampen AHC, Vaz FM. Plasma lipidomics as a diagnostic tool for peroxisomal disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(3):489-498. doi: 10.1007/s10545-017-0114-7
 19. Klouwer FCC, Ferdinandusse S, van Lenthe H, Kulik W, Wanders RJA, Poll-The BT, Vaz FM. Evaluation of C26:0-lysophosphatidylcholine and C26:0-carnitine as diagnostic markers for Zellweger spectrum disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(6):875-881. doi: 10.1007/s10545-017-0064-0
 20. Vogel BH, Bradley SE, Adams DJ, D'Aco K, Erbe RW, Fong C, Caggana M. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State: Diagnostic protocol, surveillance protocol, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab.* 2015;114(4):599-603. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.02.002
 21. Ferdinandusse S, Ebberink MS, Vaz FM, Waterham HR, Wanders RJA. The important role of biochemical and functional studies in the diagnostics of peroxisomal disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(4):531-543. doi: 10.1007/s10545-016-9922-4
 22. Berendse K, Engelen M, Ferdinandusse S, Majoie CBLM, Waterham HR, Vaz FM, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: Clinical manifestations in patients surviving into adulthood. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(1):93-106. doi: 10.1007/s10545-015-9880-2
 23. Herzog K, Pras-Raves ML, Ferdinandusse S, Vervaart MAT, Luyf ACM, van Kampen AHC, Vaz FM. Functional characterisation of peroxisomal β -oxidation disorders in fibroblasts using lipidomics. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(3):479-487. doi: 10.1007/s10545-017-0076-9
 24. Herzog K, Pras-Raves ML, Vervaart MAT, Luyf ACM, van Kampen AHC, Wanders RJA, Vaz FM. Lipidomic analysis of fibroblasts from Zellweger spectrum disorder patients identifies disease-specific phospholipid ratios. *J Lipid Res.* 2016;57(8):1447-1454. doi: 10.1194/jlr.M067470
 25. Abe Y, Honsho M, Nakanishi H, Taguchi R, Fujiki Y. Very-long-chain polyunsaturated fatty acids accumulate in phosphatidylcholine of fibroblasts from patients with Zellweger syndrome and acyl-CoA oxidase 1 deficiency. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2014;1841(4):610-619. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.01.001
 26. Heubi JE, Bove KE, Setchell KDR. Oral cholic acid is efficacious and well tolerated in patients with bile acid synthesis and Zellweger spectrum disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(3):321-326. doi: 10.1097/MPG.0000000000001621
 27. Ge MM, Hu L, Li Z, Cheng G, Yan K, Kong Y, Zhou W. Novel compound heterozygous mutations in the PEX1 gene in two Chinese newborns with Zellweger syndrome based on whole exome sequencing. *Clin Chim Acta.* 2017;470:24-28. doi: 10.1016/j.cca.2017.04.016
 28. Al-Sayed M, Al-Hassan S, Rashed M, Qeba M, Coskun S. Preimplantation genetic diagnosis for Zellweger syndrome. *Fertil Steril.* 2007;87(6):1468.e1-1468.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.09.014
 29. Lu P, Ma L, Sun J, Gong X, Cai C. A Chinese newborn with Zellweger syndrome and compound heterozygous mutations novel in the PEX1 gene: A case report and literature review. *Transl Pediatr.* 2021;10(2):446-453. doi: 10.21037/tp-20-167
 30. Huang Y, Liu L, Fang F, Zhou H, Liu X. Identification of a novel heterozygous variant in the PEX26 gene in an infant: A case report. *Transl Pediatr.* 2024;13(1):192-199. doi: 10.21037/tp-23-454
 31. Cheung A, Argyriou C, Yergeau C, D'Souza Y, Riou É, Lévesque S, Braverman N. Clinical, neuroradiological, and molecular characterization of patients with atypical Zellweger spectrum disorder caused by PEX16 mutations: A case series. *Neurogenetics.* 2022;23(2):115-127. doi: 10.1007/s10048-022-00684-7

X'e Bağlı Adrenolökodistrofi Tanısı ile İzlenen Hastaların Demografik, Klinik, Biyokimyasal, Radyolojik ve Moleküler Genetik Özelliklerinin İncelenmesi

Evaluation of the Demographic, Clinical, Biochemical, Radiological, and Molecular Genetic Characteristics of Patients Diagnosed with X-Linked Adrenoleukodystrophy

İD Suzan İCİL¹, İD Esra SAYAR¹, İD Sevgi DOĞAN¹, İD Şenay SAVAŞ ERDEVE², İD Ergin ATASOY³, İD Şükriye YILMAZ⁴, İD Mustafa KILIÇ⁵

¹Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrin Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Suzan İCİL; Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye; suzanicil@yahoo.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

İcıl S, Sayar E, Doğan S, Savaş Erdevi Ş, Atasoy E, Yılmaz Ş, Kılıç M. X'e Bağlı Adrenolökodistrofi Tanısı ile İzlenen Hastaların Demografik, Klinik, Biyokimyasal, Radyolojik ve Moleküler Genetik Özelliklerinin İncelenmesi. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.117-126

ÖZET Giriş: X'e bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD), *ABCD1* genindeki patojenik genomik değişiklikler sonucu çok uzun zincirli yağ asitlerinin peroksizomal beta-oksidasyonunun bozulması ile karakterize nörodegeneratif bir kalıtsal metabolik hastalıktır. X'e bağlı adrenolökodistrofi'nin ana fenotipleri; serebral adrenolökodistrofi, adrenomiyelonöropati (AMN) ve primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı) şeklindedir.

Materyal ve metod: Bu çalışmada tek merkezde 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.

Bulgular: 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 asemptomatik ve aile taraması ile tanı almıştı. Beyin manyetik rezonans görüntüleme de 2/5 hastada serebral adrenolökodistrofi (Loes skoru 3 ve 7) 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, C26/C22 oranı, 3/5'inde C24 düzeyi artmış olup, C22 düzeyi hepsinde normaldi. C26 düzeyi serebral adrenolökodistrofi'de daha yüksek saptandı.

Sonuç: Ciltte hiperpigmentasyon ve davranış problemleri tanı için

ABSTRACT Introduction: X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is an inherited neurodegenerative metabolic disorder characterized by impaired peroxisomal β -oxidation of very long-chain fatty acids caused by pathogenic variants in the *ABCD1* gene. The main clinical phenotypes of X-ALD are cerebral adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy (AMN), and primary adrenal insufficiency (Addison's disease).

Materials and methods: In this study, we evaluated five patients from four different families who were diagnosed and followed up at a single center within the past two years. Family histories, presenting symptoms and clinical findings, plasma very long-chain fatty acid levels, endocrine markers, neuroradiological findings, and *ABCD1* gene analysis results were examined.

Results: Among the patients, two were diagnosed with cerebral adrenoleukodystrophy, two siblings with Addison's disease, and one with the adrenomyeloneuropathy (AMN) subtype. All patients were male. The mean age at onset of initial symptoms was 16 years and 4 months, while the mean age at diagnosis was 20 years and 6 months. The most common presenting features were adrenal insufficiency (4/5) and neurological symptoms (3/5). One patient was asymptomatic and was diagnosed through family screening. Brain magnetic resonance imaging showed changes consistent with cerebral adrenoleukodystrophy in 2 of 5 patients (Loes scores 3 and 7), while it was normal in 3 of 5 patients. The patients were receiving cortisol replacement therapy and a diet restricted in very long-chain fatty acids. Hematopoietic stem cell transplantation was not performed in patients who did not show

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.

Anahtar kelimeler: Peroksizomal hastalıklar; X'e bağlı adrenolökodistrofi; *ABCD1*; adrenal yetmezlik; hiperpigmentasyon

clinical deterioration during follow-up. C26 levels, C24/C22 ratio, and C26/C22 ratio were elevated in all patients, C24 levels were elevated in 3 out of 5 patients, and C22 levels were normal in all patients. C26 level was found to be higher in cerebral adrenoleukodystrophy.

Conclusion: Skin hyperpigmentation and behavioral problems may serve as warning signs for diagnosis. In the presence of a positive family history, screening of asymptomatic siblings is important for early diagnosis and treatment. Larger patient cohorts are needed to determine the genotype–phenotype correlation and the relationship between plasma very long-chain fatty acid levels and prognosis.

Keywords: Peroxisomal disease; X-linked adrenoleukodystrophy; *ABCD1*; adrenal insufficiency; hyperpigmentation

GİRİŞ

X'e bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD) (OMIM #300100), çok uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA) peroksizomal beta-oksidasyonunun bozulması ile karakterize bir kalıtsal metabolik hastalıktır. X-ALD, VLCFA'nın β -oksidasyon için peroksizoma taşınmasını kolaylaştıran peroksizomal transmembran proteininin (ALDP) kodlanmasından sorumlu Xq28 lokusunda tanımlanmış *ATP bağlayıcı kaset alt ailesi D üyesi 1* (*ABCD1*) genindeki patojenik genomik değişikliklerin neden olduğu nörodejeneratif bir hastalıktır.^{1,2} Peroksizomal transmembran protein hasarı tüm dokularda VLCFA birikimine neden olur ve en belirgin artış beyin, spinal kord, periferik sinir, adrenal korteks ve testislerin Leydig hücrelerinde gözlenir.³ X-ALD en sık görülen peroksizomal hastalık olup, prevalansının 14.000 ile 17.000 erkek doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir.⁴ Kalıtım X'e bağlı resesif ve hastalık klinik olarak neredeyse tüm erkek hastalarda belirgindir. Ancak son zamanlarda kadın taşıyıcıların %80'inde, erkeklere göre daha hafif şiddette de olsa, semptomların geliştiği gösterilmiştir. Bu klinik belirtinin en olası açıklaması, ALD'li kadınları serebral ALD geliştirmekten koruyan diğer X-kromozomlarında *ABCD1* geninin normal bir kopyasının bulunması veya henüz keşfedilmemiş diğer genetik faktörlerdir.⁵

X-ALD'nin ana fenotipleri; serebral ALD (CALD), adrenomiyelonöropati (AMN) ve primer adrenal yetmezliktir (Addison hastalığı).⁵ Klinik bulgular ilerleyici nörolojik hasardan asemptomatik hastalara kadar değişen alt tipler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. En ağır ve en yaygın formu serebral ALD'dir. Serebral ALD ilerleyici davranışsal, bilişsel ve nörolojik bozukluklarla karakterize edilir; semptomların başlangıcı çocukluktan (tipik olarak 4 ile 8 yaş) ergenliğe (11 ile 21 yaş) ve yetişkinliğe kadar değişir. Adrenomiyelonöropati dorsal

kolon ve spinal kord dejenerasyonuna ikincil bacak güçsüzlüğü, spastisite, sakar yürüyüş, nöropatik ağrı, mesane, bağırsak ve cinsel disfonksiyonu ile karakterizedir; başlangıcı tipik olarak 20'li ve 30'lu yaşlardadır. Primer adrenokortikal yetmezliğin başlangıcı ise 2 yaşından yetişkinliğe kadar değişir (en sık 7,5 yaşına kadar). Heterozigot kadınlarda serebral ALD gelişme riski artmaz, ancak yaş ilerledikçe AMN ve primer adrenokortikal yetmezlik gelişme riski artar.⁶

Adrenal korteksin zona fasciculata ve reticularis'inde kolesterolün doymuş VLCFA ile kronik birikiminin sitotoksik etkilere, apoptoza ve sonuçta adrenal kortekste atrofiye ve kortizol üretiminin kaybına yol açtığına inanılmaktadır.^{7,8} Addison hastalığının, vakaların %38'inde ALD'nin ilk klinik belirtisi olduğu ve çocukluk çağında ALD'nin en yaygın başvuru semptomunu temsil ettiği bildirilmektedir.^{9,10} Bu nedenle, adrenal yetmezlik teşhisi konulduktan sonra, nedeni net değilse, tüm erkek çocuklar X-ALD açısından araştırılmalıdır. Ayrıca Leydig hücrelerindeki VLCFA toksisitesine bağlı olarak gonadal yetmezliğe işaret eden anormal hormon seviyeleri de X-ALD'de etkilenebilir.⁵ Bu çalışmada, dört farklı aileden beş X-ALD hastasının demografik, klinik, biyokimyasal, radyolojik ve moleküler genetik özellikleri araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde tanı alan ve takip edilen dört farklı aileden beş hastanın verileri geriye yönelik hasta kayıtları kullanılarak değerlendirildi. Hastaların aile öyküleri, başvuru yaş, semptom ve klinik bulguları, plazma VLCFA düzeyleri, endokrin belirteçler, nöroradyolojik bulguları ve *ABCD1* gen analiz sonuçları incelendi. Genomik değişiklikler American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) kriterleri kullanılarak sınıflandırıldı (Tablo 1).¹¹

Tablo 1. X-ALD tanısı alan hastaların demografik, klinik, biyokimyasal, görüntüleme ve genetik bulguları.

Hasta No	1	2a	2b	3	4
Semptom Yaşı	16 yaş 2 ay	6 yaş	yok	24 yaş	19 yaş 6 ay
Başvuru Yaşı	16 yaş 2 ay	14 yaş 2 ay	5 yaş 3 ay	24 yaş	20 yaş
Tanı Yaşı	16 yaş 8 ay	14 yaş 6 ay	5 yaş 8 ay	44 yaş 4 ay	22 yaş
Takvim Yaşı	20 yaş 8 ay	15 yaş 1 ay	5 yaş 10 ay	44 yaş 6 ay	23 yaş 4 ay
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
Akrabalık	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Aile öyküsü	Kuzeni zihinsel yetersizlik? Şizofreni	Yok	Yok	Yok	Dayıda epilepsi
Başvuru şikâyeti	Gecikmiş puberte bulguları, sakarlık, parmak ucu yürüme, ciltte ve dilde koyulaşma, içe kapanıklık	Ciltte koyulaşma	Kardeş taraması	Hipotansif atak, yürüme bozukluğu	Nöbet
Fizik muayene bulguları	Normal (şüpheli parmak ucu yürüme?, trunkal ataksi?)	Hiperpigmentasyon	Normal	Sol bacakta aksayarak yürüme	Normal
Laboratuvar					
VLCFA (plazma)					
C22 (41,1-90,3 µmol/L)	60,0	51,2	45,9	88,1	85,6
C24 (37,1-79,4 µmol/L)	118,1↑	64,7	75,2	98,7↑	138,4↑
C26 (0,6-1,3 µmol/L)	4,3↑	1,7↑	1,6↑	1,6↑	6,1↑
C24/C22 (0,689-1,008)	1,97↑	1,26↑	1,64↑	1,12↑	1,62↑
C26/C22 (0,011-0,026)	0,07↑	0,033↑	0,035↑	0,08↑	0,07↑
Kortizol (6,4-21 µgr/dl)	3,8↓	0,7↓	7,5	0,1↓	15,6
ACTH (0-46 pg/ml)	1014↑	>2000↑	>2000↑	283↑	346↑

Tablo 1 devamı. X-ALD tanısı alan hastaların demografik, klinik, biyokimyasal, görüntüleme ve genetik bulguları					
Beyin MRG	Korpus kallozum spleniyumu, optik radyasyo komşuluğundaki beyaz cevher, kortikospinal projeksiyon liflerinin supratentoryal ve beyin sapı düzeyindeki kesimlerinde T2 hiperintensitesi	Normal	Normal	Normal	Bilateral posterior oksipitoparyetal periventriküler beyaz cevherde simetrik hiperintens değişiklikler. Internal kapsül arka bacağı düzeyinden pons düzeyine doğru uzanan kortikospinal traktı etkileyen bilateral hiperintensite. Korpus kallozum spleniyumu düzeyinde volüm kaybı ve hiperintensite. Serebellar fissürler hafif belirgindir.
Spinal MRG	Normal	Normal	Yok	L2-3, L3-4, L4-5 düzeyinde disk protrüzyonu, L5-S1 düzeyinde nöral forameni kaudalden daraltan disk taşması	Yok
Loes Skoru	3--2	0	0	0	7
ABCD1 gen analizi (Hemizigot) (NM_000033.3)	c.652C>A p.(Pro218Thr)	c.631C>T p.(Leu211Phe)	c.631C>T p.(Leu211Phe)	c.1252C>T p.(Arg418Trp)	c.293C>T p.(Ser98Leu)
X-ALD alt türü	CALD	Addison	Addison	AMN	CALD
Tedavi	Hidrokortizon (10 mg/m ² /gün) VLCFA'dan kısıtlı diyet	Hidrokortizon (18 mg/m ² /gün) VLCFA'dan kısıtlı diyet	Hidrokortizon (10 g/m ² /gün) VLCFA'dan kısıtlı diyet	Prednizolon L-tiroksin VLCFA'dan kısıtlı diyet	Valproik asit, VLCFA'dan kısıtlı diyet
Prognoz	Liseyi bitirmiş. Üniversite sınavını kazanamamış. Sosyal değil, içine kapanık.	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil

ACTH: Adrenokortikotropik hormon; VLCFA: Çok uzun zincirli yağ asitleri; CALD: Serebral adrenolökodistrofi; AMN: Adrenomyelonöropati; 2a ve 2b no'lu hastalar kardeş.

