

X'e Bağlı Adrenolökodistrofinin İlginç Bir Prezantasyonu: Yineleyen Akut Ansefalopati Tablosu

Dr. Sertaç Arslanoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediatric Nörolog Dr. Nedret Uran

Dr. Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alsancak, İzmir

Dr. Murat Hızarcıoğlu Klinik Şefi

Dr. Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alsancak, İzmir

Dr. Tuba Turul

Dr. Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alsancak, İzmir

İletişim:

Dr. Sertaç Arslanoğlu

İnönü Cad. No: 556/3 Manolya Apt. 35 290 Hatay/İzmir

Tel: 0 232 246 83 73

Fax: 0232 342 69 90

X'e Bağlı Adrenolökodistrofinin İlginç Bir Prezantasyonu: Yineleyen Akut Ansefalopati Tablosu

ÖZET Adrenolökodistrofi (ALD), X'e bağlı kalıtım gösteren, santral sinir sisteminin progresif demiyelinizasyonu ile karakterize, adrenal kortikal yetmezlikle birlikte seyredabilen peroksizomal bir hastalıktır. Temel biyokimyasal defekt primer olarak serebral beyaz cevher ve adrenal bezde olmak üzere, hastanın dokularında çok uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA) birikimidir. Bu birikimin nedeni peroksizomal VLCFA oksidasyonundaki bozukluktur. Klinik spektrum oldukça değişiktir. Çocuklarda

başlangıç yaşı 5-10 yaşlar arasındadır. İlk semptom genellikle davranış değişiklikleri ve okul başarısızlığıdır. Nörolojik bozukluk progresif şekilde ilerler ve hasta genellikle 2 yıl içinde bitkisel yaşama girer. Bu makalede değişik bir prezantasyonla -akut ansefalopati tablosu ile- iki kez kliniğe başvuran, serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve kan VLCFA analizi ile X'e bağlı ALD (X-ALD) tanısı konan 8 yaşındaki erkek olgu sunulmaktadır. Amacımız hastalığın bu çok nadir ve ilginç şekli ile çok hızlı ilerleyişine dikkati çekmek, ansefalit ayırıcı tanısında bu antitenin düşünülmesi gerektiğini vurgulamak ve yeni tedavi yaklaşımlarını gözden geçirmektir.

Anahtar Sözcükler: X-e bağlı adrenolökodistrofi, ALD, adrenolökodistrofi, VLCFA, demiyelizan hastalıklar

An Interesting Presentation of X-linked Adrenoleukodystrophy: Recurrent Acute Encephalopathy

ABSTRACT Adrenoleukodystrophy is an X-linked peroxisomal disorder characterized with progressive demyelination of central nervous system associated with adrenal cortical failure. The basic biochemical defect is the accumulation of very-long-chain fatty acids (VLCFAs) in tissues, predominating in cerebral white matter and adrenal gland. Impaired ability to oxidize peroxisomal VLCFAs is the explanation for this accumulation. Clinical expression varies considerably. Most affected boys are 5-10 years of age. The first symptoms are usually an alteration in behaviour and poor school perfor-

mance. Neurologic deterioration is then rapidly progressive and the patient ultimately goes to a vegetative state in approximately 2 years.

In this article we report a case of X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) showing a different clinical expression of the disease- recurrent encephalopathy. The boy was 8 years old and was diagnosed as X-ALD by cerebral magnetic resonance imaging (MRI) findings and blood VLCFA analyses. We aim to attract the attention to this extremely rare, interesting presentation and rapid progression of the disease, to emphasize that this entity should be taken into consideration in the differential diagnosis of encephalitis and to review the recent treatment modalities.

Key Words: X-linked adrenoleukodystrophy, ALD, adrenoleukodystrophy, VLCFA, demyelinating disorders.

GİRİŞ

X-ALD serebral beyaz cevherde yaygın demiyelinizasyonla seyreden, tek bir peroksizomal enzim defekti sonucu gelişen kalıtsal bir hastalıktır. Defektif enzim VLCFA Açıl-CoA sentetaz (lignoseroil CoA ligaz) dır. Sonuçta VLCFA'lerin oksidasyonu bozulmakta ve 24-30 karbon uzunluğundaki bu doymuş yağ asitleri, serebral beyaz cevherle adrenal korteks başta olmak üzere dokularda birikmektedir.^{1,2,3}

