



Yenidoğan bebekte nadir bir hipotoni nedeni; Zellweger sendromu

A rare cause of neonatal hypotonia in infants; Zellweger syndrome

Ayşe Aysima ÖZÇELİK¹, Peren PERK¹, Mehmet KESKİN², Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ³, Ercan SİVASLI⁴

¹ Department of Pediatric Neurology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

² Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

³ Department of Pediatric Nephrology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

⁴ Division of Neonatology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

ÖZ

Neonatal hipotoni nedenleri uzun bir liste oluşturur ve tanı basamakları karmaşıktır. Belirgin neonatal hipotoni semptomu ile prezente olan hastalıkların sıklığını bilmek uygun yaklaşımın seçilmesi için yardımcı olabilir. Zellweger sendromu (Serebrohepatorenal Sendrom), karaciğer, böbrek ve beyindeki hücrelerde bulunan peroksisomların azalması veya yokluğu ile karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal bir bozukluktur. Dismorfik bulgular eşlik eder. Biz bu olgu sunumu ile dismorfik bulguları olan yenidoğan bebekte hipotoni etyolojisi araştırırken Zellweger sendromunun tanılar arasında düşünülmesi gerekliliğini hatırlatmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Zellweger sendromu, hipotoni, yenidoğan, peroksisomal hastalıklar

ABSTRACT

The list of disorders that may present with neonatal hypotonia is long, and the diagnostic process often is complex. Knowledge of the relative frequency of disorders that present with significant neonatal hypotonia will help in the selection of appropriate investigations. modality. Zellweger Syndrome (Cerebrohepatorenal Syndrome) is an autosomal recessive inherited disorder and characterized by lack or absence of peroxisomes in brain, kidneys and liver cells. Dymorphic signs usually accompany to this syndrome. In this case report, we would like to remind a rare reason, Zellweger syndrome, when searching etiologic factors in hypotonic infant with dymorphic signs.

Keywords: Zellweger syndrome, hypotonia, neonate, peroxisomal disorders

GİRİŞ

Neonatal hipotoni; santral ve periferik olarak sınıflandırılabilir. Santral hipotoni; santral sinir sistemini etkileyen hastalıkların kas tonusu modülasyonunu sağlayamaması sonucu azalmış tonus ile karakterizedir. Supranükleer veya suprasegmental hipotoni olarak da isimlendirilir (1,2). Periferik hipotoni; ön boynuz motor nöron, periferik sinir, nöromusküler bileşke veya kas ile ilgili hastalıklarda görülür.

Yenidoğan bir bebekte hipotoni etyolojisi araştırırken dismorfik bulgular eşlik ediyor ise Zellweger sendromu (ZS) tanılar arasında ön sırada düşünülmelidir. ZS (serebrohepatorenal sendrom); otozomal resesif geçişli, neo-

natal lökodistrofi, infantil refsum hastalığı ve rizomelik kondrodisplazia punktata'yı da içine alan peroksisomal biyogenez bozuklukları içinde ciddi klinik bulgulara sahip bir hastalıktır.

OLGU SUNUMU

Hipotonisite ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda takip edilen 25 günlük erkek hasta sunulmuştur (Resim 1). Öyküsünden 36 haftalık olarak, normal vajinal yol ile sorunsuz bir gebeliği takiben doğduğu öğrenildi. Anne ve baba arasında birinci derece akrabalık mevcut olan hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 3248 g (25-50p), boyu: 51 cm (50-75p),

Yazışma Adresi/Correspondence: Ayşe Aysima ÖZÇELİK

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye
Telefon/Tel: +90 342 360 60 60-7 6462 • E-posta/E-mail: aysimaturk@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 14.05.2015 • **Kabul Ediliş Tarihi/Accepted:** 22.11.2015



Resim 1. Zellweger sendromu tanı hastada hipotonisite ve dismorfik yüz görünümü.

