

Peroksizomal Hastalıklar

Mehmet Sait OKAN*

ÖZET. Peroksizomal hastalıklar değişik klinik belirti ve bulgularla seyreden kalıtsal metabolik hastalıklar grubunda yer alır. Tıptaki gelişmelerden sonra 1960-1970'li yıllarda o güne kadar bilinmeyen klinik ve patolojik anotomik olarak benzer bir antite; cerebro-hepato renal sendrom, diğer adı ile Zellweger sendromu tanımlandı. Bunu takip eden yıllar içinde dünyanın pek çok yerinden aynı klinikopatolojik tabloyu gösteren 150'ye yakın hasta daha bildirildi. Böylece Zellweger sendromunu 1923 yılında klinik olarak tanımlanıp peroksizomal hastalık olduğu ancak 1973 yılında anlaşılan adrenolokodistrofi, 1982 yılında infantil refsum hastalığı ve günümüze kadar oniki civarında hastalığın tanımlanması izledi.

Peroksizomal hastalıklar nispeten nadir hastalıklardır. Ancak bu hastalıklar ve belirtileri hakkında bilgilerimiz arttıkça bunların prenatal tanısı yapılabilecek ve tekrarı önenebilecektir.

Anahtar Kelimeler .Peroksizomal hastalıklar .Zellweger sendromu.

Peroxisomal Diseases

SUMMARY. The peroxisomal disorders are a group of inherited metabolic diseases with serious clinical sequelae. The number of recognized peroxisomal disorders has increased substantially since 1973, when an absence of peroxisomes was observed in patients with the cerebro-hepato-renal (Zellweger's) syndrome. More subtle peroxisomal dysfunction is now recognized, including that deriving from single peroxisomal enzymes. Peroxisomal disorders are relatively rare. However, these disorders assume importance because of our growing ability to relate clinical sequelae to specific enzymatic and biochemical deficits, because some of these disorders can now be identified prenatally and their recurrence can be prevented, and because therapies are rapidly evolving. We reviewed these disorders in light of increasing understanding of the biochemistry of the peroxisome.

Key Words .Peroxisomal disorders .Zellweger syndrome.

Tıptaki hızlı gelişmeler, elektron mikroskopisi, immünohistokimyasal çalışmalar, biyokimyasal tetkiklerin ve moleküler biyolojinin uygulamaya girmesi ile pek çok hastalık moleküler düzeyde incelemeye alınmıştır. İşte bu gelişmelerden sonraki yıllarda şaşırtıcı sayıda hastalığın peroksizomların disfonksiyonu sonucu geliştiği öğrenilmiştir¹⁻⁴. Bu grup hastalıkların tanısı ise bir grup biyokimyasal testlerin rutin olarak uygulanması ile mümkün olmaktadır. Bu sayede genetik danışma verilebilmekte, prenatal tanı sağlanabilmektedir.

Peroksizom; tek bir membranın çevrelediği, ince granüler sitoplasmalı hücre içi organeldir. Hücre metabolizması için gerekli anabolik ve katabolik pek çok reaksiyonda rol alan 40'tan fazla enzim içerir. Bu hücre içi organeller matür eritrositler dışında vücudun tüm doku hücrelerinde mevcut

olup, değişik sayı, şekil ve büyüklükte dirler. Özellikle karaciğer, böbrek, merkezi ve periferik sinir sistemi hücrelerinde ve lipid metabolizması ile ilgili hücrelerde fazla sayıda bulunurlar^{3,5,6}.

Peroksizomların çoğalmasında daha önce mevcut olan peroksizomun bölünmesi şeklindedir. Peroksizomal enzimler ise çekirdek genleri tarafından kodlanarak sitozol içinde poliribozomlarda sentezlenip önce sitoplazmaya oradan'da peroksizoma gelirler^{6,8}.

Peroksizomal hastalıklar klinik ve multipl biyokimyasal anormalliğe neden olan bir veya daha fazla peroksizomun yapısal bozukluğu veya içerdikleri enzimlerin fonksiyon bozukluklarından kaynaklanan genetik geçişli bir grup hastalıklardır. İnsidanslarının 1/25.000-1/50.000 olduğu tahmin edilmektedir. X'e bağımlı resessif geçiş gösteren adrenolokodistrofi (ALD) dışındaki tüm peroksi-

* Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

zomal hastalıklar otozomal resesif kalıtımla nakledilirler^{1,2,8}.