Hastalığın 7 ayrı fenotipinden en sık görülenleri çocukluk ve adolesan formlarıdır. Çocukluk çağı serebral ALD fulminan bir formdur. Klinik prezantasyon çok değişken olmakla birlikte etkilene erkek çocuklar genellikle 4-8 yaşına kadar tamamen normal bir nöromotor gelişim gösterirler. Bu yaşlarda davranış problemleri ortaya çıkar. İşitme diskriminasyonunda, yer oriyantasyonu, konuşma ve yazmada kazanılmış fonksiyonların kaybı sonu-

cunda okul başarısızlığı gözlenir. Serebral demiyelinizasyonun hızla ilerlemesi ile nörolojik bulgular kısa bir zamanda giderek ağırlaşır ve genellikle semptomların başlangıcından itibaren 2-10 yıl içinde ölümlerle sonuçlanır.¹⁻⁵

Hastalığa yol açan gen Xq28 bölgesinde haritalanmış ve 1993' te Mosser ve ark.⁴ tarafından pozisyonel klonlama ile tanımlanmıştır. Bu araştırmada ALD geninin (ALDP) kodladığı proteinin, peroksizomal bir taşıyıcı proteinle özdeş olduğu görülmüştür. Veriler VLCFA birikiminden sorumlu tutulan peroksizomal VLCFA açıl-CoA sentetaz enzimi eksikliğinin, bu taşıyıcı proteinle ilişkili olduğunu göstermektedir.^{1,2,5,6}

OLGU SUNUMU

Sekiz yaşında erkek hasta 1 gün önce başlayan yüksek ateş ve dalgınlık yakınmalarıyla başvurdu. Olgu 5 ay önce ani gelişen bilinç kaybı ve ardından sağ tarafa lokalize konvülsiyon nedeni ile Enfeksiyon Hastalıkları Birimi'nde ansefalit tanısı almıştı. O dönemde çekilen bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve elektroansefalografisinde (EEG) ansefaliti destekleyen bulgular saptanmış, antiödem tedavi ile kliniği birkaç günde hızla düzelen olgu eksterne edilmişti. Öykü derinleştirildiğinde son aylarda davranış değişiklikleri (okulda daha hırçın davranma) ve işitmede azalma olduğu ifade edildi.

Normal spontan doğumla miadında doğan hastanın nöromotor gelişimi normal olarak tanımlandı. Aile öyküsünde ise nörolojik bir hastalıkla ilişkili kanıtlar yoktu.

Fizik bakıda; ağırlık 22 kg (25-50 P), boy 125 cm (25-50 P), vücut ısısı 37°C (aksiller), bilinç bulanık, deri rengi soluk, kardiyak nabız: 96/dk, düzenli, tansiyon arteriyel 90/60 mmHg, periferik nabızlar açık ve normal dolgunlukta, solunum ve diğer sistem bakıları olağandı. Nörolojik muayenede; bilinç bulanıklığı, ataksik yürüyüş, DTR'lerinde hafif artış ve işitme azlığı saptandı.

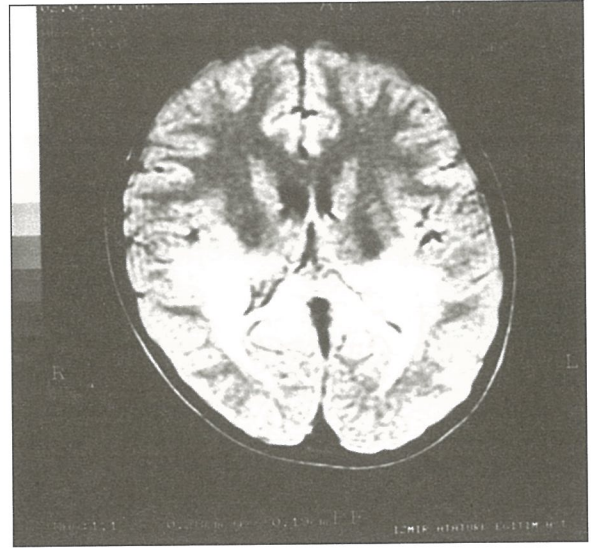
Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 11.7 g/dl, hematokrit % 36, beyaz küre

7500/mm³ (% 30 PNL, % 70 lenfosit), trombosit 212 000/mm³, ESR 5 mm/h, CRP (-), açlık kan şekeri, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan proteinleri ve lipidleri, rutin idrar bakışı normal sınırlarda saptandı. Akciğer grafisi ve batin ultrasonografisi olağan görünümdeydi.

ACTH'a normal bir kortizon yanıtı saptandı.

