

Zellweger sendromu ve hipertrofik kardiyomiopati birlikteliği

Zellweger syndrome with hypertrophic cardiomyopathy

Hayrullah Alp*, Sevilay Gezgiç Kasay**, Vesile Meltem Energin**, Tamer Baysal*, Sevim Karaarslan*

* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Konya

** Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Konya

Özet

Zellweger sendromu, peroksizom eksikliği veya yokluğuna bağlı nörolojik sistem, iskelet sistemi, karaciğer, böbrek ve göze ait anomalilerin izlendiği nadir görülen bir sendromdur. Serebrohepatorenal sendrom olarak da adlandırılan hastalık otozomal resesif olarak kalıtılır. Hastalık, büyüme geriliği, hipotoni, erken dönem beyin gelişiminde ciddi problemler, yüksek alın, oküler hipertelorizm, deforme kulak gibi yüz anomalileri ve hepatomegali ile karakterizedir. Peroksizomlardaki eksiklik kanda çok uzun zincirli yağ asitlerinde artışa ve eritrositlerde plazmolojenlerin azalmasına yol açar. Zellweger sendromunda çok çeşitli konjenital kalp hastalıkları da görülebilmektedir. Makalemizde daha önce literatürde bildirilmemiş olan hipertrofik kardiyomiopatinin tespit edildiği 3 aylık Zellweger sendromlu bir kız vaka sunulmuştur.

Pam Tıp Derg 2012;5(1):41-44

Anahtar sözcükler: Zellweger sendromu, peroksizom, konjenital kalp hastalığı, hipertrofik kardiyomiopati

Abstract

Zellweger syndrome is a rare, congenital disorder characterized by the anomalies of neurologic system, skeletal system, liver, kidney and eye due to lack or absence of peroxisomes in the cells. Also it is called as cerebrohepatorenal syndrome and inherited by autosomal recessive. Characteristic symptoms of the disease include growth retardation; hypotonia, serious problems in brain development; facial deformities such as a high forehead, ocular hypertelorism and deformed ear lobes and hepatomegaly. A decrease in the number of peroxisomes causes an increase in fatty acids with very long chains in the blood and a decrease in plasmologenes in the erythrocytes. Many congenital cardiac diseases can be detected in Zellweger syndrome. In the present report, a 3-month old girl with Zellweger syndrome who was diagnosed as hypertrophic cardiomyopathy, not mentioned in the literature beforehand, was reported.

Pam Med J 2012;5(1):41-44

Key words: Zellweger syndrome, peroxisome, congenital heart disease, hypertrophic cardiomyopathy

Giriş

Zellweger sendromu, hücreyel organallerden birisi olan peroksizom eksikliğine bağlı nörolojik sistem, iskelet sistemi, karaciğer ve göze ait anomalilerin izlendiği nadir görülen bir sendromdur [1]. Peroksizom kusurlarının prototipi ve en ağırı olan Zellweger sendromu otozomal resesif olarak kalıtılır [1]. Serebrohepatorenal sendrom olarak da adlandırılan hastalık, büyüme geriliği,

hipotoni, erken dönem beyin gelişiminde ciddi problemler, yüksek alın, küçük burun, basık yüz ve hepatomegali ile karakterizedir [2]. Peroksizomlardaki eksiklik kanda çok uzun zincirli yağ asitlerinde artışa ve eritrositlerde plazmolojenlerin azalmasına yol açar [3]. Bu maddelerin çeşitli organ ve sistemlerde birikimi ise, nörolojik gerilik, solunum yolu enfeksiyonları ve karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlara yol açar ve destekleyici tedaviye rağmen hastalığın seyri çok ağırdır. Bu makalede, Zellweger

Hayrullah Alp

Yazışma Adresi: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Konya
e-mail: drhayrullahalp@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 02.11.2011