Hasta 1

16 yaşında erkek hasta, gecikmiş puberte, dil ve ciltte koyulaşma, sakarlık ve içe kapanma şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde gecikmiş puberte bulguları ve hafif mukokutanöz hiperpigmentasyonu vardı. Nörolojik muayenesinde serebellar testleri normal ancak şüphe

heli parmak ucu yürümesi vardı. Yapılan endokrinolojik testlerinde kortizol düşük ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) yüksek saptandı. Düşük doz ACTH testine yeterli kortizol yanıtı alınamayarak adrenal yetmezlik tanısı konuldu. Plazma VLCFA analizinde C26 ve C24 düzeyleri ile C26/C22 ve C24/C22 oranlarında belirgin yükseklik saptandı. Nörolojik bulguları nedeniyle çekilen beyin ve

spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) X-ALD ile uyumlu olup Loes skorlaması 3 saptandı. Tanıya yönelik yapılan *ABCD1* gen analizinde patojenik varyant saptanması ile X-ALD'nin serebral ALD alt tipi (serebral ALD, adolesan dönem başlangıçlı yavaş ilerleyen form) tanısı konuldu. Adrenal yetmezlik nedeniyle hidrokortizon (10 mg/m²/gün) tedavisi ve çok uzun zincirli yağ asitlerinden kısıtlı diyet tedavisi başlandı. Hastaya 6 aylık periyotlarla beyin MRG kontrolleri yapıldı. Son beyin MRG'de ilerleme olmadığı görüldü. Hastanın izlemde pubertal gelişimi yaşatlarını yakaladı, cilt rengi açıldı. Lise eğitimini tamamladı ancak üniversite sınavını kazanamadı. WISC-R 71-79 (sınır zekâ) saptandı. İçer kapanıklığı ve sosyal izolasyonu devam ediyor. Hasta klinik ve radyolojik olarak yakın takip edilmektedir.

Hasta 2a- 2b

14 yaşında erkek hasta, 6 yaşından itibaren giderek cilt renginde koyulaşma saptanması üzerine başvurdu. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde ciltte hiperpigmentasyon dışında ek bulgusu yoktu. Nörolojik muayenesi normaldi. Endokrinolojik testlerinde kortizol düşük, ACTH yüksek, plazma VLCFA analizinde C26 düzeyi ile C26/C22 ve C24/C22 oranlarında yükseklik saptandı. Beyin MRG normal olup Loes skorlaması 0 idi. Tanıya yönelik yapılan *ABCD1* gen analizinde patojenik varyant saptanması ile X-ALD'nin yalnızca Addison hastalığı alt tipi tanısını aldı. Adrenal yetmezlik nedeniyle hidrokortizon (18 mg/m²/gün) tedavisi ve çok uzun zincirli yağ asitlerinden kısıtlı diyet tedavisi başlandı. İzlemde cilt rengi açılan ve nörolojik herhangi bir kötüleşmesi saptanmayan hasta 6 aylık periyotlarla klinik ve radyolojik (beyin MRG) olarak izlenmektedir.

Aile taraması sonucu herhangi bir semptomu olmayan ve fizik muayenesi normal olan 5 yaşındaki erkek kardeşinde de endokrinolojik testlerde adrenal yetmezlik ve plazma VLCFA analizinde C26 düzeyi ile C26/C22 ve C24/C22 oranlarında yükseklik saptandı. Beyin MRG normaldi. *ABCD1* gen analizinde patojenik varyant saptanması ile X-ALD'nin yalnızca Addison hastalığı tanısı aldı. Hidrokortizon (10 mg/m²/gün) tedavisi ve çok uzun zincirli yağ asitlerinden kısıtlı diyet tedavisi başlandı. Her iki kardeşin de psikometrik değerlendirmesi normal saptandı.

Hasta 3

44 yaşında erkek hasta, ilk kez 24 yaşında hipotansif atak sonrası saptanan adrenal yetmezliği nedeniyle erişkin endokrinoloji bölümünün takibinde olduğu öğrenildi. Son

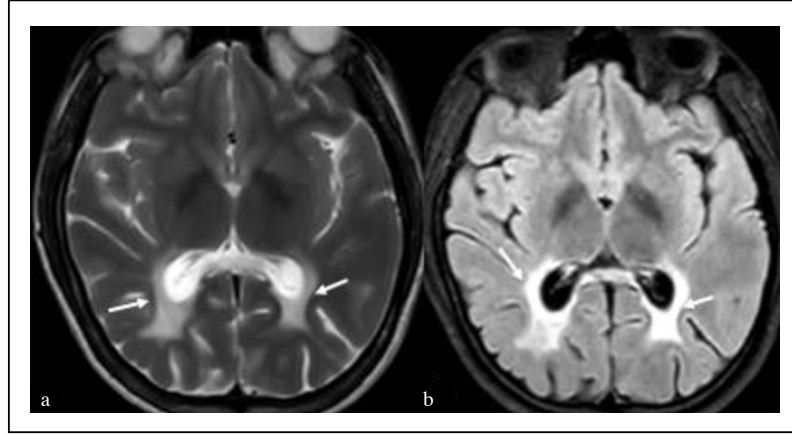
20 yıldır giderek artan denge kaybı ve yürüme bozukluğu şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde serebellar testlerinde bozulma ve sol bacakta aksayarak yürümesi vardı. Endokrinolojik testlerinde kortizol düşük, ACTH yüksek, plazma VLCFA analizinde C26 ve C24 düzeyleri ile C24/C22, C26/C22 oranında yükseklik saptandı. Nörolojik bulguları nedeniyle çekilen beyin MRG normaldi. Spinal MRG'de L4-L5 düzeyinde daha belirgin disk protrüzyonu, spinal kanal çapında daralma saptandı. *ABCD1* gen analizinde patojenik varyant saptanması ile X-ALD'nin AMN alt tipi tanısını aldı. Adrenal yetmezlik nedeniyle prednizolon tedavisi almaktaydı. Yürüme bozukluğu nedeniyle nöroloji, beyin cerrahi ve fizik tedavi tarafından takibe alındı. Nörolojik açıdan herhangi bir kötüleşmesi saptanmayan hasta 6 aylık periyotlarla klinik ve radyolojik (beyin ve spinal MRG) olarak izlenmektedir.

Hasta 4

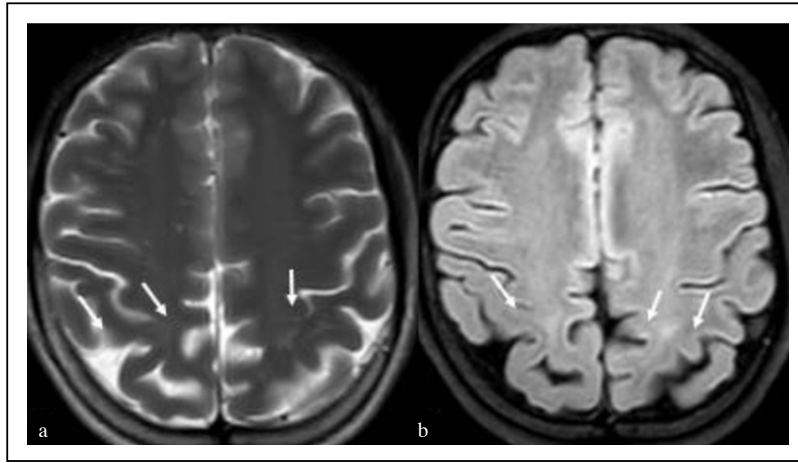
23 yaşında erkek hasta, ilk kez 20 yaşında nöbet şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesi normaldi. Nöbet nedeniyle çekilen beyin MRG'de X-ALD'yi destekleyen bulgular saptandı (Resim 1-3). Endokrinolojik testlerinde kortizol normal, ACTH yüksek, plazma VLCFA analizinde C26 ve C24 düzeyleri ile C26/C22 ve C24/C22 oranlarında belirgin yükseklik saptandı. Loes skorlaması 7 tespit edildi. *ABCD1* gen analizinde patojenik varyant saptanması ile serebral ALD alt tipi (serebral ALD, geç adolesan veya yetişkin başlangıçlı yavaş ilerleyen form) tanısı aldı. Hastada aktif hipokortizolizm semptomu olmadığından yakın takip planlandı. Nöbetleri nedeniyle valproik asit kullanılmaktadır. Nörolojik açıdan herhangi bir kötüleşmesi saptanmayan hastaya Loes skorunun 7 saptanması üzerine allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) için bilgi verildi. HLA doku gruplarının çalışılması için Hematoloji bölümüne yönlendirildi. Hasta son kontrollerine gelmediği için takibi yapılmadı.

SONUÇLAR

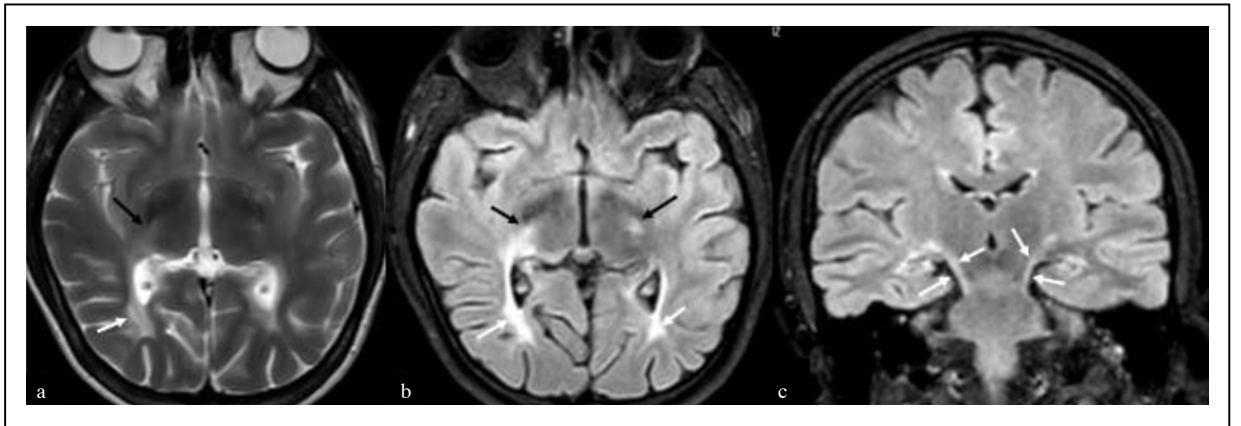
Hastaların tamamı erkek olup, ortalama ilk semptom yaşı 16 yaş 4 ay ve tanı yaşı 20 yaş 6 ay idi. Başvuru semptomları adrenal yetmezlik 4/5 (1/5'i gecikmiş puberte ve hiperpigmentasyon, 1/5'i hiperpigmentasyon, 1/5'i aile taraması, 1/5'i hipotansif atak), nörolojik semptomlar 3/5 (2/5'i yürüme bozukluğu, 1/5'i nöbet) idi. Bir hasta asemptomatikti ve aile taraması ile tanı almıştı. 1 ve 4 nolu hastalar serebral ALD, aynı aileden 2a ve 2b nolu



Resim 1. a) Aksiyel T2 ve b) FLAIR sekanslarda posteriorda derin beyaz cevherde, periventriküler alanda tutulum ile uyumlu intensite artışları.



Resim 2. a) Aksiyel T2 ve b) FLAIR sekanslarda sadece posterior oksipital kesimlerde izlenen sulkal derinleşme ve lokal atrofik değişiklikler.



Resim 3. a) Aksiyel T2 ve b) FLAIR sekanslarda posterior periventriküler tutulumun (beyaz oklar) yanında internal kapsül arka bacağına da tutulum ile ilişkili intensite artışı (siyah oklar); c) Her iki tarafta kortikospinal traktta tutulum (beyaz oklar).

hastalar Addison hastalığı, 3 nolu hasta ise AMN alt tipi ile izlendi. Genetik analizlerinde 1, 3 ve 4 nolu hastalarda daha önce tanımlanmış patojenik varyantlar tespit edilmiş olup; 2a ve 2b nolu hastalarda klinik önemi bilinmeyen (VUS), yenidoğan taramasında tanımlanan, ancak henüz hastalıkla ilişkilendirilmemiş varyant saptandı (adrenoleukodystrophy.info).

Hastaların tamamında ACTH ve kortizol düzeyleri mevcuttu. 4/5 hastada adrenal yetmezlik ile uyumlu idi, 1/5 hastada ise sınır hipokortizolizm mevcuttu. Tüm hastalarda plazma VLCFA düzeyleri mevcuttu. Hastaların tamamında C26 düzeyi, C24/C22 oranı, C26/C22 oranı, 3/5'inde C24 düzeyi artmış olup, C22 düzeyi hepsinde normaldi. C26 düzeyi serebral ALD tanılı hastalarda daha yüksek saptandı. Beyin MRG tüm hastalarda mevcuttu. 2/5 hastada serebral ALD ile uyumlu değişiklikleri mevcut iken, 3/5 hastada normal idi. 1 ve 4 nolu hastaların Loes skoru sırasıyla 3/2 ve 7 olup diğer hastaların Loes skoru 0 idi.

Hastaların tamamı çok uzun zincirli yağ asidinden kısıtlı diyet yapmaktaydı, 4/5 hasta adrenal yetmezlik nedeniyle steroid kullanmaktaydı.

