

Saç Bulguları ve Genetik Yöntemlerle Tanı Alan İki Menkes Olgusu

Menkes Hastalığı: İki Olgunun Sunumu

Two Menkescases Diagnosed With Hair Findings and Genetic Methods Menkesdisease: Presentation of Twocases

Doç. Dr. Sedat IŞIKAY¹

Uzm. Dr. Serkan KIRIK²

Uzm. Dr. Yasemin KIRIK³

¹Hasan Kalyoncu Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

³Necip Fazıl Şehir Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Onikişubat/Kahramanmaraş

Tel/phone: +90 344 280 30 19

E-mail:srknkrk@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

genetik, hipotoni Menkes hastalığı, saç

Keywords:

genetic, hair, hypotonia, Menkes disease

Öz

Menkes hastalığı X'e bağlı resesif geçişli, nadir görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Klinik bulgular bakır metabolizmasındaki bozukluktan ortaya çıkmaktadır. Hastaların kliniğinde spesifik saç bulguları olan pili torti ve trikoreksisnodoza önemli yer tutar. Buna ek olarak hipotoni, nöbet gibi nörolojik bulgular saptanabilir. Serum bakır ve seruloplazmin seviyeleri düşüktür. Tanı aşamasında P-tipi ATPasegeninde mutasyon saptanması oldukça spesifiktir. Günümüzde etkin bir tedavisinin bulunmaması prenatal tanıyı ve genetik danışmayı oldukça önemli kılmıştır. Bu makalede hipotoni ile tetkik edilirken saç bulguları ve genetik çalışma sayesinde Menkes hastalığı tanısı alan iki hasta sunulmaktadır. Böylece tanıda saç bulgularının önemi vurgulanmak istenmiştir. Ayrıca hastaların birinde yeni bir mutasyon saptanmıştır.

Abstract

Menkesdisease is a rare neurodegenerative disorder which is inherited X-linked recessive. Clinical findings occur due to defect in copper metabolism. In the physical examination, the pili deposits and trikoreksisnodosa, which have specific hair findings. In addition, neurological findings such as hypotonia and seizures could be detected. Blood copper and ceruloplasmin levels are decreased. Mutation on P-type ATPase gene is very specific. In Menkes Disease there is no effective treatment thus prenatal diagnosis and genetic counseling become very important. Two patients who were being examined with a history of hypotonia, then he was diagnosed with Menkes disease by the hair findings and genetic studies. And a new mutation was detected in one of the patients. We present his cases to emphasize that Menkes disease typical hair findings to support the diagnosis.

Giriş

Menkes hastalığı (Menkes kinky hair sendromu), erken bebeklik döneminde bulgu vermeye başlayan, X'e bağlı resesif geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır (1). İlk olarak 1962 yılında Menkes ve ark. (2) tarafından aynı ailede nöromotor gerilik, büyüme geriliği, beyaz saç, serebral-serebellar dejenerasyonu olan 5 erkek çocukta tanımlanmıştır. Hastalığa ait gen Xq13.3'te bulunmakta, bakır emilim ve transportundan sorumlu P-tipi ATPase (ATP7A) eksikliğine yol açmaktadır. Hastalığın klasik formunda ağır nörolojik bulgular görülmekte ve genellikle ilk yıllarda ölümcül seyretmektedir. Daha nadir görülen hafif Menkes hastalığı ve oksipital horn sendromu ise hastalığın hafif şekilleridir (3,4). Hastalık genelde erkeklerde görülmekle beraber nadiren kızlarda da görülebilmektedir. Menkes hastalığının görülme sıklığının 1:35 000-1:250 000 olduğu tahmin edilmektedir (5).