baş çevresi: 35.3 cm (25-50p) idi. Mikrognati, yüksek damak arkı, gözde bilateral kolobom, epikantal kıvrım, basık ve gaga burun, geriye yerleşimli ve düşük kulak yapısı mevcuttu, meme başları içe çöktü. Hipotonik, derin tendon refleksleri (DTR) normoaktif, moro refleksi zayıf alınıyordu. Soy geçmişinde 3 aylıkken ölen kardeş hikayesi vardı. Hipotonisitesi olan hasta nazogastrik sonda ile rezidü kontrollü enteral olarak beslendi, yutma güçlüğü nedeniyle aktif oral beslenmeye geçilemedi. Yatışının 17. gününde apneik konvülsiyonları ve elektroensefalografi (EEG)'de epileptik aktivite olması nedeniyle fenobarbital tedavisi başlandı. Sarılığının artması, akolik ve kanlı gaytası olması üzerine tbil: 12.75 mg/dL, dbil: 11.24 mg/dL, AST: 321 IU/L, ALT: 100 IU/L olarak ölçüldü. K vitamini uygulanıp ursodeoksikolik asit başlandı. Bilier atrezi ayırıcı tanısı için kolanjiografi yapıldı, bilyer atrezi görülmedi, safra yolları açık izlendi. Karaciğer biyopsi sonucu portal alanlarda safra kanalikülleri izlenmiş ve hepatositlerde belirgin safra pigmenti birikimi mevcut olarak raporlanmıştı. Yapılan abdominal USG'de karaciğer, dalak normal boyutta ve ekojenitede, bilateral böbreklerde milimetrik boyutlu kortikal kistler izlendi. Kranial MR görüntülemesi lateral ventrikül normalden geniş ve birbirine paralel görünümde özellikle frontalde hemisferik sulkuslar yer yer düzleşmiş, gyrus morfolojisi bozulmuş (pakıgyri, polimikrogyri), serebellum hipoplazik olarak raporlandı (Resim 2). Hastadan dismorfik yüz görünümü, hipotoni, serebral, hepatik ve böbrek tutulumu olması nedeniyle çok uzun zincirli yağ asidi (VLCFA) düzeyleri gönderildi.

• VLCFA Serum Düzeyi:

C 26 (heksakosanoik asit): 4.3 mg/L (0.10-0.60 mg/L) ARTMIŞ

C 22 (dokosanoik asit): 8.1 mg/L (10.5-51.0 mg/L) AZALMIŞ

C 24/C 22 oranı: 1,79 (< 1.16) ARTMIŞ

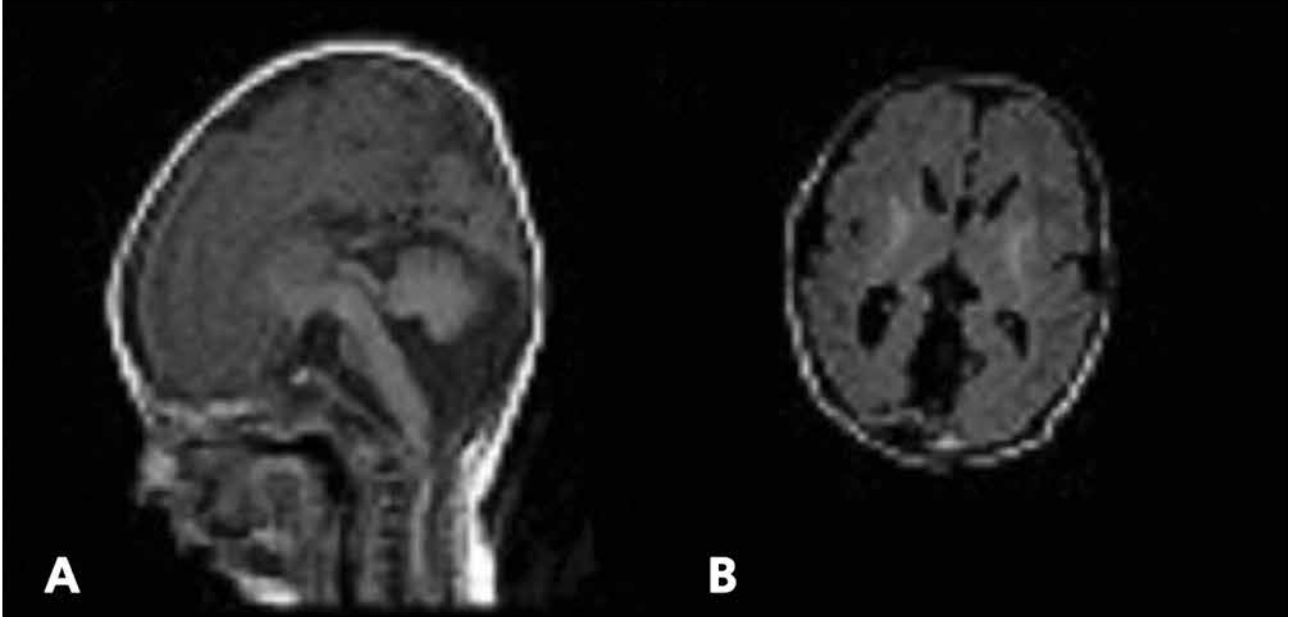
C 26/C 22 oranı: 0.53 (< 0.02) ARTMIŞ

ZS ile uyumlu bulundu. Hasta 3 aylıkken eksitus oldu. Teknik nedenlerden dolayı genetik test yapılamadı. Aileye hastalık hakkında bilgi ve genetik danışma verildi.

TARTIŞMA

Neonatal hipotoni nedenleri uzun bir liste oluşturur ve tanı basamakları karmaşıktır. Belirgin neonatal hipotoni semptomu ile prezente olan hastalıkların sıklığını bilmek uygun yaklaşımın seçilmesi için yardımcı olabilir. Santral hipotoni; erken dönemlerde kas gücünün genellikle korunduğu, non-paralitık grubu oluşturmaktadır. DTR'lerin canlı olması, nöbet öyküsü ve eşlik eden dismorfik bulgular santral nedenli hipotoniyi düşündürmektedir. Tanı için eşlik eden dismorfik özelliklerin akılda tutulması gerekmektedir. Semptomların tamamı aynı zamanda belirgin olmayabilir ve yenidoğan bebek büyüdükçe belirginleşebilir.

Beslenme yetersizliği olan, hipotonik dismorfik yenidoğanlarda ayırıcı tanıda ZS, trizomi 21, Prader-Willi sendromu ve konjenital musküler hastalıkların araştırılması gerekir (spinal musküler atrofi, konjenital miyotomik distrofi tip 1, X-linked miyotübüler miyopati, multimini-



Resim 2. Kraniyal MR: Frontal bölgede hemisferik sulkuslar yer yer düzleşmiş, gyrus morfolojisi bozulmuş (pakigyri, polimikrogyri), serebellum hipoplazik görünümde.

core miyopati vb.) (3,4). Bizim hastamızda da, hipotoni, dismorfik bulgular ve beslenme yetersizliği ön plandaydı. Takiplerinde konvülsiyonlarının olması, beyin MR'da pakigyri, polimikrogyri saptanması, karaciğer enzimleri ve bilirubinün yükselmesi, böbrek ultrasonunda kortikal kistlerin görülmesi nedeniyle öncelikle bu üç sistemi etkileyen sebrohepatorenal sendrom ZS düşünüldü.

ZS; ilk kez 1964 yılında aynı aileden karaciğer, böbrek ve beyni etkileyen multipl konjenital anomalileri olan bireylerin görülmesi ile düşünülmüş ve sebrohepatorenal sendrom olarak tanımlanmıştır (5). ZS'de genetik kusur, ilk kez hastalığa ismini veren Hans Zellweger tarafından tanımlanmış olan pxx1 geninin mutasyonundan kaynaklanmaktadır (6). Çok uzun zincirli yağ asitlerinin intraselüler akümüasyonu karaciğer, kemik, böbrek gibi gelişen organlarda hasar yaratır ve özellikle beyin organizasyonunda zararlı etki gösterir. Kortikal nöronların migrasyon defektleri; kortikal giral anormalliklere (lizensefali, pakigyri, polimikrogyri), generalize veya fokal lökoensefalopatiye, serebral ve/veya serebellar atrofiye neden olur. Prenatal dönemde lipidlerin ölçümü prenatal tanıya da olanak sağlar.

Bu hastalıkta kas güçsüzlüğü, hipotoni, konvülsiyonlar, mental retardasyon, dismorfik yüz görünümü (yüksek alın, geniş ön fontanel, yukarı eğimli palpebral fissürler, hipoplastik supraorbital görünüm, kulak kepeğinde sekil bozuklukları), hepatomegali ve hepatik disfonksiyon, katarakt, adrenal yetmezlik, kemik anormallikleri, emme-yutma güçlüğü gibi etkilenen organlara ait semptomlar görülür. Sarılık ve/veya kandaki koagülasyon faktörlerinin azalmasına bağlı gastrointestinal kanamalar meydana

gelebilir. İnfeksiyon önlenemez veya kontrol edilemezse pnömoni veya respiratuar distres sendromu gelişebilir. Emme-yutma güçlüğüne bağlı oral alımı kötü olan hastamız da nazogastrik sonda ile beslenmişti. Hastaya aile izin vermediği için (perkütan endoskopik gastroskopi (PEG) takılamamıştı. Oral beslenmeye geçilememişti.