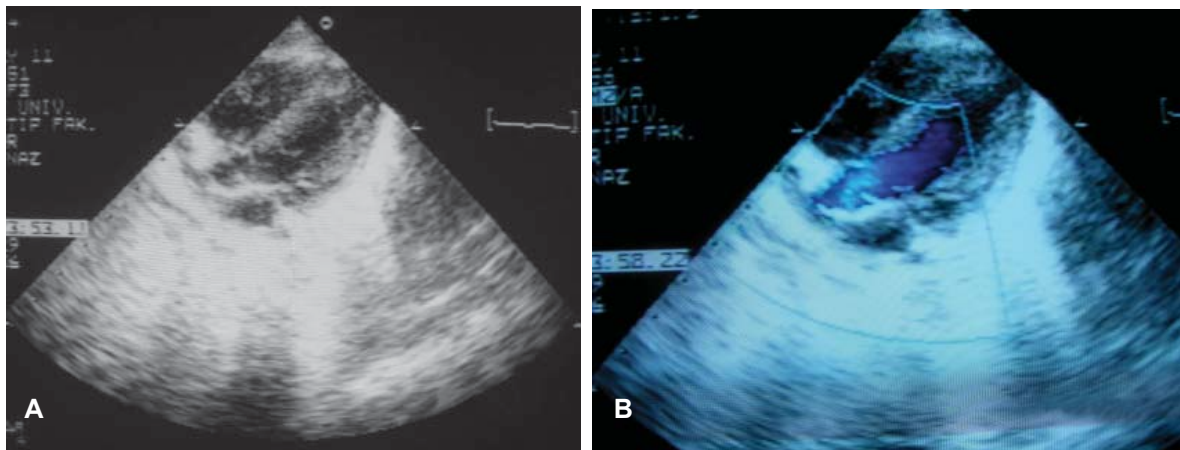
Kabul tarihi: 25.01.2012

sendromu tanısı konularak izlenen 3 aylık vakada tespit edilen ve daha önce literatürde bildirilmemiş olan hipertrofik kardiyomiyopati sunulmuş ve hastalığın olası kardiyak bulguları eşliğinde tartışılmıştır.