EEG'de hiperventilasyonla ortaya çıkan paroksizmal yaygın bir anormalliğin varlığı gözlemlendi.

Serebral MRI'da bilateral parietookspital beyaz cevherde demiyelinizasyonla uyumlu diffüz simetrik değişiklikler saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Tanı sırasında çekilen serebral MRI bulguları: Parietookspital beyaz cevherde yaygın demiyelinizasyon

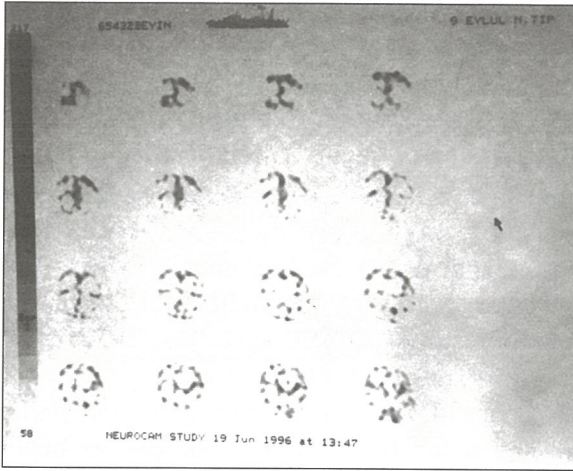
Torasik spinal MRI ve EMG normaldi.

VEP (görsel uyarılmış potansiyeller) ve AEP (işitsel uyarılmış potansiyeller)'de beyin sapı görsel ve işitsel yollarında ileti yavaşlaması bulguları izlendi.

Sural sinir biopsisinde yağ boyamasında, kaba granüllerde artış dışında bulgu yoktu.

Beyin SPECT'de beyaz cevhere ilişkin patoloji izlendi (Resim 2).

Bu klinik, laboratuvar ve özellikle de MRI bulgularıyla beyaz cevheri tutan dejeneratif santral sinir sistemi hastalıkları içinde ayrırcı tanıya gidildi ve X-ALD düşünülen olguda tanı



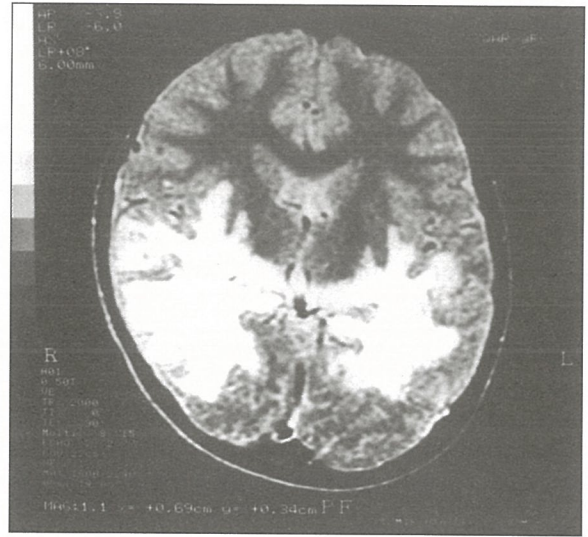
Şekil 2. SPECT bulguları

yı kesinleştirmek için "Kennedy Krieger Institute Peroxisomal Diseases" laboratuvarında (Ann Moser) kan VLCFA analizi yapıldı:

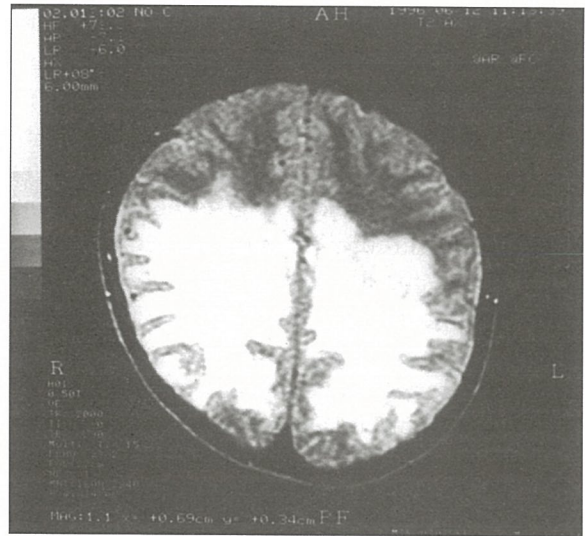
Hastanın sonuçları	Normal değerler
C24:O % = 1.164 (↑)	0.78 ± 0.32
C25:O % = 0.055 (↑)	0.03 ± 0.03
C26:O % = 0.099 (↑)	0.01 ± 0.01
C24/C22 = 1.732 (↑)	0.84 ± 0.08
C26/C22 = 0.146 (↑)	0.01 ± 0.01
C26:O mg/ml = 1.379 (↑)	0.33 ± 0.18
C26:1 mg/ml = 0.307 (↑)	0.29 ± 0.19
Fitanik asit mg/ml = 0.237 (↑)	< 3