TARTIŞMA

X'e bağlı adrenolökodistrofi, serebral form, AMN ve sadece Addison hastalığı şeklinde üç ana fenotip ile geniş bir klinik spektrum sergiler.⁵ X-ALD, multisistem bulguları olan bir grup hastalıktır. Vücudun çeşitli sistemleri, özellikle sinir ve endokrin sistem üzerinde yıkıcı etkiler oluşturur.¹² Klinik bulgular, farklı alt tiplerde izole adrenal yetersizliğinden hızla ilerleyen nörolojik disfonksiyona, kronik sakatlık veya mortaliteye kadar değişmektedir. Bu fenotipler, herhangi bir genotip-fenotip korelasyonu olmaksızın, aynı varyantı taşıyan hastalarda bile gözlenmektedir, bu da diğer modifiye edici epigenetik ve çevresel faktörleri düşündürmektedir.¹³

En ağır formu olan serebral ALD, erkek X-ALD hastalarının ~%60'ını etkiler ve beyin beyaz maddesinin hızla ilerleyen demiyelinizan inflamatuvar yıkımı ile karakterizedir. Tedavi edilmezse, serebral ALD hastalığının başlangıcından sonraki birkaç yıl içinde vejetatif durum veya ölümlerle sonuçlanır.⁹

Çocukluk ve ergenlik çağında görülen serebral ALD'de beyin MRG bulguları semptomlardan önce ortaya çıksa da ilk nörolojik bulgular arasında öğrenme ve davranış sorunları, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, ardından bilişsel gerileme, ataksi, kortikal körlük, sağırılık ve 6 ay ile 2 yıl içinde nöbetler ve tanıdan 5-10 yıl

sonra ölüm görülür.¹⁴ Bazı erkeklerde nöbetler ilk bulgu olabilir. Yetişkin serebral ALD hastaları ise daha çok demans, davranış bozuklukları ve fokal nörolojik defisit ile başvurmurlar.⁶ Çalışmamızda nörolojik semptomları olan serebral ALD tanısı alan iki hastamız vardı. 1 nolu hastamızda silik olmakla birlikte bilişsel gerileme ve davranış sorunları mevcuttu. 4 nolu hastamızda ise ilk bulgu olarak nöbet ile başvurmuştu.

Adrenomiyelonöropati öncelikle yetişkinlik döneminde görülür ve çoğunlukla spinal tutulum, yürüme güçlüğü ve sfinkter disfonksiyonu ile kendini gösterir. Çalışmalar AMN'li yetişkinlerin %27-63'ünde serebral semptomlar geliştiğini ve bunun da hızlı gerileme ve erken ölüme yol açtığını bildirmiştir.¹⁴ 3 nolu hastamız semptomların daha geç başladığı ve ilk semptomun miyelopati olduğu AMN fenotipine sahipti, ancak sfinkter disfonksiyonu henüz gelişmemişti. Hastamızda saptanan yürüme bozukluğunun spinal MRG'de saptanan disk protrüzyonuna ve spinal kanal çapındaki daralmaya bağlı olabileceği düşünüldü. Nörolojik semptomların ilerlemesi açısından yakın takip altındadır. Adrenomiyelonöropati ile ilgili olarak, spinal kordun MR görüntülemesi standart sekanslarda belirgin değildir, ancak ilerlemiş vakalarda atrofi gösterebilir. Adrenomiyelonöropati'de kontrast artışı gözlenmez, çünkü inflamasyon beyin dışı lezyonların bir özelliği değildir.¹⁵

Erkeklerde "sadece Addison hastalığı" başlangıcı 2 yaş ile yetişkinlik arasında herhangi bir zaman diliminde ortaya çıkabilir, ancak tipik olarak belirgin nörolojik anormallikler olmaksızın 7,5 yaşından önce ortaya çıkar. Belirtiler arasında kortizol yetersizliğine bağlı açıklanamayan kusma, halsizlik ve koma ile birlikte artmış ACTH'ye bağlı hiperpigmentasyon yer alır.¹⁶ Başlangıçta yalnızca primer adrenokortikal yetmezlik tanısı konulan erkeklerde bazı nörolojik bulguların onlarca yıl sonra gelişme ihtimalinin olduğu dikkate alınmalı ve yakın izlenmelidir.⁶ 2a nolu on altı yaşındaki hastamız ciltte hiperpigmentasyon ile saptanan adrenal yetmezlik sonrası tanı almıştı. Nörolojik bulguları mevcut değildi. Aile taraması sonrası tanı alan aseptomatik 5 yaşındaki erkek kardeşinde de adrenal yetmezlik saptanmıştı. X'e bağlı adrenolökodistrofi, bazı gelişmiş ülkeler dışında yenidoğanlarda rutin olarak taranmadığından, spesifik olmayan bulgular nedeniyle doğru ve erken tanı koymak zordur.^{17,18} Adrenal yetmezliğin, vakaların yaklaşık %40'ında ALD'nin ilk belirtisi olduğu bildirilmektedir ve birincil laboratuvar bulgusu yüksek ACTH seviyeleri, azalan kortizol seviyeleri ve 'cosyntropin' stimülasyonuna anormal yanıtıdır.¹⁰ Ayrıca, adrenal yetmezliği olan kadınlarda X-ALD'nin akılda tutulması gerekir. Her ne kadar olgu serimiz kadınları içermese de

hastalarda, kadın heterozigotların yaşamlarının üçüncü on yılından sonra yürüme sorunları, spastisite ve idrar kaçırma gibi miyeloopati belirtileri geliştirebileceğini, altıncı on yıldan sonra nöropatik ağrının ortaya çıkabileceğini akıldan tutmak önemlidir. Çok nadir olarak her iki allelin de etkilendiği X inaktivasyonu nedeniyle kadınlarda serebral ALD rapor edilmiştir.¹⁴

Leydig hücrelerindeki VLCFA toksisitesine bağlı olarak hipogonadizm olabilir.⁵ X'e bağlı adrenolökodistrofi'de testis işlevinin değerlendirilmesi ve bu bozukluğun etiolojisi bilinmeyen primer hipogonadizmin ayırıcı tanısına dahil edilmesi gerekmektedir.¹⁹ 1 nolu hastamızda gecikmiş puberte ile uyumlu tedaviyi gerektirmeyecek düzeyde ılımlı testiküler yetmezlik bulguları mevcuttu.

Santral sinir sistemi ve adrenal korteksin beyaz maddesinde biriken VLCFA'lar (>22 karbon) GC-MS (Gas Chromatography Mass Spectrometry) tekniği kullanılarak plazmada tespit edilebilir. Testler genellikle üç VLCFA parametresini içerir: heksakosanoik asit (C26:0) ve tetrakosanoik asit (C24:0) düzeyi ve bu iki bileşiğin dokosanoik aside (C22:0) oranı (normal değerler C24:0/C22:0 oranı <1,0 ve C26:0/C22:0 oranı <0,02). Heksakosanoik asit en tutarlı şekilde yükselen asittir ve bu nedenle hastalığın tanısı için önemli olduğu düşünülmektedir. Dikkat çekici bir şekilde, VLCFA düzeyleri diğer peroksisomal bozukluklarda da yükselirken, karaciğer yetmezliği olan veya ketojenik diyet uygulayan hastalarda da yanlışlıkla yükselebilir.²⁰ Çalışmamızda adrenal yetmezliği olan hastalarda altta yatan X-ALD'yi ortaya çıkarmak için bakılan plazma VLCFA analizleri hastaların tamamında anormaldi. Ancak yükselmiş VLCFA'lar X-ALD'ye özgü olmadığından ve beta-oksidasyonun diğer peroksisomal bozukluklarında da görülebileceğinden, hastalarımızın tamamına *ABCD1* gen analizi yapılarak tanı desteklenmiştir.⁶

Radyografik bulguların saptanması serebral ALD'de önemlidir. En yaygın radyolojik bulgular (vakaların %66'sı), serebral atrofi ve korpus kallozum splenium, internal kapsül arka kolu ve parieto-okspital beyaz maddenin demiyelinizasyonunu içerir.^{21,22} Genellikle bilateral-dir ancak bazen özellikle önceki kafa travması serebral ALD'yi tetiklemişse yalnızca bir tarafla sınırlı olabilir.²³ Adrenomiyelönöropati'de iç kapsül ve bazal ganglionların tutulumu başlangıçta distal aksonopati ile başvuran yetişkinlerde tanımlanmıştır.²⁴ Çalışmamızda serebral ALD tanısı alan 1 ve 4 nolu hastaların beyin MRG'sinde X-ALD ile uyumlu görünümler dikkat çekiciydi (Resim-1,2,3) X'e bağlı adrenolökodistrofi'ye özgü nörolojik fonksiyon ölçeği (NFS) ve Loes MRG şiddet skorlaması

hastalığın şiddetini belirlemek için kullanılır. Loes ve arkadaşları tarafından X-ALD'deki MRG anormalliklerinin derecesini değerlendirmek için bir derecelendirme sistemi önerilmiştir.²⁵ Bu, FLAIR veya T2W görüntülerinde hiperintens lezyonların derecesini, yaygınlığını ve bölgesel atrofi derecesini değerlendiren 34 puanlık bir ölçektir (0: normal, 34: en şiddetli) ve HSCT yanıt için öngörücü değere sahip olduğu (Loes skoru ≤ 9) kanıtlanmıştır.^{26,27} Serebral ALD tanısı alan 1 nolu hastalarımızda Loes skoru düşük saptanmıştı. Klinik ve radyolojik olarak kötüleşmesi yoktu. 4 nolu hastamızda ise Loes skoru 7 saptanmıştı. Hastaya HSCT için bilgi verildi. HLA doku gruplarının çalışılması için Hematoloji bölümüne yönlendirildi. Hasta son kontrollerine gelmediği için takibi yapılamadı.

Tedavi seçenekleri arasında yağ alımının, özellikle de VLCFA'ların ve doymuş yağların birikmesini önlemek için bunların kısıtlanmasını içeren diyet tedavileri bulunur. Toplam yağ alımı toplam kaloringin %15'i ile sınırlandırılır ve günlük olarak en fazla 5-10 mg C26:0 alınmasına izin verilir.⁵ Ancak, VLCFA'ların çoğunluğu endojen kökenli olduğundan bu yaklaşım yeterli değildir. Lorenzo'nun Yağı (LO) olarak da adlandırılan oleik asit (C18:1) ve erusik asit (C22:1) karışımı da uygulanmıştır. Lorenzo'nun Yağı'nın, VLCFA sentezinden sorumlu birincil enzim olan ELOVL1'i inhibe ederek VLCFA'nın uzamasını durdurduğu gösterilmiştir. Ancak, kontrollü klinik çalışmalar semptomatik hastalarda, nörolojik veya endokrin fonksiyonun iyileştiğini gösterememiştir veya hastalığın ilerlemesini durduramamıştır.⁵ Hastalarımızın tamamına çok uzun zincirli yağ asidinden kısıtlı diyet tedavisi verildi. Diyet ile plazma VLCFA düzeylerinde düşüş gözlemlendi.

Tedavinin en önemli yönlerinden biri serebral demiyelinizasyonun önlenmesidir. Serebral ALD'de erken evre beyin tutulumu olan bireyler, hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) veya gen tedavisi (HSCGT) ile hastalığa özgü sağ kalımı artırabilir ve nörolojik durumun uzun vadeli stabilizasyonunu ve iyileşmesini sağlayabilir.²⁸ Beyin MRG'de serebral demiyelinizasyon varlığında fakat nörolojik semptom yok veya minimal ise etkilidir. Hastalığın erken dönemlerinde (Loes skoru 4.5-9 arası) uygulandığında etkilidir. HSCT/HSCGT daha ileri dönemdeki hastalarda sınırlı etkiye sahiptir.²⁹ İleri serebral tutulumu olan hastalar için (Loes skoru 9 ve üzeri) etkili bir tedavi seçeneği mevcut değildir.²⁵ Uzun süre bağımsız tek başına hareket edemeyen mesane disfonksiyonu gelişmiş ileri evre spinal kord tutulumu olan erişkin hastalarda da başarı şansı düşüktür. Bu nedenle yenidoğan taraması ile ALD'yi doğumda tespit etmek, serebral ALD riski taşı-

yan erkek çocukların beyin MRG takibi ile semptomların başlamadan önce tanımlanmasına ve zamanında HSCT uygulanmasına olanak sağlar.²⁹

Adrenomiyelonöropati hastalarının %50'sinde serebral tutulum gelişmezken, HSCT'nin AMN'deki ana patolojik özellik olan inflamatuvar olmayan distal aksonopatiyi etkilemesi oldukça düşük bir ihtimaldir. Ayrıca çocukluk çağında serebral ALD için HSCT'den başarıyla geçen hastaların retrospektif serilerinde, bunun yetişkinlikte AMN'nin başlangıcını önleyemediği gösterilmiştir. Veriler sınırlı olsa da HSCT'nin adrenal yetmezliği etkilemesi olası değildir, bu nedenle AMN'de HSCT uygulamasının risk-fayda oranı açısından uygun olamayabileceği düşünülmektedir.⁵