Peroksizomal hastalıklar her grupta bir veya birden fazla hastalık yer aldığı biyokimyasal temelde 3 grupta incelenebilirler^{3,4,7} (Tablo I). Bu hastalıkla;

Grup I: Peroksizomlar sayısı olarak azalmıştır veya hiç yoktur ve pek çok enzim defekti vardır.

Grup II: Peroksizomlar sayısı olarak normal olup, içerdikleri enzimlerin bir tanesinde veya enzim aktivitesinde defekt vardır.

Grup III: Peroksizomlar sayısı olarak normal olup, içerdikleri enzimlerin birden fazlasında veya bunların enzim aktivitelerinde defekt vardır.

Tablo I- Biyokimyasal temelde peroksizomal hastalıklar

GRUP I	GRUP II	GRUP III
1) Zellweger sendromu (cerebro-hepatorenal send.)	1) X linked adrenolokodistrofi	1) Rizomelik kondrodizplasia punktata
2) Neonatal adrenolokodistrofi	2) Acatlasemi	
3) İnfantil refsum hastalığı	3) Hiperoksalüri tip I	
4) Hiperpipekolik asidemi	4) Psodo-zellweger sendromu	
	5) Acyl-Coa oksidase eksikliği	
	6) Bifonksiyonel enzim eksikliği	
	7) Adült refsum hastalığı	

Peroksizomal hastalıkların fenotipik olarak ortaya çıkışı değişken olduğundan klinik olarak saptanmaları zordur. Genel olarak bu hastalıklarda klinik belirtiler yaşla değişkenlik göstermektedir. Bazı peroksizomal hastalıklar yaşamın ilk günlerinde ağır hipotoni ile kendilerini gösterirken, aynı hastalarda yaşamın ilerleyen dönemlerinde dismorfizm dikkat çekici bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yenidoğan döneminde; belirgin alın, hipotoni, hepatomegali, katarakt, retinal pigmentasyon göze çarparken, süt çocuğu döneminde; psikomotor gerilik, büyümede durma, konvülsiyonlar ve işitmenin bozulması, okul öncesi dönemde; motor gelişimin duraklaması-gerilemesi, unutkanlık, deride bronzlaşma, okul çağı döneminde ise spastik paraparezi ve deride bronzlaşma belli başlı bulgular oluşturmaktadır^{1,6,8}.

Bu klinik bulguların bir veya birkaçı pek çok hastalıkta karşımıza çıkabileceğinden peroksizomal hastalık için klinik belirtileri major ve minör diye ayrılmış, üç major ve bir minör bulguya sahip vakaların laboratuvar olarak peroksizomal hastalık yönünden tetkik edilmesi gerekliliği bildirilmiştir⁵. (Tablo II).

Tablo II- Peroksizomal hastalıkların klinik bulguları

A) Major Bulgular	B) Minör Bulgular
1) Psikomotor retardasyon	1) Geniş, büyük fontaneler
2) Hipotoni	2) Hipoplastik supraorbital kemer
3) İşitmenin bozulması	3) Epikantus
4) Basık/geniş burun kemeri	4) Antevort nostriller
5) Anormal elektoretinogram	5) Retinitis pigmentosa
6) Hepatomegali (1. yaşta)	

Peroksizomların fonksiyonları anabolik ve katabolik olmak üzere ikiye ayrılır^{1,4,6,8}.

Anabolik fonksiyonları:

- 1) Eter fosfolipid (plazmolojen) sentezinin sağlanımı (Hücre membranını serbest oksijen radikallerinin zararlı etkisinden korur).
- 2) Safra asidi sentezinin bazı basamaklarının gerçekleştirilmesi.
- 3) Kolesterol üretimi için alternatif yolun oluşturulması.
- 4) Dolikol üretimi.

Katabolik fonksiyonları:

- 1) Çok uzun zincirli (24-28 karbon atomu içeren) yağ asitlerinin β oksidasyonunu
- 2) Uzun zincirli dikarboksilik asiti kısaltılması.
- 3) Ansatüre yağ asitlerinin indirgenmesi.
- 4) Polansatüre yağ asitlerinin β oksidasyonu.
- 5) Pipekolik asitin oksidasyonu.
- 6) Fitanik asitin oksidasyonu şeklinde sıralanabilir.