ZS yağ asitlerinin metabolizması için 50'den fazla enzimi ihtiva eden bir matriks içeren tek membranlı intraselüler bir organel olan peroksizomda oluşan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir bozukluktur. Yaklaşık 16 tane insan pex geninden 13 tanesinin bu sendroma yol açtığı gösterilmiştir. Peroksizomun uygun katlama işlemi için peroksin adı verilen protein gruplarına ihtiyaç vardır. Peroksinler, enzimlerin peroksizom matriksi içerisinde birleşmelerine katkıda bulunur. Peroksin ya da pex geninde oluşan bir mutasyon azalmış ya da işlevsel olmayan peroksinlerin ortaya çıkmasına sebep olur. Defektif bir peroksin, şekillenemeyen ya da birleşme işlemi gerçekleşse dahi düşük veya saptanamayacak düzeyde temel internal enzimlerin olduğu peroksizomlar anlamına gelir. Kusurlu peroksizomlar; 22 karbonda daha uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonunun, fitanik asit ve benzeri yapıya sahip içeriklerin alfa oksidasyonunun, pipekolik asit oksidasyonunun ve erken plazmalojen sentezinin gerçekleşmesinde başarısız olurlar (7). Klinik ve biyokimyasal testler ile tanı konmuş olgularda, peroksizom fonksiyonunun araştırılmasına yönelik doku kültürü alınması gerekir. Biz de hastamızda doku fibroblast kültürü alınmasını ve genetik analiz yapılmasını planladık. Ancak hastamızın kan VLDL sonuçları çıktığında hastamız eksitus olduğu için genetik analiz yapılamadı.

ZS'nin tedavisi yoktur. Yaşam kalitesini artıracak, semptomlara yönelik tedaviler planlanmalı, beslenme desteği verilmelidir. Progresif ve fatal seyirlidir. Etkilenen çocukların bir kısmı bizim hastamızda olduğu gibi sadece 2-3 ay yaşarken, genetik-fenotipik çeşitlilik ve iyi semptomatik tedavi ile 2 yaşına kadar yaşayan olgular bildirilmiştir. Hastalar genellikle apne, respiratuvar yetmezlik veya infeksiyon komplikasyonları ile kaybedilirler (7,8).

Bu hastalığın tedavisi olmamasına rağmen uygun semptomatik bakımı sağlamak ve defektif geni belirleyip aileye genetik danışmanlık verilmesi önemlidir. Dismorfik yüz görünümü, renal kistik yapılar, hipotoni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk veya hepatomegali ve emme-beslenme güçlüğü olan hastalarda ZS düşünülmesi ve VLCFA düzeyi bakılması önerilir.

KAYNAKLAR

1. Brooke MH, Carroll JE, Ringel SP. Congenital hypotonia revisited. *Muscle Nerve* 1979;2(2):84-100.
2. Gay CT, Bodensteiner JB. The floppy infant: recent advances in the understanding of disorders affecting the neuromuscular junction. *Neurol Clin* 1990;8(3):715-25.
3. Grayer J. Recognition of Zellweger syndrome in infancy. *Adv Neonatal Care* 2005;5(1):5-13.
4. 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(1):117-20.
5. Bowen P, Lee CS, Zellweger H, Lindenberg R. A familial syndrome of multiple congenital defects. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1964;114:402-14.
6. Zellweger H, Maertens P, Superneau D, Wertelecki W. History of the cerebrohepatorenal syndrome of Zellweger and other peroxisomal disorders. *South Med J* 1988;81(3):357-64.
7. Steinberg SJ, Dodt G, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB, Moser HW. Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763(12):1733-48.
8. Gould SJ, Raymond GV, Valle D. The peroxisome biogenesis disorders. In: Scriver CD, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:3181-218.

How to cite:

Özçelik AA, Perk P, Keskin M, Demircioğlu Kılıç B, Sivaslı E. A rare cause of neonatal hypotonia in infants; Zellweger syndrome. *Gaziantep Med J* 2016;22(2):109-112.