Olguda VLCFA'lerin ve C24/C22, C26/C22 oranlarının X-ALD ile uyumlu olacak şekilde yüksek saptanması sonucunda tanı kesinleşti.

Olguya konvülsiyonları ve EEG patolojisi nedeniyle karbamazepin başlandı. Bilinç bulanıklığı iki gün içinde düzelen olgunun izleminde nörolojik bulgularının birkaç ay içinde progresif bir kötüleşme gösterdiği kontrol serebral MRI (Resim 3 ve 4)'da lezyonlarında ilerleme olduğu kaydedildi. Alt ekstremitelerde spastisite, görme ve işitme kaybı, yutma güçlüğü, bilişsel fonksiyon kaybı gelişen olguya semptomatik tedavi uygulandı. Lorenzo'nun yağı ve kemik iliği transplantasyonu gerek literatürde kesin tedavi edici etkilerinin gösterilememiş olması, gerekse ekonomik ye-



Şekil 3. Tanıdan 5 ay sonraki serebral MRI bulguları: Demiyelinizasyondaki artış dikkati çekiyor.



Şekil 4. Tanıdan 5 ay sonraki serebral MRI bulguları: Demiyelinizasyondaki artış dikkati çekiyor.

tersizlik nedeniyle uygulanmadı. Olgu izleminin 1. yılının sonunda kaybedildi. Aileye daha sonra doğabilecek bebekleri için genetik danışma önerildi.

TARTIŞMA

X-ALD oldukça ender görülen bir hastalık olmasına karşılık, kalıtsal peroksizomal hastalıklar içinde en sık rastlanan formdur (erkek çocuklarda insidansı 1/15 000-1/20 000'dir).⁶

Hastalıktan sorumlu gen olan ALD proteini (ALDP), peroksizomal membranda lokalize, ligazın transportunu sağlayan bir yarı-taşıyıcı proteini kodlamaktadır (ABC half-transporter). Bu genin pozisyonel klonlama ile izole edilmesi; çok sayıda mutasyonun tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Bugüne dek 110 mutasyon tanımlanmıştır.^{4,5,7,8,9} Mutasyonların çok sayıda olması hastalığın çok farklı fenotipleri olmasına yol açmaktadır. Bu kadar çok klinik fenotipik varyasyonun olması, modifiye edici bazı genetik faktörlerin de bulunduğunu düşündürmektedir Holzinger ve ark.⁹ ALD ilişkili protein (ALDRP) in bu modifiye edici faktörlerden biri olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Gloeckner ve ark. ise¹⁰ PEX19p olarak bilinen bir sitozolik akseptör proteinin de ALDP ve ALDRP'nin hücre içinde dolaşımıyla ilgili bir rolü olabileceği hipotezini getirmişlerdir.

X-ALD 7 farklı fenotiple karşımıza çıkabilir: Çocukluk çağı serebral ALD, adolesan serebral ALD, erişkin serebral form, adrenomyeloneuropati, yalnızca Addison hastalığı, asemptomatik hastalık ve semptomatik heterozigotlar. En ağır form olan çocukluk çağı serebral ALD; hızlı progresif serebral demiyelinizasyon ve nörolojik kötüleşme ile karakterizedir.^{1-3,5,7} Bizim olgumuzun hastaneye ilk başvurusu ateş, bilinç kaybı ve konvülsiyonla birlikte ansefaliti düşündürür tarzda olmuş, geçici bir iyileşme döneminden sonra bu akut ansefalopati kliniği yinelemiştir. Bu akut prezentasyon X-ALD'de beklenen bir tablo değildir. Genellikle ilk bulgular bilişsel fonksiyonlarda gerileme, işitme bozuklukları ve davranış değişiklikleridir. Olguların % 30' unda konvülsiyonlar görülmekle birlikte ilk semptom olarak görülmesi nadirdir. Sıklıkla bu dönemde serebral MRI' da parietookspital ya da frontal beyaz cevher demiyelinizasyonu bulgularına rastlanır.^{1,3,5,7} Ravid ve ark.¹¹ akut hipotansiyon ve koma ile ortaya çıkan 4 yaşında bir X-ALD olgusu bildirmişlerdir.

