

BÖLÜM 73

PEROKSİZOMAL HASTALIKLAR

Mustafa KILIÇ¹

GİRİŞ

Peroksizomal hastalıklar peroksizomal enzimlerin, ilişkili taşıyıcı proteinlerin ya da peroksizomal biyogeneze rol alan proteinlerin eksikliği sonucu gelişen, oldukça geniş klinik spektruma sahip genetik hastalıklardır. Peroksizom, olgun eritrosit hariç tüm hücrelerde bulunur. 50'den fazla peroksizomal enzim tanımlanmıştır. Halen 25 genetik bozukluğa bağlı 15'den fazla peroksizomal hastalık tanımlanmış olup, X'e bağlı geçiş gösteren adrenolökodistrofi (X-ALD) dışında tümü otozomal resesif geçiş gösterir. X-ALD en sık görülen peroksizomal hastalık olup insidansı 1/20000 canlı doğum olarak hesaplanmıştır. Genel peroksizomal hastalık insidansı ise 1/50000 canlı doğum olarak bildirilmiştir. Peroksizomların oluşumunda rol alan proteinler peroksin (peroxin), bunları kodlayan genler PEX genleri olarak adlandırılır. Peroksizomlarda çok uzun ve dallı zincirli yağ asitleri β -oksidasyonu (pristanik asit, 'VLCFA', 'DHCA', 'THCA') ve α -oksidasyonu (fitanik asit), eterfosfolipid sentezi (plazmalojen) ve glioksilat detoksifikasyonu gerçekleştirilir. Daha çok yenidoğan ve infant döneminde tanı alırken (X-ALD hariç), nadir olarak erişkin yaşta tanı alabilirler.¹⁻⁶

PATOGENEZ

Peroksizomal biyogeneze bozukluklarında patolojik değişiklikler organların çoğunda olup, nöronal migrasyon bozuklukları, karaciğerde mikronodüler siroz, renal kistler, kondrodizplazi punktata, sensörinöral işitme kaybı, retinopati, konjenital kalp bozuklukları ve dismorfik özellikler karakteristiktir. X-ALD'de primer adrenal yetmezlik, çok uzun zincirli yağ asitlerinin adrenal kortekste birikmesi ile oluşurken; Refsum hastalığı'nda periferik nöropati, fitanik asitin Schwan hücreleri ve miyelinde birikmesi ile oluşur. Peroksizomal biyogeneze bozukluklarında 14 PEX geninde mutasyonlar bildirilmiştir. PEX genleri tarafından kodlanan çeşitli peroksinler, peroksizom biyogenezi ve transmembran transportu için gereklidir. Peroksizomal proteinler, peroksizomun içerisine girebilmek (import) için iki farklı hedefleme sinyalinden (peroxisomal targeting signals, PTS) birini taşırlar. Proteinlerin çoğu PTS1 (reseptör: PEX5) kullanırken; diğer üç enzim (peroksizomal 3-ketoasil-CoA tiolaz, alkil-DHAP sentaz ve fitanoil-CoA hidroksilaz) PTS2 (reseptör: PEX7) kullanır.¹⁻⁶

¹ Prof. Dr., SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, kilickorkmaz@yahoo.com.tr

yonel protein eksikliğinde peroksizom mevcuttur ve katalaz partiküllü fraksiyondadır). Kesin tanı için enzimatik ve moleküler genetik analiz (PEX genleri) gereklidir. Peroksizomal biyogenez bozukluklarının yaklaşık % 60'ında PEX1 geni sorumlu olup, bununda yarısında nispeten daha hafif homozigot p.Gly843Asp (G843D) mutasyonu saptanmıştır. PEX1 genindeki homozigot p.Ile700TyrfsTer42 aminoasit değişikliği ise ağır fenotip ile ilişkilendirilmiştir. Avrupa'da bu sık görülen iki mutasyon dışında genotip-fenotip ilişkisi sınırlıdır.¹⁻⁶

Ayırıcı Tanı

Peroksizomal biyogenez bozukluklarının bir kısmı adolesan veya erişkin yaşlarda görülen hafif ve atipik formları olup, periferik nöropati ve/veya retinopati, görme bozukluğu, katarakt olan vakalarda ayırıcı tanı da Charcot-Marie-Tooth hastalığı ve Usher sendromu ile karıştırılabilmektedir. Spinal kaslar atrofiler, Prader Willi sendromu, hipotoni-sistinüri sendromu, konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), mitokondriyal hastalıklar ve diğer genetik sendromlar olabilir. RCDP, kondrodizplazi punktata yapan diğer nedenlerden (Zellweger sendromu, warfarin embriyopatisi, otozomal dominant geçişli 'Conradi Hünermann' sendromu ve X kromozomunun kısa kolunun terminal delesyonu ile giden X-dominant ve X-resesif formlar ile kolesterol sentez basamağındaki 3 β -hidroksisteroid- Δ 8, Δ 7-izomeraz eksikliği) ayrılmalıdır.¹⁻⁶

Tedavi

Henüz küratif bir tedavisi yoktur. Genellikle multidisipliner bir yaklaşımla semptomatik tedavi uygulanır. İştme için cihaz ve büyüme için beslenme desteği gerekir. En etkin tedavi fitanik asit kısıtlı diyet ile klasik Refsum hastalığında bulunmuştur. Çok uzun zincirli yağ asitlerinden ve fitanik asitten kısıtlı diyet, Lorenzo'nun yağı uygulanmaktadır. Kemik iliği transplantasyonu X-ALD'de, hızlı ilerleyen er-

ken çocukluk çağı serebral ALD tipinde, ciddi santral sinir sistemi etkilenmesi olmadan başarılı olabilmektedir. Dokozaheksanoik asit ve kolik asit kullanımı denenmiştir. Prenatal tanı önemlidir.¹⁻⁶

KAYNAKLAR

1. Ali Dursun. Peroksizomal Bozukluklar. In: Turgay Coşkun, Murat Yurdakök (eds). Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014:115-123.
2. Gülden Gökçay. Peroksizomal Hastalıklar. In: Enver Hasanoğlu, Ruhan Düşünsel, Aysun Bideci (eds). Temel Pediatri, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010:580-583.
3. Raymond GV. Disorders of Very Long Chain Fatty Acids. In: Kliegman RM, Stanton BE, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed, Philadelphia: Elsevier Inc, 2016:684-692.
4. Serpil Uğur Baysal, Gülden Hüner. Peroksizomal Hastalıklar. In: Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul (eds). Pediatri, 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:730-732.
5. Wanders RJA, Aubourg P, Poll-The BT. Inborn Errors of Non-Mitochondrial Fatty Acid Metabolism Including Peroxisomal Disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (eds). Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment, 6th ed, Berlin, Heidelberg: Springer, 2016:591-607.
6. Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, et al. Zellweger Spectrum Disorder. 2003 Dec 12 [Updated 2020 Oct 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.