Burada sunulan iki klasik Menkes hastalığı olgusu, nadir görülmesi, genetik tanısının ve ayırıcı tanıda saç bulgularının önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Geliş Tarihi - Received

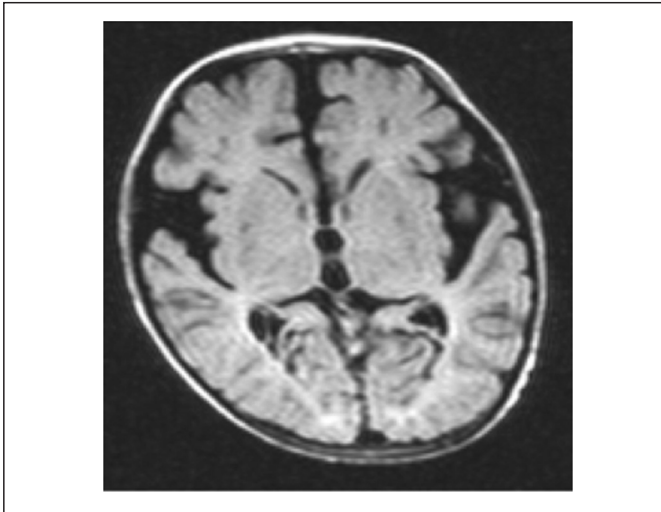
08/03/2017

Kabul Tarihi - Accepted

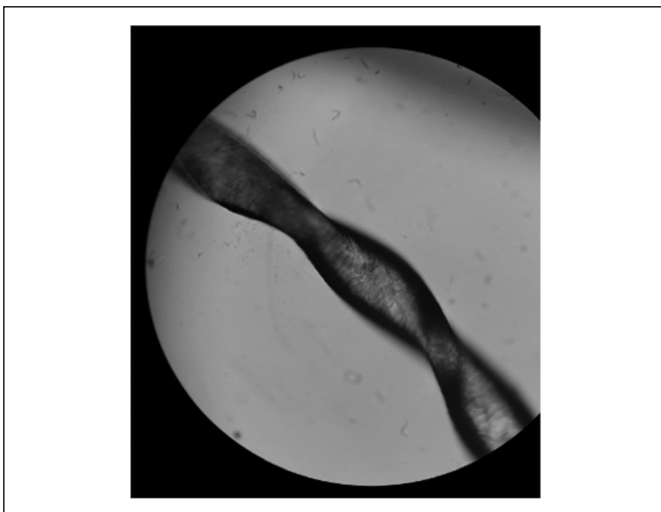
06/04/2017

Olgu-1

On iki aylık erkek bebek hipotonosite, çevreye ilgide azlık şikayeti ile çocuk nöroloji polikliniğine başvurdu. Prenatal öyküsünde özellik yoktu. Hastanede miadında 3250 gram olarak normal spontan yolla doğduğu öğrenildi. Anne ve babası amca çocuklarıydı. Fizik muayenesinde; bilinç açık, huzursuz, hipoaktif. Vücut sıcaklığı (koltuk altı) 36.6°C, kalp tepe atımı 108/dk., solunum sayısı 24/dk., kan basıncı 78/42mmHg, vücut ağırlığı 10kg (50. persentil), boyu 76 cm (50. persentil), baş çevresi 43 cm (10- 25. persentil), ön fontanel 1x1 cm normal bombelikte, deri kuru, açık renkli, yüz dismorfik görünümde gözler kahverengi renkli, aurikular geniş olarak değerlendirildi. Organomegali ve kardiyak, solunum, gastrointestinal sistem bulgularında özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde hipotonikti, göz kontağı kurulamadı, göz dibi incelemesi normaldi. Derin tendon refleksleri hiperaktif. Laboratuvar incelemelerinden tam kan sayımı, karaciğer ve renal fonksiyonları içeren rutin biyokimya, amonyak, laktat, kanama pıhtılaşma testleri, idrarda organik asit, doğumsal metabolik taraması, kanda kantitatif aminoasit düzeyleri, Vitamin B12 seviyesi, biyotidinaz değerleri normal sınırlar içinde bulundu. İntrauterin enfeksiyon (TORCH IgM ve IgG gibi) değerlerinde özellik saptanmadı.