Çocukluk çağı serebral ALD'sinde klinik bulgular hızla kötüleşerek spastik paraparezi, yutma güçlükleri, görme kaybı gelişir ve ilk semptomlardan itibaren 2 yıl içinde hasta bitkisel hayata girer. Olguların % 86'sı nörolojik

bozukluklarla başvurdukları halde, büyük bir kısmında ACTH stimülasyonuna kortizol yanıtı bozulmuştur.^{1,3,5} Hastamızda da benzer şekilde klinik hızla kötüleşmiş, ilk başvurudan sonraki 5 ay içinde spastisite, yutma güçlüğü, bilişsel fonksiyon ve işitme kaybı ve tam görme kaybı oluşmuş, serebral MRI'da parietookspital beyaz cevher demiyelinizasyonunun hızla arttığı dikkati çekmiş ve 1 yılın sonunda hasta kaybedilmiştir. ACTH stimülasyon testine kortizol yanıtı ise normal bulunmuştur.

Çocukluk dönemi ALD'nin ayırıcı tanısında; dikkat defisit bozuklukları, psikozlar ve beyin tümörleri yer almaktadır.^{1,2} Yineleyen ansefalopati tablosu ile gelen bu olgu ve Ravid'in¹¹ komayla başvuran ALD olgusu gözönüne alındığında; ansefalit ve akut ansefalopati tablolarında da X-ALD'nin ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

X-ALD'de yüksek plazma VLCFA düzeyleri, özellikle C26:O satüre yağ asidi düzeyinde ve C26/C22, C24/C22 yağ asid oranlarında artışın gösterilmesi diagnostiktir.^{1,3,12} Hastamızda klinik, serebral MRI bulguları sonucunda düşünülen X-ALD tanısı, kan VLCFA düzeylerinde yükseklik saptanması ve C26/C22, C24/C22 yağ asid oranlarında artışın gösterilmesi ile doğrulanmıştır.

Günümüzde hala nörolojik bulguları önlemede ve hastalığı tedavi etmede etkinliği kanıtlanmamış bir yöntem yoktur. Bazı yaklaşımlar hala deneme aşamasındadır: diyet, immunsupresyon, kemik iliği transplantasyonu, gen tedavisi.¹²

Lorenzo'nun yağı olarak bilinen erusik asit ve oleik asitten zengin, VLCFA'lerden fakir diyet denenmiştir. Çeşitli merkezlerden çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Ancak genel olarak çocuklarda serebral formun seyrini değiştirmediği düşünülmektedir.^{1,2,5}

Serebral demiyelinizasyonda sitokin üretiminin ve demiyelinizan plak oluşumunda inflamasyonun rolü olduğuna ilişkin bazı çalışmalar vardır.^{13,14} Bu nedenle denenen immunsupresif tedaviler de genellikle etkili bulunmamıştır.⁵

Kemik iliği transplantasyonu ile hastalığın hafif formlarında, erken dönemde ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Daha ileri evredeki hastalarda ise sonuçlar yüz güldürücü değildir.¹⁵

Son yıllarda denenen diğer ilaçlar ise: anti-inflamatuar etkisi nedeniyle bir antidepresan olan rolipram, fibroblastlarda VLCFA konsantrasyonunu azalttığı gösterilen lovastatin ve analogu simvastatin ve testosteron metabolitleridir. Bu ilaçların içinde yalnızca sonuncusunun etkili olduğu gösterilmiştir.^{16,17,18,19}

Yalnızca semptomatik tedavi uygulayabildiğimiz bu olgunun ailesine genetik danışma önerilmiştir. Amniyotik sıvıdan elde edilen kültür amniositlerde VLCFA analizi, fetal hücrelerde immunohistokimyasal ve DNA analizleriyle artık hastalığın prenatal tanısı yapılmaktadır.²⁰