SONUÇ

Asemptomatik erkeklerin tanımlanması, steroid replasmanının zamanında başlatılması ile ölümcül olabilen adrenal krizi önler. Beyin MRG'nin yakın periyotlarla izlenmesi de HSCT için aday olan hastaların, ciddi nörolojik bozukluk ortaya çıkmadan önce tedavinin en yüksek başarı şansına sahip olduğu bir aşamada uygulanmasına olanak tanır. Ayrıca hastalık ile ilişkilendirilen semptomların varlığı sonucunda bir indeks vaka tespit edilir edilmez, aile taraması yapılmalı, böylece erken tedavi ve genetik danışmanlık sunulmalıdır. Genotip fenotip ilişkisi ve plazma VLCFA düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişkiyi saptamak için çok sayıda hastaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H et al. X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature*. 1993;361(6414):726-730. doi: 10.1038/361726a0.
2. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(3):140-151. doi: 10.1038/ncpneuro0421.
3. Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci*. 2020;80(1):52-72. doi: 10.1002/jdn.10003.
4. Gupta AO, Raymond G, Pierpont EI, Kemp S, McIvor RS, Rayannavar A, et al. Treatment of cerebral adrenoleukodystrophy: allogeneic transplantation and lentiviral gene therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(9):1151-1162. doi: 10.1080/14712598.2022.2124857.
5. Vlachou, Sophia, George Kanakis, and Gregory Kaltsas. "Adrenal insufficiency due to X-linked adrenoleukodystrophy." *Endotext*[Internet] (2024). Erişimlinki: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278944/>
6. Raymond, Gerald V., Ann B. Moser, and Ali Fatemi. "X-Linked Adrenoleukodystrophy Synonym: X-ALD." *Gene Reviews*; University of Washington: Seattle, WA, USA (2023). Erişim linki: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/>
7. Johnson AB, Schaumburg HH, Powers JM. Histochemical characteristics of the striated inclusions of adrenoleukodystrophy. *J Histochem Cytochem*. 1976;24(6):725-730. doi: 10.1177/24.6.59773.
8. Powers JM, Schaumburg HH, Johnson AB, Raine CS. A correlative study of the adrenal cortex in adreno-leukodystrophy--evidence for a fatal intoxication with very long chain saturated fatty acids. *Invest Cell Pathol*. 1980;3(4):353-376.
9. Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. Adrenoleukodystrophy- neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10):606-15. doi: 10.1038/nrendo.2016.90.
10. Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, et al. The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):118-126. doi: 10.1210/je.2018-01307. PMID: 30252065.
11. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
12. Hein S, Schönfeld P, Kahlert S, Reiser G. Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture. *Hum Mol Genet*. 2008;17(12):1750-1761. doi: 10.1093/hmg/ddn066.
13. Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet*. 2015;8:109-121. doi: 10.2147/TACG.S49590.
14. Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev*. 2020;41(4):577-593. doi: 10.1210/edrv/bnaa013.
15. Dubey P, Fatemi A, Huang H, Nagae-Poetscher L, Wakana S, Barker PB et al. Diffusion tensor-based imaging reveals occult abnormalities in adrenomyeloneuropathy. *Ann Neurol*. 2005;58(5):758-766. doi: 10.1002/ana.20643.
16. Nascimento M, Rodrigues N, Espada F, Fonseca M. Adrenoleukodystrophy: a forgotten diagnosis in children with primary Addison's disease. *BMJ Case Rep*. 2012;2012:bcr2012006308. doi: 10.1136/bcr-2012-006308.
17. Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(10):486. doi: 10.1007/s11910-014-0486-0.
18. Moser AB, Jones RO, Hubbard WC, Tortorelli S, Orsini JJ, Caggana M, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Int J Neonatal Screen*. 2016;2(4):15. doi: 10.3390/ijns2040015.
19. Assies J, Gooren LJ, Van Geel B, Barth PG. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *Int J Androl*. 1997;20(5):315-321. doi: 10.1046/j.1365-2605.1997.00066.x.
20. Stradomska TJ, Bachariski M, Pawłowska J, Syczewska M, Stolarczyk A, Tylki-Szymańska A. The impact of a ketogenic diet and liver dysfunction on serum very long-chain fatty acids levels. *Lipids*. 2013;48(4):405-409. doi: 10.1007/s11745-013-3761-y.
21. Schaumburg HH, Powers JM, Raine CS, Spencer PS, Griffin JW, Prineas JW et al. Adrenomyeloneuropathy: a probable variant of adrenoleukodystrophy. II. General pathologic, neuropathologic, and biochemical aspects. *Neurology*. 1977;27(12):1114-1119. doi: 10.1212/wnl.27.12.1114.
22. Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Gupte N, Bezman L, Moser HW et al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2003;61(3):369-374. doi: 10.1212/01.wnl.0000079050.91337.83.
23. Raymond GV, Seidman R, Monteith TS, Kolodny E, Sathe S, Mahmood A et al. Head trauma can initiate the onset of adreno-leukodystrophy. *J Neurol Sci*. 2010;290(1-2):70-74. doi: 10.1016/j.jns.2009.11.005.

24. Kim JH, Kim HJ. Childhood X-linked adrenoleukodystrophy: clinical-pathologic overview and MR imaging manifestations at initial evaluation and follow-up. *Radiographics*. 2005;25(3):619-31. doi: 10.1148/rg.253045118.
25. Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15(9):1761-1766.
26. McKinney AM, Nascene D, Miller WP, Eisengart J, Loes D, Benson M, et al. Childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: diffusion tensor imaging measurements for prediction of clinical outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(3):641-649. doi: 10.3174/ajnr.A3232.
27. Kumar S, Sait H, Polipalli SK, Pradhan GS, Pruthi S, Kapoor S. Loes Score: Clinical and Radiological Profile of 22 Patients of X-Linked Adrenoleukodystrophy: Case Series from a Single Center. *Indian J Radiol Imaging*. 2021;31(2):383-390. doi: 10.1055/s-0041-1734366.
28. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood*. 2011;118(7):1971-1978. doi: 10.1182/blood-2011-01-329235.
29. Raymond GV, Aubourg P, Paker A, Escolar M, Fischer A, Blanche S, et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(3):538-548. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.036.

Erişkin Başlangıçlı Adrenomyelopati Olgusu

A Case of Adult-Onset Adrenomyelopathy

¹ Ayşe ŞENOL ERSAK¹, ² Halil Tuna AKAR², ³ Deniz TORUN³, ⁴ Yılmaz YILDIZ¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, Ankara, Türkiye

²Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Ankara, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Ayşe ŞENOL ERSAK; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, Ankara, Türkiye; ayseseno194@gmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Şenol Ersak A, Akar HT, Torun D, Yıldız Y. Erişkin Başlangıçlı Adrenomyelopati Olgusu. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroxisomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.127-129

ÖZET Bu olgu sunumunun amacı, 23 yaşında X'e bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD) tanısı konan 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 denge kaybı yakınması 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 amino asit delesyonu saptandı. Lorenzo'nun yağı kullanma isteği olan hastaya hidrokortizon replasmanına ek olarak çok uzun zincirli yağ asitlerinden fakir diyet başlandı.

Bu olgu, spastik paraparezi ile başvuran erişkinlerde X-ALD'nin göz önünde bulundurulmasının önemini vurgulamaktadır. Hastalığın doğası gereği nöropati gelişmesi durumunda fizik muayenede hiperrefleksinin ve spastisitenin 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.

Anahtar kelimeler: Peroxisomal hastalıklar; adrenolökodistrofi

ABSTRACT This case report presents a 23-year-old male diagnosed with X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD), emphasizing the clinical manifestations and diagnostic approach. The patient reported an eight-month history of progressive numbness in the lower limbs, gait disturbances and balance impairment. A detailed family history revealed adrenal insufficiency in a nephew and mobility issues in a sibling, raising suspicion of a hereditary metabolic disorder. Clinical examination showed spastic paraparesis, and further metabolic and genetic investigations confirmed elevated very long-chain fatty acid (VLCFA) levels and adrenal insufficiency. Genetic testing identified a hemizygous amino acid deletion in the ABCD1 gene. The patient was started on a VLCFA-restricted diet including Lorenzo's oil and received hydrocortisone replacement therapy.

This report highlights the importance of considering X-ALD in adults presenting with spastic paraparesis. Neuropathy in such cases may mask classical neurological signs like hyperreflexia and spasticity underscoring the need for comprehensive biochemical and genetic evaluation. Greater clinical awareness and a multidisciplinary diagnostic approach are essential for the timely identification and management of rare metabolic disorders such as X-ALD.

Keywords: Peroxisomal disorders; adrenoleukodystrophy

GİRİŞ

X'e bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD; OMIM: #300100), adrenolökodistrofi proteini olarak da bilinen ATP taşıyıcı kaset taşıyıcıları alt ailesi D üyesi 1'i kodlayan, Xq28 lokusunda bulunan ABCD1 genindeki patojenik değişikliklerin neden olduğu bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu mutasyonlar, çok uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA) peroksisom içine taşınmasını engelleyerek

bu yağ asitlerinin merkezi sinir sistemi, spinal kord, adrenal korteks ve testisler gibi dokularda birikmesine yol açar. X-ALD'nin görülme sıklığı yaklaşık 1/17.000 olarak bildirilmektedir.^{1,2}

X-ALD'nin klinik spektrumu geniştir; çocukluk çağında hızlı ilerleyen serebral formdan erişkin yaşta ortaya çıkan daha yavaş seyirli miyelonöropati formuna kadar farklı fenotiplerde ortaya çıkabilir.^{2,3} Adrenal yetmezlik tek bulgu olarak bile görülebilir. Heterozigot kadınlarda

çocukluk çağında hızlı seyirli serebral tutulum beklenmez; adrenal yetmezlik nadirdir ve çoğunlukla daha hafif nörolojik semptomlar görülür.⁴ Bu klinik çeşitlilik tanının gecikmesine neden olabilir ve prognozun öngörülmesini güçleştirir. Aynı mutasyonu barındıran ailelerin erkek bireylerinde bile farklı fenotipler görülebilir. Erken tanı, özellikle çocukluk çağı serebral formda uygun tedavi stratejilerinin zamanında uygulanabilmesi ve klinik seyir üzerinde olumlu etki sağlanabilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bazı ülkelerde yenidoğan taraması kapsamındadır.⁴

Bu bölümde 23 yaşında tanı alan bir erkek hasta üzerinden X-ALD'nin tanınal ipuçları vurgulanacaktır.

OLGU SUNUMU

Yirmi üç yaşında erkek hasta, yaklaşık sekiz aydır bacaklarda uyuşma, yürüme bozukluğu ve dengesizlik yakınmaları ile başvurdu. Görme ile ilgili sorun ya da bilişsel işlevlerde bozulma öyküsü bulunmuyordu. Hasta 40 yaşındaki annenin 8. gebeliğinden 6. yaşayan çocuk olarak doğmuş olup yenidoğan döneminde hastane yatışı olmamıştı. Erkek kardeşlerinden birinin yaklaşık 20 yıldır yürüme güçlüğü olduğu, bir kız kardeşinin oğlunda adrenal yetmezlik tanısı bulunduğu, diğer erkek kardeşlerden ikisinin çocuk yaşta ateşli hastalık sonrası kaybedildiği öğrenildi. Fizik muayenede vücut ağırlığı 82,5 kg, boyu 177,5 cm, beden kitle indeksi 26 kg/m² idi; Nörolojik muayenede bilinci açık, koopere ve yönelimi tam idi; kranial sinir muayenesi doğaldı. Üst ekstremiteler kas gücü tam olup alt ekstremitelerde proksimal ve distal kaslarda hafif güç kaybı (4+/5) saptandı. Spastik yürüyüş mevcut, derin tendon refleksleri alt ekstremitelerde hiperaktif, topuk ve parmak ucunda yürüyüş bozuk, Romberg testi pozitif bulundu. Laboratuvar incelemelerinde plazma çok uzun zincirli yağ asitlerinde yükseklik saptandı (C26:0: 1,88 µmol/L (N: 0,6-1,3), C24:0: 92,09 µmol/L (N: 37,4-79,4), C22:0: 81,74 µmol/L (N: 41,1-90,3), C24:0/C22:0 oranı: 1,13 (N: 0,68-1,0), C26:0/C22:0 oranı: 0,02). Endokrinolojik testlerde kortizol düzeyi düşük 5,58 µg/dL (N: 6,7-22,6), Adrenokortikotropik hormon (ACTH) değeri yüksek 4105 pg/mL (N: 0-46) olup primer adrenal yetmezlik ile uyumlu idi. Beyin, servikal ve torakal spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri normal iken, lomber MRG'de L5-S1 diskinde dejenerasyona bağlı sinyal kaybı ve anterior epidural yağlı mesafede hafif daralma izlendi. Genetik analizde ABCD1 geninde (NM_000033.4) c.1895_1897del (p.Thr632del) hemizigot delesyon saptandı ve bu varyant muhtemel patojenik olarak sınıflandırıldı. Bu bulgularla X-ALD tanısı doğru-

lanan hastaya günlük hidrokortizon başlandı, çok uzun zincirli yağ asitlerinden fakir, hasta isteği ile Lorenzo'nun yağını içeren ve 3000 kcal/gün enerjili diyet düzenlendi, ayrıca fizik tedavi ve rehabilitasyon programına yönlendirildi.

TARTIŞMA

X-ALD, klinik bulguların çeşitliliği nedeni ile tanınal güçlükler yaratan ilerleyici bir peroksizomal hastalıktır. Çocukluk çağında gözlenen ağır serebral formdan etkilenmemiş erkek olguların büyük kısmında erişkin yaşta adrenomiyelonöropati (AMN) fenotipi gelişmektedir. Semptomlar genellikle 20'li veya 30'lu yaşlarda başlamaktadır. Kadın taşıyıcıların ise izlemde yaklaşık %65'inde spinal kord tutulumu ile ilişkili klinik bulgular ortaya çıkmakta, nadiren de olsa semptomlar 20'li yaşlarda başlayabilmektedir.² AMN'nin erken dönemdeki tipik belirtileri bacaklarda uyuşma, ardından gelişen spastik yürüyüş bozukluğu ve mesane/bağırsak inkontinansıdır. Kadın taşıyıcılarda da dizestezi bildirilmiş olup erkek hastalarda olduğu gibi periferik sinir tutulumu görülebilmektedir.^{2,5}

Hastalığın patolojik temeli, spinal kord uzun traktlarını ve daha az olmakla birlikte periferik sinirleri etkileyen inflamatuvar olmayan bir distal aksonopati'dir.⁶ Alt ekstremitelerde yavaş ilerleyen motor güçsüzlük tipiktir ve çoğu olguda üst ekstremiteler korunur. Klinik seyir çoğu kez yavaş ilerleyicidir ancak 1-2 dekad içinde alt ekstremitelerde ağır fonksiyon kaybına yol açabilir. Beyin MRG bulguları genellikle normaldir bazı olgularda piramidal traktlarda hafif sinyal artışı görülebilir ve bu değişikliklerin Wallerian dejenerasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak bu sinyaller supratentorial beyaz cevhere uzandığında serebral ALD ile uyumlu kabul edilmektedir. Spinal MRG'sinde ise zamanla non-spesifik atrofi gelişebilmektedir.^{7,8}

Moleküler düzeyde, spinal korddaki miyelin lipidlerinde biriken çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA), oksidatif stresin artmasına ve mitokondriyal disfonksiyona neden olarak ATP'ye bağımlı aksonal taşıyımı bozmaktadır.⁹ Histolojik analizlerde dorsal kök ganglionlarında belirgin nöron kaybı gözlenmemiş daha ziyade akson dejenerasyonu tanımlanmıştır.⁶ Ayrıca, son yıllarda yapılan çalışmalar mikrogial aktivasyon ve fagositozun patogeneze rolünü göstermiştir. Mikrogiallarda MFGE8 ve TREM2'nin eksprese olduğu bunun da sinaps kaybı ve nöronal hasarı hızlandığı bildirilmiştir.¹⁰

Doğal seyir açısından bakıldığında, AMN hastalarının yaklaşık %20'sinde on yıllık süreçte ek serebral demiyeli-

nizasyon gelişebilmektedir.⁵ Bu lezyonlar aktif nöroinflamatuvar evreye geçtiğinde prognoz çocukluk çağı serebral ALD'ye benzer şekilde kötüleşmektedir. Ayrıca AMN olgularının yaklaşık %70'inde adrenokortikal yetmezlik gelişmekte, benzer oranda hastada subklinik testiküler disfonksiyon saptanabilmektedir.^{11,12}

ALD'nin şiddetli formu olan serebral tipte erken hematopoietik kök hücre naklinin sağkalım açısından iyileşmelerle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.^{4,13} Ayrıca, ALD için lentiviral hematopoietik kök hücre gen tedavisi gibi yeni tedaviler de gündeme gelmiştir.⁴ Hastalığın yenidoğan döneminde taranması ve erken dönem tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmesi hastalığın prognozu açısından önem taşımaktadır.¹³ AMN alt tipinde hematopoietik kök hücre naklinin prognoz üzerine etkisine dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Hastalığın patogenezinde çok uzun zincirli yağ asitlerinin rol oynaması tedavide

VLCFA kısıtlı diyetler ve Lorenzo'nun yağı ile yapılan diyetleri gündeme getirmiş ancak yapılan çalışmalarda AMN ve serebral ALD olgularında hastalığın ilerlemesini durdurduğu gösterilememiştir.^{4,5,14}