Resim 1. Beyin parankiminde frontotemporal bölgede belirgin atrofi



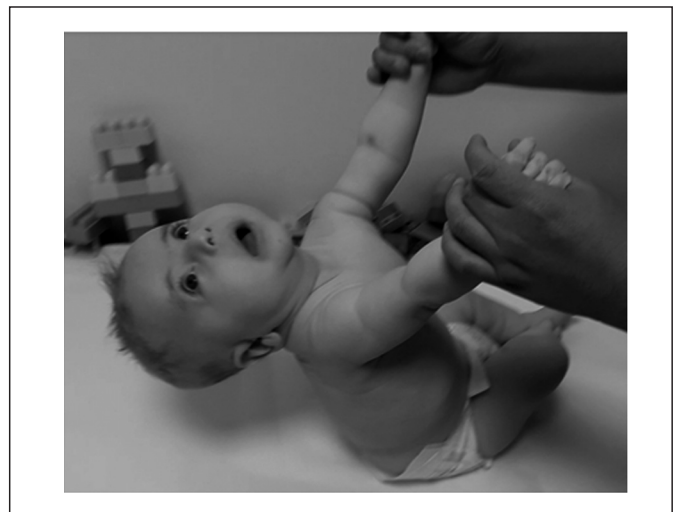
Resim 2. Saçın mikroskopik incelemesinde pili torti görünümü

tanmadı. Kranial manyetik rezonans (MR) ve difüzyon kranial MR görüntülemesinde (MRG) beyin parankiminde atrofi izlendi (Resim1). Kardiyak muayene, EKO, batın USG normal bulundu. Açık renkli saçları olması üzerine saçları değerlendirildi. Saçın mikroskopik incelemesinde pili torti ve trikoreksis nodoza saptandı (Resim2). Serum bakırı <10 µg/dl (normali: 85-190 µg/dl) ve seruloplazmin düzeyi 0,06 g/L (normali: 0,15-0,48 g/L) olarak saptandı. Tüm gen dizi analizinde (Miseq-İllumina) ATP7A geni 15,16 ve 17. egzonlarda delesyon saptandı.

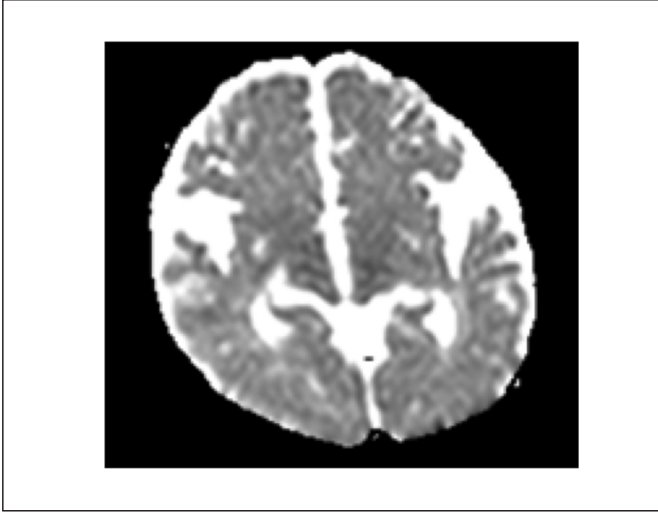
Hastanın izleminde aileye genetik danışmanlık önerildi. Fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniği ile konsülte edilerek egzersiz programına alındı.