Sonuçta bu ilginç prezentasyon gösteren olgu aracılığı ile ansefalit ve akut ansefalopati düşünülen olgularda X-ALD'nin olası bir tanı olduğunu ve MRI'in önemini vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Naidu S, Moser H. Peroxisomal disorders. In: Swaiman KF, ed. Pediatric Neurologic Diseases. St Louis: The CV Mosby Company, 1995: 1367.
2. Menkes JH. Neurodegenerative diseases. In: Menkes JH, ed. Textbook of Child Neurology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 188-90.
3. Fenichel GM. Psychomotor retardation and regression. In: Fenichel GM, ed. Clinical Pediatric Neurology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993: 115-45.
4. Mosser J, Douvar AM, Sarde C. Putative X-linked ALD gene shares unexpected homology with ABC transporters. Nature 1993;361: 726-30.
5. Nowaczyk MJM, Saunders EF, Tein I, Blasé SI, Clarke JTR. Immunoablation does not delay the neurologic progression of X-linked adrenoleukodystrophy. J Pediatr 1997; 131: 453-55.
6. Moser HW, Moser AB. Measurement of saturated very long chain fatty acids in plasma. Measurement of phytanic acid levels. In: Hommes FA, ed. Techniques in Diagnostic Biochemical Genetics: A Laboratory Manual. New York: Wiley-Liss, 1991: 177-191, 193-203.
7. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: natural history, treatment and outcome. J Inherit Metab Dis 1995; 18: 433-47.
8. Dodd A, Rowland SA, Hawkes SL, Kennedy MA, Love DR. Mutations in the adrenoleukodystrophy gene. Hum Mutat 1997; 9 (6): 500-11.
9. Holzinger A, Mayerhofer P, Berger J, Lichtner P, Kammerer S, Roscher AA. Full length cDNA cloning, promoter sequence, and genomic organization of the human adrenoleukodystrophy related (ALDR) gene functionally redundant to the gene responsible for X-linked adrenoleukodystrophy. Biochem Biophys Res Commun 1999; 258 (2): 436-42.
10. Gloeckner CJ, Mayerhofer PU, Landgraf P, Muntau AC, Holzinger A, Gerber JK, Kammerer S, Adamski J, Roscher AA. Human adrenoleukodystrophy protein and related peroxisomal ABC transporters interact with the peroxisomal assembly protein PEX19p. Biochem Biophys Res Commun 2000; 271 (1): 144-50.
11. Ravid S, Diamond AS, Eviatar L. Coma as an acute presentation of adrenoleukodystrophy. Pediatr Neurol 2000; 22 (3): 237-9.
12. Gartner J, Braun A, Holzinger A, Roerig P, Lenard HG, Roscher AA. Clinical and genetic aspects of X-linked adrenoleukodystrophy. Neuropediatrics 1998; 29 (1): 3-13.
13. Khan M, Pahan K, Singh AK, Singh I. Cytokine-induced accumulation of very long-chain fatty acids in rats C6 glial cells: implication for X-linked adrenoleukodystrophy. J Neurochem 1998; 71 (1): 78-87.
14. Lannuzel A, Aubourg P, Tardieu M. Excessive production of tumour necrosis factor alpha by peripheral blood mononuclear cells in X-linked adrenoleukodystrophy. Europ J Paediatr Neurol 1998; 2 (1): 27-32.
15. Suzuki Y, Isogai K, Teramoto T, Tashita H, Shimozawa N, Hishimura M, et al. Bone marrow transplantation for the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. J Inherit Metab Dis 2000; 23 (5): 453-8.
16. Netik A, Hobel A, Rauschka H, Molzer B, Forss-Petter S, Berger J. Rolipram does not normalize very very long-chain fatty acid levels adrenoleukodystrophy protein-deficient fibroblasts and mice. J Inherit Metab Dis 2000; 23 (6): 615-24.
17. Yamada T, Shinnoh N, Taniwaki T, Ohyagi Y, Asahara H, Horiuchi, Kira J. Lovastatin does not correct the accumulation of very long-chain fatty acids in adrenoleukodystrophy protein-deficient and mice. J Inherit Metab Dis 2000; 23 (6): 607-14.
18. Cartier N, Guidoux S, Rocchiccioli F, Aubourg P. Simvastatin does not normalize very long-chain fatty acids in adrenoleukodystrophy mice. FEBS Letts 2000; 478 (3): 205-8.
19. Petroni A, Papini N, Blasevich M, Magnaghi V, Cavarretta I, Galli C, Melcangi RC. Testosterone metabolites in patients reduce the levels of very long-chain fatty acids accumulated in X-linked adrenoleukodystrophic fibroblasts. Neurosci Lett 2000; 289 (2): 139-42.
20. Maier EM, Roscher AA, Kammerer S, Mehnert K, Conzelmann E, Holzinger A. Prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy combining biochemical, immunocytochemical and DNA analyses. Prenat Diagn 1999; 19 (4): 364-8.