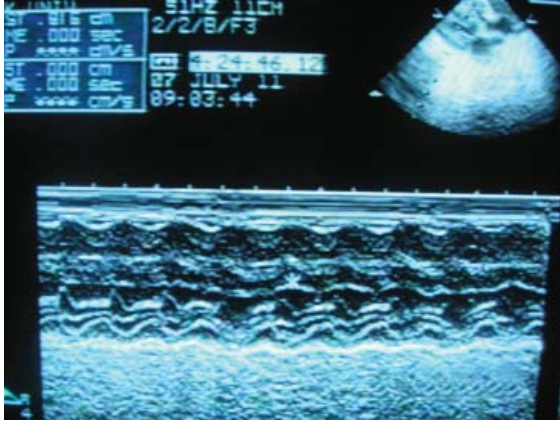
Olgu sunumu

Üç aylık kız hasta kliniğimize ellerde ve bacaklarda kasılma, öksürük şikâyeti ile başvurdu. Hastanın soygeçmişinden anne ve babanın teyze çocukları olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde, hastanın doğumdan sonra beslenememe, morarma ve sarılık şikayetlerinin olması üzerine götürüldüğü dış merkezde, dismorfik yüz görünümünün bulunması ve ailede akraba evliliğinin varlığı nedeniyle yapılan metabolik tetkikler (serumda çok uzun zincirli yağ asiti analizi) sonucu Zellweger sendromu tanısı aldığı öğrenildi. Fizik muayenede; hasta takipneik ve dispneikti, solunum sesleri dinlemekle kaba idi ve subkostal çekilmeleri mevcuttu. Kraniofasial incelemede, küçük ve basık bir burun, basık yüz görünümü, yüksek alın, oküler hipertelorizm, aşağı yerleşimli palpebral fisürler, migrognati, geriye yerleşimli kulaklar ve yüksek damağın olduğu görüldü. Kalp muayenesinde, nabızı 147/dk ve kan basıncı 90/50 mmHg olan hastada üfürüm duyulmadı. Batın muayenesinde ise yaklaşık 5 cm hepatomegali mevcut olup splenomegalisi yoktu. Derin tendon refleksleri alınamayan ve nörolojik olarak gelişim geriliği bulunan hasta pnömoni tanısı ile servise yatırıldı.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde; lökosit sayısı 11000/ μ e103, hemoglobin 10.1 g/dl, trombosit sayısı 265000/mm³, sodyum 134 meq/l, potasyum 4.9 meq/l, üre 2 mg/dl, kreatinin 0.22 mg/dl, glukoz 89 mg/dl, kalsiyum 9.7 mg/dl, klor 103 meq/l ve c-reaktif protein düzeyi 20 mg/l idi. Çekilen akciğer grafisinde her iki akciğer bölgesinde yaygın pnömonik infiltrasyon tespit edildi. Batın ultrasonografisinde her iki böbrek normal büyüklükte ve korteks kalınlıkları normal olmakla birlikte parankim ekolarında belirgin grade 1 artış görüldü. Hastaya pnömoniye yönelik olarak Sefotaksim 50 mg/kg/doz üç dozda başlandı. Takibinde tedavinin üçüncü günü hala takipnesi ve taşikardisi devam etmesi üzerine hastaya toraks tomografisi çekildi ve buzlu cam görünümünün tespit edilmesi üzerine bakteriyel enfeksiyon lehine yorumlandı. Hastaya taşikardisine yönelik istenen ekokardiyografik incelemede, uzun eksende M-mode ile yapılan ölçümlerde septum kalınlığı 7 mm (normali 4-5.5 mm), sol ventrikül arka duvar kalınlığı 6 mm (normali 4-5 mm) ölçüldü, SAM belirtisi vardı ve ventrikül kaslarının da belirgin hipertrofik olması nedeniyle hipertrofik kardiyomiyopati tanısı konuldu (Resim 1 A,B ve Resim 2). Ayrıca, küçük patent duktus arteriozus (1 mm, silent duktus) da tespit edildi. Sol ventrikül çıkım yolunda Doppler ekokardiyografi ile gradient tespit edilmemesi nedeniyle hastaya herhangi bir tedavi başlanmadı. Pnömoniye yönelik tedavinin 10 güne tamamlanması ve hastanın kliniğinin de düzelmesi üzerine hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.



Resim 1. Ekokardiyografide siyah beyaz (A) ve renkli (B) görüntülerde beş boşluk pozisyonunda her iki ventrikül kaslarında hipertrofi ile birlikte sol ventrikül çıkım yolunun açık olduğu görülüyor.



Resim 2. Ekokardiyografide M-mode ile sol ventrikül septum ve arka duvar kalınlıklarındaki artış görülmüyor.

Tartışma

Zellweger sendromu ilk kez 1949 yılında De Lange ve Janssen tarafından tanımlanmıştır [4]. Daha sonraki yıllarda ise Zellweger sendromuna göre daha selim seyirli olan adrenolökodistrofinin neonatal formu, infantil Refsum hastalığı, hiperpipekolik asidemi ve rizomelik kondrodizplazia punktata gibi diğer peroksizomal hastalıklar tanımlanmıştır [5-7]. Hastalık 1/100.000 sıklığında görülse de 1/25.000-1/50.000 arasında değişen sıklıklarda bildirilmektedir [1-3]. Peroksizomlar olgun eritrositler dışında tüm vücut hücrelerinde ve başta myelin olmak üzere tüm membranların yapısında bulunan organeller olup ana fonksiyonları yağ asitleri metabolizması yolağındaki plazmolojenlerin biyosentezidir [3]. Çok uzun zincirli yağ asit seviyesinin plasma, fibroblast kültürü, amniositler veya amnion sıvısında yüksek olduğunun gösterilmesi ve dihidroksiaseton-fosfat açıl transferaz enziminin eksikliğini çeşitli yöntemler ile tespit edilmesi tanıyı kesinleştirir [8]. Bizim olgumuzda da dış merkezde bakılan kanda çok uzun zincirli yağ asitleri artmıştır. Zellweger sendromunda çeşitli hücrelerdeki peroksizomların azalması veya yokluğu sonucu böbrek, karaciğer ve beyin başta olmak üzere çok çeşitli organ ve sistemler etkilenir [1-7].

Kraniofasial bulgular; küçük ve basık burun, basık yüz profili, yüksek alın, oküler hipertelorizm, aşağı yerleşimli palpebral fisürler, burun deliklerinin geriye dönüklüğü, migrognati, geriye yerleşimli kulaklar, yüksek damak ve katarakt olarak sayılabilir [3-8]. Hipotoni santral sinir sistemi bulgularının prototipi olup makrosefali, mental retardasyon ve nöbetler de diğer eşlik eden karakteristik bulgulardır [4-7].