Olgu-2

Yedi aylık erkek hasta baş kontrolünde zayıflık ve destekli oturamama şikayetiyle başvurdu. Prenatal öyküsünde özellik yoktu. Hastanede miadında 3080 gram normal spontan doğduğu öğrenildi. Anne ve babası 2. derece akrabaydı. Fizik muayenesinde; bilinç açık, huzursuz, hipoaktif. Vücut sıcaklığı (koltuk altı) 37.2°C, kalp tepe atımı 118/dk., solunum sayısı 27/dk., kan basıncı 80/50mmHg, vücut ağırlığı 7,5 kg (25-50. persentil), boyu 68 cm (25-50. persentil), ön fontanel 13x12 cm normal bombelikte, deri kuru, açık renkli olarak değerlendirildi (Resim3). Organomegali ve kardiyak, solunum, gastrointestinal sistem bulgularında özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde hipotonikti, göz teması zayıftı, göz dibi incelemesi normaldi. Derin tendon refleksleri canlıydı. Laboratuvar incelemelerinden tam kan sayımı, karaciğer ve renal fonksiyonları içeren rutin biyokimya, amonyak, laktat, kanama pıhtılaşma testleri, idrarda organik asit, doğumsal metabolik taraması, kanda aminoasit düzeyleri, vitamin B12 seviyesi, biyotidinaz değerleri normal sınırlar içinde bulundu. İntrauterin enfeksiyon (TORCH IgM ve IgG gibi) değerlerinde özellik saptanmadı. Kranial MR ve difüzyon kranial MR görüntülemesinde beyin parankiminde atrofi izlendi (Resim4). Kardiyak muayenesinde 2/6 üfürümü vardı. EKO'sunda patent foramen ovale ve pulmoner stenoz saptandı. Batın USG normal olarak değerlendirildi. Açık renkli saçları olması üzerine saçları de-



Resim 3. Hastanın aksiller sama testinde hipotonisi ve zayıf, açık renkli saçları görülmekte



Resim 4. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde frontotemporal kortikal atrofi.

lendirildi. Saçın mikroskopik incelemesinde pili torti ve trikoreksisnodoza saptandı. Serum bakır $36\mu\text{g/dl}$ (normali: $85-190\mu\text{g/dl}$) ve seruloplazmin düzeyi $0,11\text{ g/L}$ (normali: $0,15-0,48\text{ g/L}$) olarak saptandı. Tüm gen dizi analizinde (Miseq-illumina) ATP7A geninde insiliko değerlendirme ile IV58 hemizigot daha önce bildirilmemiş yeni bir mutasyon saptandı.

Tartışma

Bakır birçok enzim için kofaktör olarak gerekliliği olan eser elementtir. Bakırın intra sellüler ortamdan hücre dışına salınımını ve intraselüler ortamda transportunu sağlayan protein ATP7A'dır. Bu proteinin eksikliğinde bakır hücre içinde birikerek bakır bağımlı enzimlerin disfonksiyonuna yol açar (1).

Menkes hastalığında klinik bulgular bakır bağımlı enzimlerin (tirozinaz, sitokrom c oksidaz, dopamin beta hidroksilaz, liziloksidaz) disfonksiyonundan kaynaklanmaktadır (3). Semptom ve bulgular genellikle yaşamın ilk ayları içinde başlayan hipotoni, beslenme güçlüğü, nöbetler, dismorfik yüz görünümü, kognitif ve motor geriliktir (6). Bu bulgular bir çok kronik nörolojik hastalıkla karışabilmektedir. Her iki hastada da mevcut bulgular nörometabolik hastalıkları düşündürdü. Kranial MRG' de serebral parankimde atrofi tespit edilmesi nedeniyle metabolik nedenler araştırıldı. Yaptığımız tetkiklerde doğumsal metabolik hastalık, infeksiyöz, kardiyak hastalıklar lehine bir bulgu saptanmadı. Takipte nörolojik bulgularda progresyon gözlemlendi. Öyküde akraba evliliği, dismorfik bulguları, progressif nörolojik tablo ön planda bir nörodegeneratif hastalığı düşündürmekteydi. Ancak ayırıcı tanıya yönelik spesifik bulgu saptanmadı. Erken bebeklik döneminde saçı olmayan olgumuzda saçın belirmesi ve görülmesi ile Menkes hastalığından şüphelenildi.