SONUÇ

Erken dönemde multipl skleroz veya herediter spastik paraparezi gibi hastalıklarla karışabilen bu tabloda dikkatli klinik değerlendirme, ayrıntılı aile öyküsü, endokrinolojik değerlendirme, çok uzun zincirli yağ asitlerinin tayini ve genetik analizler tanı için ipucu sağlamaktadır. Radyolojik incelemeler erişkin AMN fenotipinde normal ya da non-spesifik olabilir. Multidisipliner yaklaşım, özellikle metabolizma, nöroloji, endokrinoloji, genetik ve fizik tedavi işbirliği, bu hastaların yönetiminde kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

- Cappa M, Todisco T, Bizzarri C. X-linked adrenoleukodystrophy and primary adrenal insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1309053. doi:10.3389/fendo.2023.1309053
- Engelen M, Kemp S, de Visser M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis*. Aug 13 2012;7:51. doi:10.1186/1750-1172-7-51
- van Roermund CW, Visser WF, Ijlst L, et al. The human peroxisomal ABC half transporter ALDP functions as a homodimer and accepts acyl-CoA esters. *FASEB J*. Dec 2008;22(12):4201-8. doi:10.1096/fj.08-110866
- Türk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci*. Feb 2020;80(1):52-72. doi:10.1002/jdn.10003
- van Geel BM, Assies J, Wanders RJ, Barth PG. X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jul 1997;63(1):4-14. doi:10.1136/jnnp.63.1.4
- Powers JM, DeCiero DP, Ito M, Moser AB, Moser HW. Adrenomyeloneuropathy: a neuropathologic review featuring its noninflammatory myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. Feb 2000;59(2):89-102. doi:10.1093/jnen/59.2.89
- Dubey P, Fatemi A, Huang H, et al. Diffusion tensor-based imaging reveals occult abnormalities in adrenomyeloneuropathy. *Ann Neurol*. Nov 2005;58(5):758-66. doi:10.1002/ana.20643
- Fatemi A, Smith SA, Dubey P, et al. Magnetization transfer MRI demonstrates spinal cord abnormalities in adrenomyeloneuropathy. *Neurology*. May 24 2005;64(10):1739-45. doi:10.1212/01.WNL.0000164458.02141.06
- Fourcade S, Lopez-Erauskin J, Galino J, et al. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet*. Jun 15 2008;17(12):1762-73. doi:10.1093/hmg/ddn085
- Gong Y, Sasidharan N, Laheji F, et al. Microglial dysfunction as a key pathological change in adrenomyeloneuropathy. *Ann Neurol*. Nov 2017;82(5):813-827. doi:10.1002/ana.25085
- Assies J, Gooren LJ, Van Geel B, Barth PG. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *Int J Androl*. Oct 1997;20(5):315-21. doi:10.1046/j.1365-2605.1997.00066.x
- Moser HW, Moser AB, Naidu S, Bergin A. Clinical aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci*. 1991;13(4-5):254-61. doi:10.1159/000112170
- Cartier N, Aubourg P. Hematopoietic stem cell transplantation and hematopoietic stem cell gene therapy in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol*. Jul 2010;20(4):857-62. doi:10.1111/j.1750-3639.2010.00394.x
- Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, et al. A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med*. Sep 9 1993;329(11):745-52. doi:10.1056/NEJM199309093291101

Peroksizomal ACOX-1 Eksikliği ve Adrenal Yetmezlik Birlikteliği Olan 2 Olgu Sunumu

Two Case Reports of Peroxisomal ACOX-1 Deficiency Associated with Adrenal Insufficiency

 Emine GENÇ¹,  Emel YILMAZ GÜMÜŞ¹,  Sebile KILAVUZ¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD, İstanbul, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Emine GENÇ; Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye; eycemine@hotmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Genç E, Yılmaz Gümüş E, Kılavuz S. Peroksizomal ACOX-1 Eksikliği ve Adrenal Yetmezlik Birlikteliği Olan 2 Olgu Sunumu. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.130-131

ÖZET Peroksizomal Acil-CoA oksidaz-1 (ACOX1) eksikliği, çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonunun bozulduğu bir peroksizomal tek enzim eksikliği olsa da geniş alın, frontal bossing, geniş fontanel, hipotoni, hepatosplenomegali gibi peroksizomal biyogenez defektlerine benzer kliniktedir. Ağır hipotonisite, neonatal nöbet ve solunum sıkıntısı ile doğup ACOX-1 eksikliği tanısı alan iki kuzen izlemlerinde farklı yaşlarda adrenal yetmezlik geliştirmesi nedeni paylaşıldı. Konjenital hipotoni ayırıcı tanısında peroksizomal hastalıkları düşünülmeli gerektiği gibi peroksizomal tek enzim eksikliği olan hastalarda izlemede adrenal yetmezlik gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Peroxisome; ACOX-1; neonatal seizure; hypotonia; adrenal insufficiency; leucodystrophy

ABSTRACT Peroxisomal Acil-CoA oxidase-1 deficiency is an peroxisomal single enzyme deficiency clinically mimicking peroxisomal biogenesis disorders with such findings that are broad fontanel, frontal bossing, hypotonia, hepatosplenomegaly. Two cousins diagnosed ACOX-1 deficiency with kongenital hypotonia, neonatal respiratuar problems and neonatal seizures developed adrenal insufficiency at differansiyel ages at the follow-up. We shared this patients to emphasize that both peroksizomal disorders must be considered in the differential diagnosis of hypotonia and patients diagnosed with peroksizomal single enzyme deficiency must be evaluated for adrenal insufficiency at the follow-up.

Keywords: Peroxisome; ACOX-1; neonatal seizure; hypotonia; adrenal insufficiency, leucodystrophy

GİRİŞ

Peroksizomal Acil-CoA oksidaz-1 (ACOX1) eksikliği peroksizomal biogenezin de bozulduğu bir peroksizomal tek enzim eksikliğidir. ACOX-1, peroksizomlarda uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonunda ilk enzim olup eksikliğinde hipotoni, nöbet, büyüme geriliği, gelişimsel gecikme ve genellikle 3 yaştan sonra başlayan nörolojik kazanımlarda kayıp, dismorfolojik bulgular (geniş alın, frontal bossing, geniş fontanel) ile peroksizomal biyogenez defektlerine benzer kliniktedir.^{1,2} Difonksiyonel protein eksikliği (HSD17B4) diğer peroksizomal tek enzim eksikliği olup adrenal yetmezlik ile sıkça ilişkilendirildiği halde ACOX-1 ve adrenal yetmezlik birlikteliği hakkında vaka sayısı literatürde oldukça azdır.²

Olgu 1

Ağır hipotonisite, neonatal nöbet ve solunum sıkıntı-

sı öyküsü olan 3 aylık kız hastanın levatirasetam tedavisi altında nöbetleri kontrol altındaydı. Anne-babası kuzen olan hastanın rölatif makrosefali, frontal bossing, aksiyel ve periferik hipotonisite, solda pes ekinovarusu (PEV) vardı. Derin tendon refleksleri (DTR) azalmıştı. İşitme testini geçememişti. Çok uzun zincirli yağ asitlerinde (ÇUZYA) C26, C26/C22 ve C24/C22 artışı ve ACOX1 ekzon 13-14'te 17q25.1(73931674-73944538) x 0 bölgesinde 12.9 kb homozigot muhtemel patojenik delesyon tespit edilerek ACOX-1 eksikliği tanısı aldı. Orta zincirli yağ asitleri (MCT) ile desteklenmiş uzun zincirli yağlardan kısıtlı diyetle izlenen hastada 6. ayında klinik nöbetler ve 1 cm hepatomegali, 9. ayında yutmada bozulma ve 13. ayında nazogastrik (NG) sonda ile besleme ihtiyacı gelişti. 1 yaşında göz temasında gerileme ve hipotonisitede artma, 15. ayında trakeostomi ihtiyacı, 18. ayında adrenal yetmezlik gelişti. Yirmi aylıkken yapılan beyin manye-

tik rezonans görüntüleme (MRG) sentrum semiovale, bazal ganglionlar, internal kapsül, talamus, kortikospinal trakt, piramidal traktta T2A sinyal artışı tespit edildi. Klinik ve radyolojik olarak lökodistrofi bulguları olan hasta 2 yaşında evde ailesi tarafından yatağında exitus olarak bulundu.

Olgu 2

Neonatal solunum sıkıntısı, nöbet ve hipotoni ile başvuran 1 aylık kız hasta 1. derece kuzen evliliği sonucu doğmuştu. ACOX-1 eksikliği tanılı 1 nolu olgunun kuzeni olan hastanın geniş ön fontanel, frontal bossingi vardı. İşitme taramasını geçememişti. ACOX-1 ekzon 13-14'te kuzeni ile aynı homozigot delesyon saptandı. MCT destekli diyet ve antiepileptiklerle izleme devam edilen hastanın 9. ayında bronkopnömoni nedeni yatışında adrenal yetmezlik saptandı. Hasta halen hayatta ve 18 aylık olup ağır hipotonisitesi devam etmekle beraber nörolojik regresyon başlamamıştır.

Literatürde ACOX-1 eksikliğinde neonatal başlangıçlı

hipotoni ve nöbet en sık prezentasyon olsa da hem başlangıç bulguları daha hafif ve geç olan hem de izlemde nörolojik regresyonu daha ileri yaşlarda ortaya çıkan vakalar da vardı.^{1,3-5} Erken neonatal bulguları hastalarımıza benzer olsa da klinik ve radyolojik lökodistrofi bulguları görülme yaşı çoğunlukla 1-3 yaş arasındaydı.⁴ Kuzen olan 2 olgumuzda da başlangıç bulguları benzer olmakla beraber adrenal yetmezlik tedavisine başlama yaşları ve nörolojik izlemleri farklı seyretmişti. Literatürde de adrenal yetmezlik ve enzimatik olarak ACOX-1 eksikliği bildirilen 2 kardeşle adrenal yetmezlik gelişim yaşları farklı idi.³ Poll-The BT'nin paylaştığı adrenal yetmezlikli iki kardeş dışında 11 aylıkken adrenal yetmezlik gelişen ACOX-1 homozigot varyant taşıyan bir hasta ve neonatal başlangıçlı adrenal yetmezlik görülen başka bir vaka daha olmak üzere toplamda 4 hastada adrenal yetmezlik bildirilmişti.^{6,7} Erken neonatal nöbet ve hipotoni bulguları olan hastalarda ACOX-1 eksikliği düşünmek gerektiği gibi, ACOX-1 eksikliği vakalarının adrenal yetmezlik gelişimi açısından izlenmesi gerektiğine de vurgu yapmak istedik.

KAYNAKLAR

1. Morita A, Enokizono T, Ohto T, et al. Novel ACOX1 mutations in two siblings with peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency. *Brain Dev.* 2021;43(3):475-481. doi:10.1016/j.braindev.2020.10.011
2. Arora V, Bijarnia-Mahay S, Dubey S, Saxena R. Eyes See what the Mind Knows: Clues to Pattern Recognition in Single Enzyme Deficiency-Related Peroxisomal Disorders. *Mol Syndromol.* 2020;11(5-6):309-314. doi:10.1159/000510480
3. Poll-The BT, Roels F, Ogier H, et al. A new peroxisomal disorder with enlarged peroxisomes and a specific deficiency of acyl-CoA oxidase (pseudo-neonatal adrenoleukodystrophy). *Am J Hum Genet.* 1988;42(3):422-434.
4. Carrozzo R, Bellini C, Lucioi S, et al. Peroxisomal acyl-CoA-oxidase deficiency: two new cases. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(13):1676-1681. doi:10.1002/ajmg.a.32298
5. Masson R, Guerra S, Cerini R, et al. Early white matter involvement in an infant carrying a novel mutation in ACOX1. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(3):431-434. doi:10.1016/j.ejpn.2016.02.007
6. Suzuki Y, Iai M, Kamei A, et al. Peroxisomal acyl CoA oxidase deficiency. *J Pediatr.* 2002;140(1):128-130. doi:10.1067/mpd.2002.120511
7. Naidu S, Hoeffler G, Watkins PA, et al. Neonatal seizures and retardation in a girl with biochemical features of X-linked adrenoleukodystrophy: a possible new peroxisomal disease entity. *Neurology.* 1988;38(7):1100-1107. doi:10.1212/wnl.38.7.1100

Adrenolökodistrofide Klinik Zorluklar: Asemptomatik Seyreden Erkek Olguda Yaklaşım Ne Olmalı?

Clinical Challenges in Adrenoleukodystrophy: What Should be the Approach in an Asymptomatic Male Case?

 Merve YOLDAŞ ÇELİK¹,  Burcu KÖŞECİ¹,  Ezgi BURGAÇ¹

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

YAZIŞMA YAZARI:

Merve YOLDAŞ ÇELİK; Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye; drmerveyoldas@yahoo.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Yoldaş Çelik M, Köşeci B, Burgaç E. Adrenolökodistrofide Klinik Zorluklar Asemptomatik Seyreden Erkek Olguda Yaklaşım Ne Olmalı?. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksisomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.132-136

ÖZET X'e bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD), *ABCD1* genindeki patojenik varyantlara bağlı ortaya çıkan, heterojen seyirli bir peroksisomal hastalıktır. Halsizlik ve dalgalı kreatin kinaz yüksekliği ile başvuran 14 yaşındaki erkek olguda tüm ekzom sekanslama sonucunda *ABCD1* c.839G>A (p.Arg280His) varyantı tespit edildi. Biyokimyasal incelemelerde çok uzun zincirli yağ asitleri yüksek bulundu, ancak nörolojik, endokrinolojik ve radyolojik değerlendirmeler normaldi. Bu nedenle olgu asemptomatik X-ALD olarak değerlendirildi. Aile taramasında annede heterozigot, büyükbabada hemizigot olarak aynı varyant saptandı; her iki birey de asemptomatikti. Sunulan olgu, asemptomatik X-ALD tanısında genetik ve biyokimyasal incelemelerin önemini ve bu bireylerin düzenli multidisipliner izlem gerekliliğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: X'e bağlı adrenolökodistrofi; *ABCD1* geni; çok uzun zincirli yağ asitleri; peroksisomal hastalıklar

ABSTRACT X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a peroxisomal disorder caused by pathogenic variants in the *ABCD1* gene, characterized by a heterogeneous clinical spectrum. We report a 14-year-old boy who presented with fatigue and fluctuating creatine kinase levels, in whom whole-exome sequencing revealed the *ABCD1* c.839G>A (p.Arg280His) variant. Biochemical analyses showed elevated very long-chain fatty acids, while neurological, endocrinological, and radiological evaluations were unremarkable, leading to the diagnosis of asymptomatic X-ALD. Family screening identified the same variant in a heterozygous mother and a hemizygous grandfather, both clinically asymptomatic. This case highlights the role of genetic and biochemical investigations in diagnosing asymptomatic X-ALD and emphasizes the need for regular multidisciplinary follow-up in such individuals.