Karaciğerde biriken metabolitler nedeniyle hepatomegali, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve sonuçta da sarılık ve ilerleyici karaciğer yetmezliği gelişir [4,5]. Böbreklerde makroskopik kortikal kistlerin yanında glomerüler ve tübüler mikrokistler de görülebilmektedir [9]. Hastalığa eşlik eden kardiyovasküler malformasyonlar sıklıkla patent duktus arteriozus, ventriküler septal defekt ve aortik ark anomalileridir [9]. Vakamızda ekokardiyografik olarak tespit edilmiş olan patent duktus arteriozusun yanı sıra hipertrofik kardiyomyopati de mevcuttu. Hipertrofik kardiyomyopatının olası ayırıcı tanısında yer alan aort darlığı ve aort koarktasyonu da ekokardiyografik olarak ekarte edilmişti. Bizim görüşümüze göre hipertrofik kardiyomyopati hastalığın olası klasik bir bulgusu olmayıp tesadüfen Zellweger sendromu ile eş zamanlı olarak tespit edilen bir patolojidir. Bu bulgu literatürde daha önce bildirilmemesi açısından da önem taşımaktadır. Zellweger sendromunda peroksizom biogenezi bozan bir çok mutasyon bildirilmiştir [10]. Bunlar veya benzer mutasyonların tesadüfen miyokard hipertrofisine de yol açan biogenezi başlatması muhtemel görülmektedir. Literatürde farklı sendromlarda tespit edilmiş farklı miyokardiyal anomaliler de bu koinsidans durumunu desteklemektedir.

Yenidoğan döneminde başlayan hipotoninin ön planda olduğu ilerleyici santral sinir sistemi, karaciğer ve böbrek başta olmak üzere çok çeşitli organ ve sistemlerin yetmezliği ile giden ve dismorfik yüz görünümünün eşlik ettiği vakalarda Zellweger sendromu akla gelmeli ve kanda uzun zincirli yağ asitlerinin düzeyine bakılmalıdır. Ayrıca Zellweger sendromu tanısı olan hastalarda kardiyak anomaliler nadir görülse de olası eşlik eden patolojiler açısından bu hastalar ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkilerinin olmadığını beyan etmiştir.

Kaynaklar

1. Wanders RJ, Barth PG, Schutgens RB, Tager JM. Clinical and biochemical characteristics of peroxisomal disorders: An update. *Eur J Pediatr* 1994;153: 44-48.
2. Goldfishcher SL. More on Zellweger's syndrome, infantile Refsum's disease, and rhizomelic chondrodysplasia punctata. *N Eng J Med* 1986;315:766-767.
3. Moser AB, Rasmussen M, Naidu S, et al. Phenotype of patients with peroxisomal disorders subdivided into sixteen complementation groups. *J Pediatr* 1995;127:13-22.
4. De lange C, Janssen T. Chondrodystrophia calcificans congenita als onderdeel van een reeks aangeboren afwijkingen. *Maandschr Kindergeneesk* 1949;17: 67-74.
5. Monnens L, Heymans H. Peroxisomal disorders: Clinical characterization. *J Inherit Metab Dis* 1987;10:23-32.
6. Poggi-Travert F, Fournier B, Poll-The BT, Saudubray JM. Clinical approach to inherited peroxisomal disorders. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:1-18.
7. Poulos A, Sharp P, Fellenberg AJ, Danks DM. Cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome, adrenoleukodystrophy, and Refsum's disease: Plasma changes and skin fibroblast phytanic acid oxidase. *Hum Genet* 1985;70:172-177.
8. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of the head and neck. 4th ed. New York:Oxford University Press Inc., 2001:169-174.
9. Kelley RI, Datta NS, Dobyns WB, et al. Neonatal adrenoleukodystrophy: New cases, biochemical studies, and differentiation from Zellweger and related peroxisomal polydystrophy syndromes. *Am J Med Genet* 1986;23:869-901.
10. Crane DI, Maxwell MA, Paton BC. PEX1 mutations in the Zellweger spectrum of the peroxisome biogenesis disorders. *Hum Mutat* 2005;26:167-175.