Menkes hastalığında tanıyı destekleyecek en önemli bulguların başında saç bulguları gelir (4). Hastaların nadir de olsa doğumda normal saçları olabilir ancak bu saçlar daha sonra açık renkli, kısa, kırılmalı, yünümsü saçlara evrilir. Mikroskopik incelemesinde ise pili torti, trikoreksisnodoza görülebilir (1-5). Hastaların her ikisinde de açık renkli, kırıl-

gan görünümlü, yünümsü saçlarından gönderilen patolojik inceleme sonucunda pili torti ve trikoreksisnodoza görünümü saptandı. Açık renk saç bulgusu ve pili torti diğer bazı metabolik, kalıtsal hastalıklarda da (fenilketonürlü hastalarda, trikoreksis nodoza, biotin eksikliği gibi) görülebilmektedir (4, 5). Hastalarımızdaki soygeçmiş özellikleri, klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulguları ile bu hastalıklar ekarte edilmiştir.

Serebral görüntüleme ile Menkes hastalarında enfarktler, kortikal atrofi, intrakraniyal damarlarda torsiyon, serebellumda hipoplazi gözlemlenebilir (1-4).

Menkes hastalığında tanıya serum bakır ve seruloplazmin düzeylerinin düşük bulunmasıyla gidilir (1,3,4). Hastamızda da serum bakır, seruloplazmin düzeylerinin düşük bulunması tanıyı destekledi. Hastalığın tanısı için genetik analiz oldukça değerlidir (1-3). Doğum öncesi tanı mümkün olabilmektedir (1-5). Hastalarımızın genetik tanı için kan örnekleri çalışıldı ve mutasyonlar her iki hastada gösterildi. Ailelere genetik danışma önerildi. Daha sonra ailelere ulaşılmadı.

Günümüzde klasik Menkes hastalığında etkin bir tedavi metodu yoktur. Ortalama yaşam süresi 3 yaş olarak bildirilmektedir. Postnatal ilk günlerde tanı konulduğunda subkutan bakır histidin tedavisi başlanmasının prognoz üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir (6). Hastalarımızın birincisinde tanı 1 yaş civarında mümkün olabildi, ikincisinde ise tanı 7 ay civarında mümkün oldu. Ağır nörolojik tablosu nedeniyle hastalara fizik tedavi ve semptomatik tedavi uygulanmaktadır.

Süt çocukluğu döneminde progressif nörolojik bulgulara ek olarak tipik saç bulgularının Menkes hastalığına neden olabildiği ve kronik nörolojik hastalıkların ayırıcı tanısında önemli yeri olduğu bilinmelidir. Genetik tanısının mümkün olması ve genetik danışmanlık olanağının bulunması bu önemi daha da arttırmaktadır.

Hasta Onamı: Hastalar yabancı uyruklu (Suriye) olup tetkik aşamasından sonra kendileriyle iletişim kurulamamıştır.

Kaynaklar

1. Culotta VC, Gitlin JD. Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Walle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (8th ed). New York: McGraw Hill Inc, 2001: 3105-3126.
2. Ozawa H, Nakamoto N, Kodama H. Clinical manifestation for early diagnosis of the patient with Menkes disease. *No To Hattatsu* 2002;4:387-390.
3. Danks DM. Copper: Wilson and Menkes disease. In: Fernandes J, Saudubray J-M, VandenBerghe (eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (2nd ed). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1995: 318-324.
4. Nyhan WL, Ozand PT. Menkes disease. In: *Atlas of Metabolic Diseases* (1st ed). London: Chapman and Hall Medical, 1998: 425-430.
5. Gu YH, Kodama H, Sato E, et al. Prenatal diagnosis of Menkes disease by genetic analysis and copper measurement. *Brain Dev* 2002; 24: 715-718.
6. Barnes N, Tsivkovskii R, Tsivkovskaia N, Lutsenko S. The copper-transporting ATPases, menkes and wilson disease proteins, have distinct roles in adult and developing cerebellum. *J Biol Chem* 2005; 280:9640-5.