Keywords: X-linked adrenoleukodystrophy; *ABCD1* gene; very long-chain fatty acids; peroxisomal disorders

GİRİŞ

X'e bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD), *ABCD1* genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin peroksisomal oksidasyonundaki bozuklukla karakterize nadir fakat en sık görülen peroksisomal hastalıktır. Klinik spektrum geniş olup, primer adrenal yetmezlik, yavaş seyirli adrenomiyeloneuropati (AMN) ve hızlı ilerleyen serebral formlar ile kendini gösterebilir. Çocukluk çağı serebral ALD genellikle en ağır seyreden fenotip olup kısa sürede nörolojik kayıp ve mortaliteye yol açabilmektedir. Hastalıkta genotip-fenotip korelasyonu net değildir; aynı varyant farklı bireylerde farklı klinik sonuçlar doğurabilmektedir.¹ Son yıllarda yenidoğan taramaları ve yeni nesil dizileme yöntemlerinin

yaygınlaşmasıyla asemptomatik olguların tespiti artmıştır.² Bu durum erken tanı açısından avantaj sağlamakla birlikte, asemptomatik bireylerin izlem sıklığı ve tedavisi konusunda önemli belirsizlikler doğurmaktadır. Bu yazıda, biyokimyasal ve genetik bulgularla tanı konulan ancak klinik fenotip bulgu göstermeyen bir asemptomatik X-ALD olgusu sunulmakta ve literatür ışığında tartışılmaktadır.

OLGU SUNUMU

On dört yaşında erkek hasta halsizlik ve yorgunluk yakınmaları ile başvurdu. Dört yıl önce ani gelişen, yaklaşık yirmi saniye süren geçici görme kaybı öyküsü mevcuttu. Özgeçmişinde inmemiş testis nedeniyle operasyon öy-

küsü dışında özellik bulunmamaktaydı. Soygeçmişinde anne baba arasında akraba evliliği yoktu. Prenatal, natal ve postnatal öyküsü olağan olup gelişim basamakları yaşlarıyla uyumluydu; yürüme 13. ayda, konuşma ise 12. ayda gerçekleşmişti.

Fizik muayenede astenik vücut yapısı, sırtta iki-üç adet stria ve hafif pectus excavatum dikkati çekmekteydi. Kardiyovasküler ve abdominal sistem muayeneleri olağandı, organomegali izlenmedi. Nörolojik muayenede tonus ve refleksler doğal, dismetri veya disdiadokokineziye rastlanmadı. Pubertal değerlendirmede testis hacimleri normal olup, hiperpigmentasyon bulgusu yoktu.

Laboratuvar incelemelerinde kreatin kinaz (CK) değerlerinin dalgalı seyir gösterdiği gözlemlendi; önceki yıllarda 70 U/L iken, izlem sırasında 503 U/L'ye yükseldiği, ardından yapılan kontrolünde 110 U/L'ye gerilediği kaydedildi. Açıklarnitin profili ve aminoasit analizleri normaldi. İdrar organik asit analizinde dikarboksilik asidüri, 2-hidroksiglutarik asit ve etilmalonik asit atılımı saptandı; ancak tekrarlanan örneklerde normal bulundu. Çok uzun zincirli yağ asidi (ÇUZYA) analizinde C26 düzeyi 1.51 $\mu\text{mol/L}$ (N: 0-1.3), C24/C22 oranı 1.25 (N: 0-1.008) ve C26/C22 oranı 0.03 (N: 0-0.026) olarak yüksek bulundu.

Dikarboksilik asidüri nedeniyle mitokondriyal hastalıklar açısından yapılan mitokondriyal genom analizi normaldi. Tüm ekzom sekanslama (WES) analizinde ise *ABCD1* geninde hemizigot patojenik c.839G>A (p.Arg-280His) missense varyantı tespit edildi. Klinik fenotipi ortaya koymak amacıyla yapılan ek tetkiklerde kranial ve spinal manyetik rezonans görüntülemeleri, difüzyon ve spektroskopik incelemeleri normaldi. Elektroensefalografide ve elektromiyografide patoloji gösterilmedi. Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (SEP) incelemeleri de normal bulundu. Abdominal ultrasonografi, işitme değerlendirmesi ve göz muayenesi olağandı. Nöropsikolojik testte (WISC-R) sözel IQ 90, performans IQ 90, toplam IQ 87 saptanarak donuk normal zeka düzeyi belirlendi.

Endokrinolojik incelemede adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol düzeyleri normal sınırlarda bulundu. ACTH uyarı testinde pik kortizol yanıtı yeterliydi. Renin ve aldosteron düzeyleri fizyolojik aralıkta olup, adrenal yetmezlik lehine bulgu saptanmadı. Sırtta gözlenen striaların stria rubra ile uyumlu olduğu değerlendirildi ve adrenal yetmezlik açısından destekleyici kabul edilmedi.

Anne (51 yaş) klinik olarak asemptomatikti. Genetik analizde aynı *ABCD1* varyantını heterozigot olarak taşıdığı belirlendi Anne (51 yaş) klinik olarak asemptomatikti. Genetik analizde aynı *ABCD1* varyantını heterozigot

olarak taşıdığı belirlendi. Biyokimyasal incelemelerinde C22 (116.37 $\mu\text{mol/L}$, N:0-90.3), C24 (118.06 $\mu\text{mol/L}$, N:0-79.4), C26 (1.77 $\mu\text{mol/L}$, N:0-1.3) ve C24/C22 oranı (1.01, N:0-1.008) referans aralıklarının üzerinde saptandı. ACTH ve kortizol değerleri normal aralıkta bulundu. Kontrastlı kranial manyetik rezonans görüntüleme ve elektroensefalografi normaldi. Spinal manyetik rezonans görüntülemesinde yalnızca servikal lordozda düzleşme dikkati çekti. Elektromiyografi incelemesi olağandı. VEP ve SEP testlerinde patoloji saptanmadı. Annenin babasında (75 yaş) da aynı varyant hemizigot olarak tespit edildi. Bu birey asemptomatikti; nörolojik muayenesi doğaldı ve ÇUZYA düzeyleri normal sınırlarda bulundu.

Bu bulgular ışığında hasta asemptomatik olarak kabul edilerek düzenli biyokimyasal, endokrinolojik ve nörolojik takibe alındı.

TARTIŞMA

X'e bağlı adrenolökodistrofi (X-ALD), *ABCD1* geninde patojenik varyantlardan kaynaklanan, klinik olarak adrenal yetmezlik, adrenomiyeloneuropati ve serebral formu içeren geniş bir fenotipik spektruma sahip bir peroksizomal hastalıktır.¹ Hastalıkta net bir genotip-fenotip korelasyonu bulunmamakta olup, aynı patojenik varyant farklı bireylerde değişik fenotiplere yol açabilmektedir. Bu nedenle asemptomatik veya presemptomatik bireylerin tanısı, genellikle biyokimyasal incelemeler veya genetik analizler aracılığıyla tesadüfen konmaktadır.³

Olgumuzda *ABCD1* geninde hemizigot patojenik c.839G>A (p.Arg280His) varyantı saptandı ve eş zamanlı olarak çok uzun zincirli yağ asidi parametrelerinde yükseklik izlendi. Ayrıntılı klinik değerlendirmede nörolojik muayene, kranial ve spinal manyetik rezonans görüntülemeleri, elektroensefalografi, elektromiyografi, VEP ve SEP incelemeleri normaldi. Endokrinolojik değerlendirmede ACTH ve kortizol düzeyleri ile ACTH uyarı testi sonuçları fizyolojik aralıkta seyretti. Bu bulgular doğrultusunda olgu, patojenik varyant taşımaya rağmen klinik fenotip göstermeyen asemptomatik X-ALD olarak kabul edildi.

Son yıllarda yenidoğan tarama programlarının devreye girmesi ile birlikte asemptomatik X-ALD olgularının tanısında belirgin bir artış gözlenmektedir. Prinzi ve ark., yenidoğan taraması öncesi dönemde tüm fenotipleri kapsayan erkek olguların medyan tanı yaşının 21 yıl olduğunu, tarama sonrası ise bu sürenin 30 güne kadar gerilediğini bildirmiştir.² Benzer şekilde Nebraska'da yürütülen geniş ölçekli tarama programında da erkeklerde doğumda tanı

sıklığının 1:10.583 olduğu, olguların çoğunun fenotipik belirti göstermeden yakalandığı ve böylece aile taramaları yoluyla ek asemptomatik bireylerin saptandığı gösterilmiştir.⁴ Ancak bu çalışmalar, aynı zamanda varyantların klinik önemini belirlemede güçlükler yaşandığını ve tanı alan bireylerin uzun yıllar asemptomatik kalabileceğini de ortaya koymaktadır. Bu nedenle, bizim olgumuzda olduğu gibi biyokimyasal ve genetik bulgular ile tanı konulsa da, asemptomatik seyreden hastaların düzenli izlemi kritik öneme sahiptir.

Hastamızda saptanan *ABCD1* c.839G>A (p.Arg-280His) varyantı, literatürde ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırılmaktadır.^{5,6} Bununla birlikte, *ABCD1* Variant Registry’de bu varyantın klinik önemi belirsiz varyant (VUS) olarak listelendiği, yenidoğan taramalarında defalarca raporlandığı ancak doğrudan klinik fenotip ile ilişkilendirilmediği belirtilmektedir.⁷ Bu farklılık, X-ALD’de genotip-fenotip korelasyonunun zayıflığını ortaya koymaktadır. Klinik karar sürecinde bu çelişkiyi yönetebilmek için genetik raporun tek başına yeterli olmadığı, biyokimyasal (ÇUZYA yüksekliği) ve kapsamlı klinik verilerle bütüncül değerlendirme yapılmasının zorunlu olduğu görülmektedir. Olgumuzda bu varyant, biyokimyasal bulgularla uyumlu olduğu için klinik olarak anlamlı kabul edildi; ancak fenotipik bulgu saptanmaması nedeniyle “asemptomatik olgu” olarak tanımlandı ve düzenli endokrinolojik, nörolojik ve radyolojik izleme alındı. Bu yaklaşım, benzer olgularda varyant sınıflamalarındaki tutarsızlıkların yönetiminde temkinli ve multidisipliner izlem stratejisinin önemini vurgulamaktadır.

Literatürde asemptomatik X-ALD olgularında da ÇUZYA yüksekliğinin saptandığı ve bunun tek başına fenotipik belirtiyi öngörmediği bildirilmektedir.² Deon ve ark., asemptomatik bireylerde oksidatif stres belirteçlerinin artmış olduğunu, ancak antioksidan savunmalarının semptomatik hastalardaki kadar baskılanmadığını göstermiştir.⁸ Bu bulgular, biyokimyasal değişikliklerin klinik belirtilerden önce başladığını, ancak fenotipe dönüşümün bireyler arasında büyük farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Olgumuzda da ÇUZYA yüksekliği bulunmakla birlikte klinik bulgu saptanmamış olması, bu literatür verileri ile uyumludur.

Asemptomatik olguların yönetimi klinik açıdan önemli zorluklar içermektedir. Güncel kılavuzlar, özellikle erkek hastalarda serebral tutulumun erken evrede yakalanabilmesi için düzenli beyin MRG yapılmasını önermektedir. Mallack ve ark. tarafından yapılan geniş kapsamlı analizde, çocukluk çağı serebral ALD’nin en sık 3–12 yaş arasında ortaya çıktığı ve tanı yaşının ortalama

7-8 yıl olduğu bildirilmiştir.⁹ Bu nedenle, yaşamın ilk iki yılında kontrastsız MRG taraması yapılması, 3-12 yaş arasında ise her altı ayda bir kontrastlı MRG’nin tekrarlanması önerilmektedir. On iki yaş sonrasında yıllık MRG izlemi yeterli görülmektedir.³ Olgumuz 14 yaşında olup, klinik olarak asemptomatik seyretmesine rağmen bu öneriler doğrultusunda yıllık beyin MRG ile takibinin sürdürülmesi planlandı. Fenotipik dönüşümün en sık görüldüğü dönem geride kalmış olsa da, hastalığın ileri yaşlarda serebral tutulum geliştirme riski sürmektedir; bu nedenle düzenli görüntüleme erken tanı ve tedaviye olanak sağlar.

Adrenal yetmezlik riski açısından erkek hastaların yaşam boyu izlenmesi gereklidir. Özellikle yaşamın ilk on yılında üç ila altı ayda bir, sonrasında ise yılda bir kez sabah kortizol ve ACTH düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Literatürde asemptomatik seyreden olguların ilerleyen dönemde adrenal yetmezlik geliştirebildiği bildirilmiştir.³ Mevcut endokrin parametreleri normal olmasına rağmen, hasta olası ilerideki değişikliklerin erken saptanabilmesi için düzenli hormonal takibe alınmıştır.

Adrenomiyelönöropati formu genellikle erişkin yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte, asemptomatik dönemde öykü ve fizik muayene ile yıllık değerlendirme yapılması önerilmektedir.³ Elektrofizyolojik testlerin asemptomatik taramadaki yeri sınırlı olmakla birlikte, semptom geliştiğinde destekleyici tedavi yaklaşımlarına yönlendirilmelidir.

X-ALD’de aynı genetik varyant farklı fenotiplere yol açabildiğinden, hastalığın klinik seyri öngörülemezdir. Erkek bireylerin 40-50 yaşına kadar tamamen asemptomatik kalması son derece nadirdir ve fenotipik dönüşüm yaşamın farklı evrelerinde ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca tüm X-ALD fenotiplerinde benzer derecede ÇUZYA birikimi gözlenmesine rağmen, biyokimyasal anormallikler tek başına klinik gidişi öngörmemektedir.¹ Bu durum, olgumuzda da görüldüğü gibi, yüksek ÇUZYA düzeylerine rağmen fenotipik bulgu olmamasıyla uyumludur. Dolayısıyla asemptomatik bireylerde uzun dönemli endokrinolojik ve nörolojik izlemin sürdürülmesi zorunludur. Literatürde ayrıca kafa travmalarının serebral formu tetikleyebileceği bildirilmiş olup, hastamıza temas sporlarından ve kafa travmasına yol açabilecek aktivitelerden kaçınması yönünde öneriler verilmiştir.¹⁰

X-ALD heterozigot kadın taşıyıcılarında da yaşla birlikte klinik bulgular gelişebilmektedir. Kadınların yaklaşık %65’inde 60 yaşına kadar adrenomiyelopati benzeri miyelopati, yürüme güçlüğü, sfinkter bozuklukları ve duysal semptomların ortaya çıktığı bildirilmektedir.¹¹ Bu bulgular genellikle erkeklerdeki seyirden daha hafif

olsa da, yaşam kalitesini belirgin şekilde etkileyebilmektedir. Sunulan olgunun annesinde aynı varyant heterozigot olarak belirlendi. Klinik muayene ve nörolojik değerlendirmeler normaldi; ancak biyokimyasal incelemeler C22, C24, C26 düzeylerinin ve C24/C22 oranının referans değerlerin üzerinde olduğunu ortaya koydu. Bu durum, fenotipik bulgular olmasa bile taşıyıcı kadınlarda biyokimyasal etkilenmenin ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Literatür verileri göz önünde bulundurularak kadın taşıyıcı olgu da düzenli nörolojik muayene, biyokimyasal testler ve gerektiğinde görüntüleme yöntemleri ile izleme alındı. Bu yaklaşım, X-ALD'nin yalnızca bireysel değil, aynı zamanda ailevi boyutta da multidisipliner takip gerektirdiğini göstermektedir.