Peroksizomal hastalıklarda yukarıda sıraladığımız fonksiyonların bozulması ile biyokimyasal olarak şu anormallikler ortaya çıkar^{6,9}.

- 1) Eter fosfolipid (plazmolojen) sentezinde azalma,
- 2) Çok uzun zincirli yağ asitleri, fitanik asit, pipekolik asit ve safra asidi ara ürünlerinde birikme,
- 3) Siotozolda katalaz gözlenmesi,
- 4) İdrarda dikarboksilik asit atımında artma.

Tablo III- Peroksizomal hastalıkların biyokimyasal ve morfolojik bulguları

Biyokimyasal Bulgular (Plasma ve Deri Fibroblastlarında)	Morfolojik Bulgular
1) Çok uzun zincirli yağ asitlerinde artış	1) MRI da santral demiyelinizasyon
2) Fitanik asitte artma	2) Radyografide kemiklerde stippling
3) Pipekolik asitte artma	3) Karaciğerde peroksizom yokluğu, fibrosis ve siroz
4) Safra asit ara ürünlerinde artma	4) Böbreklerde renal kortikal kistler
5) Plasmogenlerde azalma	
6) Adrenal yetmezlik	

Peroksizomal Hastalıklarda Tanı: Yukarıda sıralanan üç major ve bir minör bulguyu gösteren hastalarda yapılan laboratuvar araştırmaları sonucu tablo III'de sıralanan biyokimyasal veya morfolojik bulgulardan bir veya daha fazlasının saptanması ile tanı konur.

Prenatal Tanı

Grup I hastalıklar, Rhizomelik kcondrodisplazi punktata (RCDP) ve X'e bağımlı ALD için amniyosentez ve korionik villuslardan prenatal tanı yapılabilmektedir.

Tedavi

Adrenal yetmezlik tedavisi steroidlerin yerine konması ile yapılır, ancak bu nörolojik ilerleyişi engellemez. Çok uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA) seviyelerini etkili olarak azaltan diyet tedavisi mevcuttur. Immunosupresyon etkili değildir. Halen kemik iliği transplantasyonu çalışmaları yapılmaktadır, gen tedavisi için çalışmalar sürdürülmektedir.

Dr. Mehmet Sait OKAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Çocuk Nörolojisi BD
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Singh I., Johnson G., Brown F: Peroxisomal Disorders. ACJD. 142: 1297-1301, 1988.
2. Moser HW: Peroxisomal disorders. J. Peadiatr. 108: 89-91, 1986.
3. Schutgens RB, Heymans HS, Wanders RJ, et al: Peroxisomal Disorders. A newly recognized group of genetic diseases. Eur J. Peadiatr. 144:430-444, 1986.
4. Wanders RJ, Schutgens RB, Barth PG, Tager JM; Bosch H: Postnatal Diagnosis of Peroxisomal Disorders. Biochimie 75(3-4): p 269-279, 1993.
5. Theil A.C., Schutgens R.B.H., Wanders R.J.A., Heymans H.S.A: Clinical recognition of patients affected by peroxisomal disorders. A retrospective study in 40 patients. European Journal of Pediatrics.151:117-120, 1992.
6. Powers JM; Moser HW: Peroxisomal disorders: genotype, phenotype; major neuropathologic lesions, and pathogenesis. Brain Pathol. 8 (1) pp.101-20 1998.
7. Adamo AM., Aloise PA., Pasquini JM: A possible relationship between concentration of microperoxisomes and myelination. Int. J. Dev. Neurosci 4:513, 1986.
8. Naidu S., Moser H.W: Peroxisomal Disorders. In: Swaiman K.F. (Ed). Pediatric Neurology. 2nd. Ed. Mosby-Year book, Inc, pp.1357-1383, 1997.
9. Baumgartner MR; Poll-The BT; Verhoeven N; Jakobs C; Espeel M; Roels F; Rabier D; Levade T; Rolland MO; Martinez M; Wanders RJ; Saudubray JM: Clinical approach to inherited peroxisomal disorders: a series of 27 patients. Ann Neurol 44 (5) p. 720-30 1998.