Yenidoğan taramaları ve yeni nesil dizileme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla asemptomatik X-ALD olgularının tanısı artmıştır, ancak tedavi stratejileri konusunda belirsizlikler devam etmektedir. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli yalnızca erken evre serebral ALD olgularında, özellikle Loes skoru ≤ 9 olan ve yalnızca minimal nörolojik bulgular gösteren olgularda hastalık seyrini değiştirebilmekte; asemptomatik bireylerde ise henüz yeri bulunmamaktadır.¹²⁻¹⁴ Adrenal yetmezlik gelişen olgularda hormon replasman tedavisi hayat kurtarıcıdır. Lentiviral gen tedavisi (elivaldogene autotemcel, Skysona®) erken/aktif serebral ALD'de faz 2-3 çalışmalarda 24 aya kadar major fonksiyonel engel gelişmeden sağkalım ve nörolojik stabilizasyon sağlamış olsa da, aynı kohortlarda hematolojik malignite bildirilmiş olup uzun dönem etkinlik ve güvenlik verileri sınırlıdır.^{15,16} Leriglitazon (PPAR- γ agonisti) erişkin AMN hastalarında yürütülen randomize, çift kör ADVANCE çalışmasında (AMN tedavisinde leriglitazonun değerlendirildiği klinik çalışma)

klinik, görüntüleme ve biyobelirteç ilerlemesinde yavaşlama sinyalleri göstermiş, çocukluk çağı serebral ALD için devam eden açık etiketli NEXUS çalışmasının (Leriglitazon ile çocuk X-ALD olgularının değerlendirildiği klinik çalışma) ara analizinde de erken sonuçlar umut verici bulunmuştur; ancak bu tedavi seçenekleri henüz standart bakımın parçası değildir.^{17,18} Bu nedenle asemptomatik olguların tedavi edilmesinden çok, düzenli MRG ve endokrinolojik incelemelerle yakın takip edilerek tedavi edilebilir komplikasyonların erken evrede yakalanması, güncel yaklaşımın temelini oluşturmaktadır. Ayrıca, izlem ve tedavi süreçlerinde metabolizma, endokrinoloji, nöroloji, genetik ve radyoloji disiplinlerinin iş birliği ile multidisipliner bir yaklaşım temel alınmalıdır.

SONUÇ

Bu olgu, asemptomatik X-ALD tanısının biyokimyasal ve genetik incelemelerle koyulabileceğini, ancak klinik fenotipin her zaman eşlik etmeyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle asemptomatik bireylerde düzenli manyetik rezonans görüntüleme, hormonal değerlendirme ve nörolojik izlem temel yaklaşımdır. İzlemede amaç, adrenal yetmezlik ve serebral tutulum gibi tedavi edilebilir komplikasyonları erken dönemde yakalamak ve uygun zamanda müdahalede bulunmaktır. Ayrıca aile bireylerinin de taşıyıcılık ve olası klinik yansımalar açısından değerlendirilmesi, metabolizma, endokrinoloji, nöroloji, genetik ve radyoloji ekiplerinin iş birliğiyle multidisipliner bir yaklaşım içinde sürdürülmelidir. Asemptomatik X-ALD olgularının yönetimi hâlen belirsizlikler içermekte olup, daha geniş kohort çalışmaları ve standartlaştırılmış izlem protokollerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 2012;1822(9):1465-1474. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.03.012.
2. Prinzi J, et al. Diagnosing X-Linked Adrenoleukodystrophy after Implementation of Newborn Screening: A Reference Laboratory Perspective. *Int J Neonatal Screen* 2023;9(4) (In eng). doi: 10.3390/ijns9040064.
3. Engelen M, et al. International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach. *Neurology* 2022;99(21):940-951. (In eng). doi: 10.1212/wnl.000000000000201374.
4. Baker CV, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy in Nebraska: Initial Experiences and Challenges. *Int J Neonatal Screen* 2022;8(2) (In eng). doi: 10.3390/ijns8020029.
5. Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-24. (In eng). doi: 10.1038/gim.2015.30.
6. Franklin by Genoox: Variant classification platform. September 14 (<https://franklin.genoox.com>).
7. Registry TAV. Mutations and variants in ABCD1. September 14 (<https://adrenoleukodystrophy.info/mutations-and-variants-in-abcd1>).
8. Deon M, et al. Induction of lipid peroxidation and decrease of antioxidant defenses in symptomatic and asymptomatic patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Int J Dev Neurosci* 2007;25(7):441-4. (In eng). doi: 10.1016/j.ijdevneu.2007.08.008.
9. Mallack EJ, et al. MRI surveillance of boys with X-linked adrenoleukodystrophy identified by newborn screening: Meta-analysis and consensus guidelines. *J Inher Metab Dis* 2021;44(3):728-739. (In eng). doi: 10.1002/jimd.12356.
10. Raymond GV, et al. Head trauma can initiate the onset of adreno-leu-

- kodystrophy. *Journal of the Neurological Sciences* 2010;290(1):70-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.11.005>.
11. Engelen M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study. *Brain* 2014;137(3):693-706. doi: 10.1093/brain/awt361.
 12. Raymond GV, et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(3):538-548. (In eng). doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.036.
 13. Pierpont EI, et al. Neurocognitive benchmarks following transplant for emerging cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2020;95(5):e591-e600. (In eng). doi: 10.1212/wnl.00000000000009929.
 14. Chiesa R, et al. Variables affecting outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplant for cerebral adrenoleukodystrophy. *Blood Adv* 2022;6(5):1512-1524. (In eng). doi: 10.1182/bloodadvances.2021005294.
 15. Eichler F, et al. Lentiviral Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 2024;391(14):1302-1312. (In eng). doi: 10.1056/NEJMoa2400442.
 16. Duncan CN, et al. Hematologic Cancer after Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 2024;391(14):1287-1301. (In eng). doi: 10.1056/NEJMoa2405541.
 17. Köhler W, et al. Safety and efficacy of leriglitazone for preventing disease progression in men with adrenomyeloneuropathy (ADVANCE): a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled phase 2-3 trial. *Lancet Neurol* 2023;22(2):127-136. (In eng). dDoi: 10.1016/s1474-4422(22)00495-1.
 18. García-Cazorla Á, et al. Safety and efficacy of leriglitazone in childhood cerebral adrenoleukodystrophy (NEXUS): an interim analysis of an open-label, phase 2/3 trial. *EClinicalMedicine* 2025;84:103265. (In eng). doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103265.

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

Spastic Paraplegia Associated with DNML1 Gene Mutation: Genetic and Clinical Evaluation of a Case

Halil Tuna AKAR¹, Ergin ATASOY², Abdülkerim KOLKIRAN³

¹Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

YAZIŞMA YAZARI:

Halil Tuna AKAR; Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye; akarhaliltuna@gmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Akar HT, Atasoy E, Kolkıran A. *DNM1L* Gen Mutasyonuna Bağlı Spastik Parapleji: Bir Vakanın Genetik ve Klinik İncelemesi. Ünal Uzun Ö, Dursun A, editörler. Peroksizomal Hastalıklar Sempozyumu (Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi CMAK-2025). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.137-141

ÖZET *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. 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 üç yaşında iken yapılan kas biyopsisinin tanısal 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. Öyküsünde ilerleyici spastisitesinin olduğu anlaşılan hastanın EEG'si, beyin ve spinal MRG'si normaldi. Temel metabolik taramaları normal olarak değerlendirilen hastanın klinik ekzom analizinde *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. Sunulan olgu, *DNM1L* mutasyonlarının spastik parapleji ve oküler tutulumla seyreden fenotipleri olabileceğini göstermekte ve açıklanamayan spastisite ile gelişimsel gerilik vakalarında genetik analizlerin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: *DNM1L*; peroksizomal hastalık; kalıtsal metabolik bozukluk

ABSTRACT *DNM1L* (Dynamin-1-like protein, Drp1) is essential for mitochondrial and peroxisomal fission, playing a critical role in cellular energy regulation. Pathogenic variants in this gene have been linked to a broad phenotypic spectrum, including lethal encephalopathy and optic atrophy. Here, we report a case of spastic paraplegia associated with a heterozygous *DNM1L* variant. A 12-year-old male presented with progressive spasticity involving all four extremities and the neck, accompanied by global developmental delay, persisting for three months without a clear cause. His history revealed non-consanguineous parents, planned and uneventful pregnancy, and normal birth. Hypotonia was first recognized at three months during inguinal hernia surgery. Developmental milestones were delayed, with breath-holding spells until nine months, treated with antiepileptics that were later discontinued. At three years, a muscle biopsy was performed but was non-diagnostic. The patient received physiotherapy and special education due to imbalance and speech difficulties. At 10 years, orthopedic interventions including tendon transfer, Achilles lengthening, and femoral osteotomies were required. On admission, he ambulated short distances with ankle-foot orthoses, showing marked lower-limb spasticity. EEG, brain, and spinal MRI were normal, as were metabolic screenings. Clinical exome sequencing identified a heterozygous de novo likely pathogenic variant in *DNM1L* (c.179G>C, p.Arg60Pro), previously associated with mitochondrial and peroxisomal fission defects (OMIM #614388). This case illustrates that *DNM1L* mutations may present with spastic paraplegia and ocular features, expanding the known clinical spectrum. It further emphasizes the importance of early genetic evaluation in patients with unexplained progressive spasticity and developmental delay.

Keywords: *DNM1L*; peroxisomal disease; inborn errors of metabolism

GİRİŞ

Mitokondriler ve peroksisomlar, enerji homeostazının, kalite kontrolünün ve hücrel hayatta kalmanın sürdürülmesi için gerekli olan sürekli fisyon ve füzyon süreçlerine maruz kalan oldukça dinamik organellerdir.¹ Bu süreçler, organel homeostazi için temel öneme sahiptir ve hasarlı bileşenlerin ortadan kaldırılmasını, genetik tamamlayıcılığı ve mitoz sırasında uygun dağılımı sağlar. Bu hassas dengedeki bozukluklar, hücrel enerji metabolizmasını ve nöronların hayatta kalmasını bozarak çoklu sistem bozukluklarına yol açar.²

DNM1L geni, mitokondriyal fisyonla merkezi bir rol oynayan büyük bir GTPaz olan dinaminle ilişkili protein 1'i (Drp1) kodlar.³ Drp1, dış mitokondriyal zara katılım yoluyla mitokondrilerin bölünmesini kolaylaştırarak mitokondriyal DNA'nın uygun dağılımını, hasarlı organellerin ayrılmasını ve mitokondriyal morfolojinin metabolik ihtiyaçlara uyumunu sağlar.^{4,5} Drp1, mitokondrilerin yanı sıra peroksisomal fisyonları da düzenleyerek hücrel metabolizmadaki önemli bir görev görür.^{6,7}

Drp1 homotetramerler oluşturarak mitokondriyal daralma bölgesinin etrafında eş merkezli halka veya spiral biçimli yapıların oluşmasını sağlar; bu yapıların GTP hidrolizi aracılığıyla büzülmesi sonucunda bölünme gerçekleşir.^{8,9} Yapısal olarak, Drp1; N terminal GTPaz bölgesi, oligomerleşmede kritik rol oynayan orta (middle) bölge, C terminal GTPaz efektör bölgesi (GED) ve fisyon aktivitesinin düzenlenmesine katkıda bulunan, yapısal olarak korunmamış değişken bölgeyi (variable domain, VD) içerir.^{10,11}

Patofizyolojik veriler, bozulmuş Drp1 fonksiyonunun mitokondriyal morfolojiyi etkileyerek uzamış veya anormal şekilde birbirine bağlı organellere yol açtığını ortaya koymaktadır. Bu yapısal bozukluklar, ATP sentezinde azalma, reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminde artış ve özellikle sağlam mitokondriyal dinamiklere bağımlı nöronlarda apoptoza karşı artan duyarlılık ile sonuçlanır. Buna paralel olarak, kusurlu peroksisomal fisyon, yağ asidi β -oksidasyonunu ve ROS'un detoksifikasyonunu bozarak hücrel stresin artmasına ve metabolik dengenin bozulmasına katkıda bulunur. Bu mekanizmalar topluca değerlendirildiğinde, DNM1L genindeki işlev kaybı hem mitokondriyal hem de peroksisomal patolojilerin kesişim noktasında yer almakta ve klinikte çoklu sistem tutulumlarıyla seyreden karmaşık fenotiplerle ilişkilendirilmektedir.¹²⁻¹⁴

DNM1L geninde bildirilen patojenik varyantlar, klinik açıdan oldukça geniş ve heterojen bir fenotipe yol aç-

maktadır. En ağır formlar, yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan letal seyirli ensefalopati ile karakterizedir ve bu hastalarda dirençli nöbetler, ciddi hipotoniden spastisiteye evrilen motor bozukluklar, gelişimsel duraklama ve erken mortalite izlenmektedir.^{15,16} Daha hafif veya geç başlangıçlı olgularda ise gelişimsel gecikme, progresif spastik parapleji, ataksi, konuşma bozuklukları ve epilepsi ön planda olabilir. İlginç olarak, üç farklı ailede tanımlanan olgularda otozomal dominant kalıtım ile seyreden nonsendromik optik nöropati (OPA5, OMIM #610708) bildirilmiştir; bu durum DNM1L mutasyonlarının yalnızca ağır multisistemik bozukluklara değil, izole oküler fenotiplere de yol açabileceğini göstermektedir.¹⁷

Bu yazıda, DNM1L ilişkili bozuklukların heterojen fenotipik spektrumuna katkıda bulunacak şekilde, ilerleyici spastik parapleji ve gelişimsel gerilik ile prezente olan bir olguda tanımlanan varyantın klinik ve genetik özellikleri sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

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 tanısal 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. Hafif üst ekstremitelerde spastisitesi de gözlendi. Mental fonksiyonlar yaşına göre kısmen korunmuş olmakla birlikte konuşma bozukluğu ve ince motor becerilerde yetersizlik dikkat çekmişti. Öyküsünde ilerleyici spastisitesinin olduğu anlaşılan hastanın EEG'de epileptik aktivitesi görülmüdü. 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.

12 yaşındaki erkek hasta merkezimize üç aydan beri belirgin bir etiyolojik sebep olmaksızın dört ekstremitelerde ve boyunda spastisitesi ve global gelişim geriliği olması nedeniyle getirildi. Anne ve babasının akraba olmadığı, gebeliğin planlı ve sorunsuz geçtiği, doğumun zamanında gerçekleştiği ve perinatal dönemde herhangi bir komplikasyon olmadığı öğrenildi. Doğum ağırlığının 3640 g ve baş çevresinin 33 cm olduğu öğrenildi.

Üç aylıkken sağ inguinal herni operasyonu geçirdiği ve bu sırada hipotonisinin fark edildiği öğrenildi. Baş kontrolünü ancak altıncı ayda sağladığı, oturma gelişiminin belirgin geciktiği ve güncel değerlendirmede halen tam desteksiz oturamadığı öğrenildi. İlk yıl içinde katılma nöbetleri geçirdiği, EEG ve beyin MRG incelemelerinin normal olduğu, bu dönemde Luminaletten ve kısa süreli nootropil tedavisi kullandığı, fayda görmeyince tedavilerin kesildiği, nöbetlerin dokuzuncu aydan sonra tekrarlamadığı öğrenildi. Üç yaşında yapılan kas biyopsisinin nonspesifik olarak raporlandığı görüldü.

Konuşma gelişiminin yaşına uygun başladığı, ancak 4–5 yaşlarından itibaren konuşmada bozulma olduğu, dengesizlik bulgularının da erken dönemden itibaren mevcut olduğu anlaşıldı. Spastisitenin ilerleyici seyir göstermesi nedeniyle 10 yaşında sağ alt ekstremiteye yönelik tendon transferi, bilateral femur derotasyon osteotomisi, aşılotomi ve Vulpius gevşetme operasyonu yapıldığı, ayrıca üç kez botulinum toksin enjeksiyonu uygulandığı, sekiz yaşında miyopi ve astigmatizma tanısı ile düzeltici gözlük kullanmaya başladığı öğrenildi.

Merkezimizde yapılan ilk değerlendirmede hastanın bilateral AFO desteği ile kısa mesafelerde makaslayarak yürüyebildiği, alt ekstremitelerde belirgin, üst ekstremitelerde ise daha hafif düzeyde spastisite olduğu saptandı. Derin tendon reflekslerinin canlı, yer yer klonusların mevcut olduğu gözlemlendi. Mental fonksiyonların yaşlarına göre kısmen korunduğu, ancak belirgin konuşma bozukluğu ve ince motor becerilerde yetersizlik bulunduğu kaydedildi.

Kraniyofasiyal muayenede kalın ve dağınık kaşlar, kısa filtrum ve malar hipoplazi gibi minör dismorfik özellikler izlendi. İskelet incelemesinde kifoskolyoz saptandı. Rutin metabolik taramaların (tandem MS, idrar organik asitler, plazma aminoasit profili, çok uzun zincirli yağ asitleri) normal olduğu belirlendi. EEG ve VEP incelemeleri normaldi. Kardiyak değerlendirmede aort kökün-

de hafif dilatasyon saptandı. Spinal MRG normal olarak raporlandı. Genetik değerlendirmede spastik parapleji ile ilişkili 132 geni kapsayan panel çalışıldı ve DNM1L (NM_012062) geninde c.179G>C (p.Arg60Pro) heterozigot varyant saptandı. Bu değişim ACMG kriterlerine göre “muhtemel patojenik” olarak sınıflandırıldı ve anne-baba testleri ile de novo olduğu doğrulandı. İlgili varyantın OMIM’de “Encephalopathy, lethal, due to defective mitochondrial and peroxisomal fission 1” (#614388) ve “Optic atrophy 5” (#610708) ile ilişkili olduğu kaydedildi.

Takiplerde travma öyküsü olmaksızın tibia ve fibula fraktürleri gelişti, yapılan kemik mineral dansitometrisinde Z skoru -4,7 bulundu. Endokrinoloji tarafından osteoporoz tanısı doğrulandı ve zolendronik asit tedavisi başlandı. Metabolizma değerlendirmesi sonucunda mitokondriyal kokteyl tedavisi (tiyamin, riboflavin, koenzim Q10) başlandı. Düzenli fizyoterapi desteği ile kısa mesafelerde bağımsız yürüyebildiği, söyleneni anlayabildiği, konuştuğu, okuma ve yazma becerilerinin bulunduğu ancak zamanla yazısında bozulmalar geliştiği gözlemlendi.

Göz kontrollerinde başlangıçta optik atrofi bulgusu izlenmezken, sonraki takiplerde nöro-oftalmoloji tarafından optik atrofi tanısı kondu. Görme keskinliğinin gözlükle 0,8 olduğu, fundusta optik disk temporal solukluğu ve RNFL incilmesi izlendi. İdebenon tedavisi planlandı. Son klinik muayenesinde boyunda tortikollis görünümü, kifo-skolyotik postür, alt ekstremitelerde belirgin, üst ekstremitelerde ise daha hafif düzeyde spastisite izlendi. Sol alt ekstremitelerde klonus bulguları belirgin bulundu. Söyleneni anlayabildiği, konuştuğu, okuma ve yazma becerilerini sürdürdüğü, bilişsel işlevlerin büyük oranda korunduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

DNM1L tarafından kodlanan dynamin-related protein 1 (Drp1), mitokondriyal ve peroksizomal fisyon süreçlerinde temel bir rol üstlenir. DRP1’in bozulmuş fonksiyonu, organel morfolojisinde uzamış ve anormal bağlantılarla seyreden yapısal defektlere yol açar; bu durum mitokondriyal DNA’nın düzgün dağılımını, hasarlı organellerin uzaklaştırılmasını ve enerji metabolizmasının sürdürülebilirliğini bozarak hücresel düzeyde çoklu patolojilere neden olur.^{8,18} Özellikle nöronlar gibi yüksek enerjiye bağımlı hücrelerde bu bozukluk, ATP sentezinde azalma, reaktif oksijen türlerinde (ROS) artış ve apoptoza yatkınlık ile kendini gösterir.² Paralel olarak, peroksizomal fisyonun bozulması yağ asidi β-oksidasyonu ve ROS detoksifikasyonunun aksamasına yol açarak meta-

bolik stres ve sistemik dengesizliği artırır.^{19,20} Bu nedenle DNM1L mutasyonları, mitokondriyal ve peroksizomal patolojilerin kesişim noktasında yer alan özgün bir hastalık grubunu tanımlar.

Bugüne kadar bildirilen DNM1L mutasyonları oldukça geniş bir klinik fenotip spektrumuyla ilişkilendirilmiştir. En ağır formlar, yaşamın erken döneminde başlayan letal ensefalopati (EMPF1, OMIM #614388) ile karakterizedir. Bu olgularda refrakter epilepsi, şiddetli hipotoniden spastisiteye evrilen motor bozukluklar, gelişimsel arrest ve erken mortalite temel bulgular olarak öne çıkmaktadır.^{21,22} Waterham ve ark. tarafından tanımlanan ilk hastada DNM1L mutasyonu sonucunda mitokondriyal ve peroksizomal fisyonun bozulduğu, ağır neonatal ensefalopati ve erken ölüme seyreden bir fenotipin bulunduğu bildirilmiştir.²¹

Buna karşın, daha hafif ya da geç başlangıçlı olgularda fenotip gelişimsel gecikme, ilerleyici spastik parapleji, ataksi, epilepsi, konuşma bozuklukları ve davranışsal sorunlar şeklinde ortaya çıkabilir.^{15,23} Örneğin Fahrner ve ark., çocukluk çağında epileptik ensefalopati ile seyreden bir olguda DNM1L mutasyonunu tanımlamış ve klinik tablonun “dominant negatif etki” mekanizmasıyla açıklandığını öne sürmüştür.¹⁵ Liu ve ark. ise DNM1L mutasyonlarının ensefalopati, nörogelişimsel gerilik ve ilerleyici spastisite ile seyreden tablolarla da ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Öte yandan, fenotipik spektrum yalnızca ağır nörolojik bozukluklarla sınırlı değildir. Gerber ve ark., üç bağımsız Fransız ailede heterozigot DNM1L mutasyonunun nonsendromik optik atrofi (OPA5, OMIM #610708) ile ilişkili olduğunu ve bu durumun otozomal dominant kalıtımla, tam penetrens gösterdiğini rapor etmiştir.¹⁷ Bu veriler, DNM1L mutasyonlarının hem multisistemik letal ensefalopati hem de izole oküler fenotiplere yol açabileceğini göstermektedir.

Bizim olgumuzda DNM1L geninde daha önce tanımlanmamış c.179G>C (p.Arg60Pro) varyantı saptanmış,

ACMG kriterlerine göre “muhtemel patojenik” olarak değerlendirilmiş ve de novo olduğu doğrulanmıştır. Klinik açıdan hastamızda erken dönemde hipotoni, takiben ilerleyici spastisite, dengesizlik, konuşma bozukluğu ve gelişimsel gerilik ön plandaydı. İlerleyen dönemde travma öyküsü olmaksızın gelişen fraktürler ve düşük kemik mineral dansitesi (Z skoru -4,7) ile osteoporoz saptanması, literatürde nadir bildirilen iskelet sistemi bulgularına dikkat çekmektedir. Ayrıca olgumuzun izleminde başlangıçta normal olan görme fonksiyonlarının ilerleyen dönemde bozulduğu ve optik atrofi geliştiği gözlenmiştir. Bu durum, DNM1L mutasyonlarının hem EMPF1 hem de OPA5 fenotipleriyle kesişebilen klinik tablolar oluşturabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Hastamızda EEG, beyin ve spinal MRG’nin normal bulunması, rutin metabolik taramaların belirgin bir anormallik göstermemesi, DNM1L mutasyonlarının tanısal zorluğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, açıklanamayan ilerleyici spastisite, gelişimsel gerilik ve özellikle görme kaybı bulunan hastalarda DNM1L analizinin erken dönemde genetik test algoritmasına dahil edilmesi önerilmektedir.

Tedavi yaklaşımı günümüzde destekleyici tedavilerle sınırlıdır. Bizim hastamızda fizik tedavi, ortopedik cerrahiler, bifosfonat tedavisi, mitokondriyal kokteyl (tiamin, riboflavin, koenzim Q10) ve optik atrofi gelişimi üzerine idebenon planlanmıştır. Literatürde de bildirildiği üzere, multidisipliner yaklaşımlar fonksiyonel kapasiteyi korumada ve yaşam kalitesini artırmada kritik rol oynamaktadır. Ancak spesifik veya küratif bir tedavi seçeneği henüz mevcut değildir.^{16,24,25}

Sonuç olarak, burada tanımlanan DNM1L c.179G>C (p.Arg60Pro) varyantı, spastik parapleji ve optik atrofi birlikteliğiyle seyreden, fenotipik spektrumun genişliğini yansıtan yeni bir olgu sunmaktadır. Bu vaka, DNM1L mutasyonlarının heterojen klinik görünümüne katkı sağlamakta ve özellikle nörogelişimsel bozukluklar ile açıklanamayan spastik parapleji olgularında genetik testlerin erken uygulanmasının önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Chan DC. Fusion and fission: interlinked processes critical for mitochondrial health. Annual review of genetics. 2012;46(1):265-87.
2. Youle RJ, Van Der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress. Science. 2012;337(6098):1062-5.
3. Zübarıoğlu T, Yalçınkaya C, Oruç Ç, Kıyıkım E, Cansever MŞ, Gezdirici A, et al. L-2-hidroksiglutarik asidüri hastalarında klinik, nöroradyolojik ve genetik bulguların değerlendirilmesi. Turkish Archives of Pediatrics. 2020;55(3).
4. Zerihun M, Sukumaran S, Qvrit N. The Drp1-Mediated Mitochondrial Fission Protein Interactome as an Emerging Core Player in Mitochondrial Dynamics and Cardiovascular Disease Therapy. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(6):5785.

5. Hu C, Huang Y, Li L. Drp1-Dependent Mitochondrial Fission Plays Critical Roles in Physiological and Pathological Progresses in Mammals. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(1):144.
6. Kamerkar SC, Kraus F, Sharpe AJ, Pucadyil TJ, Ryan MT. Dynamin-related protein 1 has membrane constricting and severing abilities sufficient for mitochondrial and peroxisomal fission. *Nature Communications*. 2018 2018/12/07;9(1):5239.
7. Carmichael RE, Islinger M, Schrader M. Fission Impossible (?)—New Insights into Disorders of Peroxisome Dynamics. *Cells*. 2022 Jun 14;11(12).
8. Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, Prudent J. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays in Biochemistry*. 2018;62(3):341-60.
9. Basu K, Lajoie D, Aumentado-Armstrong T, Chen J, Koning RI, Bossy B, et al. Molecular mechanism of DRP1 assembly studied in vitro by cryo-electron microscopy. *PloS one*. 2017;12(6):e0179397.
10. Rochon K, Bauer BL, Roethler NA, Buckley Y, Su C-C, Huang W, et al. Structural basis for regulated assembly of the mitochondrial fission GTPase Drp1. *Nature Communications*. 2024 2024/02/13;15(1):1328.
11. Francy CA, Clinton RW, Fröhlich C, Murphy C, Mears JA. Cryo-EM Studies of Drp1 Reveal Cardiolipin Interactions that Activate the Helical Oligomer. *Scientific Reports*. 2017 2017/09/06;7(1):10744.
12. Chang X, Niu S, Shang M, Li J, Guo M, Zhang W, et al. ROS-Drp1-mediated mitochondria fission contributes to hippocampal HT22 cell apoptosis induced by silver nanoparticles. *Redox Biol*. 2023 Jul;63:102739.
13. Meng K, Jia H, Hou X, Zhu Z, Lu Y, Feng Y, et al. Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases: Mechanisms and Corresponding Therapeutic Strategies. *Biomedicines*. 2025;13(2):327.
14. Hao S, Huang H, Ma R-Y, Zeng X, Duan C-Y. Multifaceted functions of Drp1 in hypoxia/ischemia-induced mitochondrial quality imbalance: from regulatory mechanism to targeted therapeutic strategy. *Military Medical Research*. 2023 2023/10/13;10(1):46.
15. Fahrner JA, Liu R, Perry MS, Klein J, Chan DC. A novel de novo dominant negative mutation in DNM1L impairs mitochondrial fission and presents as childhood epileptic encephalopathy. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2016;170(8):2002-11.
16. Yoon G, Malam Z, Paton T, Marshall CR, Hyatt E, Ivakine Z, et al. Lethal disorder of mitochondrial fission caused by mutations in DNM1L. *The Journal of pediatrics*. 2016;171:313-6. e2.
17. Gerber S, Charif M, Chevrollier A, Chaumette T, Angebault C, Kane MS, et al. Mutations in DNM1L, as in OPA1, result in dominant optic atrophy despite opposite effects on mitochondrial fusion and fission. *Brain*. 2017;140(10):2586-96.
18. Chan DC. Mitochondrial Dynamics and Its Involvement in Disease. *Annu Rev Pathol*. 2020 Jan 24;15:235-59.
19. Carmichael RE, Schrader M. Determinants of peroxisome membrane dynamics. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:834411.
20. Schrader M, Grille S, Fahimi HD, Islinger M. Peroxisome interactions and cross-talk with other subcellular compartments in animal cells. *Peroxisomes and their Key Role in Cellular Signaling and Metabolism*. 2013:1-22.
21. Waterham HR, Koster J, van Roermund CW, Mooyer PA, Wanders RJ, Leonard JV. A lethal defect of mitochondrial and peroxisomal fission. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(17):1736-41.
22. Nasca A, Legati A, Baruffini E, Nolli C, Moroni I, Ardisson A, et al. Biallelic mutations in DNM1L are associated with a slowly progressive infantile encephalopathy. *Human mutation*. 2016;37(9):898-903.
23. Liu X, Zhang Z, Li D, Lei M, Li Q, Liu X, et al. DNM1L-related mitochondrial fission defects presenting as encephalopathy: a case report and literature review. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:626657.
24. Burté F, Carelli V, Chinnery PF, Yu-Wai-Man P. Disturbed mitochondrial dynamics and neurodegenerative disorders. *Nature reviews neurology*. 2015;11(1):11-24.
25. Sheffer R, Douiev L, Edvardson S, Shaag A, Tamimi K, Soiferman D, et al. Postnatal microcephaly and pain insensitivity due to a de novo heterozygous DNM1L mutation causing impaired mitochondrial fission and function. *American journal of medical genetics Part A*. 2016;170(6):1603-7.

