

**KLONAL 46XX, t(1;2) (q43;q21) SİTOGENETİK ANOMALİSİ İLE  
KARAKTERİZE ZELLWEGER SENDROMU OLGUSU**  
**A case of Zellweger syndrome with clonal 46, XX, t(1;2) (q43;q21)  
cytogenetic abnormality**

Şefik GÜRAN<sup>1</sup>, Filiz BAL<sup>2</sup>, Yusuf TUNCA<sup>1</sup>

**Özet:** Zellweger sendromu tipik kafa ve yüz görünümü, sinir sistemi anomalileri ile karakterize ciddi klinik, patolojik ve biyokimyasal bozukluklar saptanan ölümcül bir hastalıktır. Olgularda tanımlanan sitogenetik anomaliler çok azdır. Bu yazıda hipotoni, yüksek alın, basık yüz, hepatomegali tanımlanan aralarında II. derece kuzen evliliği olan bir ailenin 6 aylık ilk çocuğu sunulmaktadır. Olguda saptanan yarık damak, korpus kallozum agenezisi ve renal kist diğer önemli bulgulardır.

**Anahtar Kelimeler:** Agenezis; Korpus kallozum; Kromozomal anomali; Zellweger sendromu

**Abstract:** Zellweger syndrome is usually a lethal disease with severe clinical, pathological and biochemical abnormalities, including a typical craniofacial dysmorphism and neuronal migration disturbances present at birth. Cytogenetic abnormalities, reported in Zellweger syndrome are very rare. Here we present a 6 month-old child in a consanguineous family (second cousin marriage) with hypotonia, high forehead with flat facies and hepatomegaly findings. Cleft plate, corpus callosum agenesis and renal cysts are among other remarkable findings.

**Key Words:** Agenezis; Corpus callosum; Chromosomal abnormality; Zellweger syndrome

Zellweger Sendromu (Serebro- Hepato Renal Sendrom), (Mc Kusick-21410) otozomal resesif geçiş gösteren, büyümede gecikme, hipotoni, erken dönem beyin gelişiminde ciddi problemler, yüksek alın, küçük burun, basık yüz ve hepatomegali bulguları ile karakterize bir hastalık tablosudur (1). Morfolojik değişiklikler, ciddi nörolojik bozukluklar, renal kist, büyümenin gecikmesi ve karaciğerde parankimal yapının kaybolması söz konusudur (2).

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ANKARA  
Tıbbi Biyoloji. Doç.Dr.<sup>1</sup>  
Atatürk Devlet Hastanesi ANKARA  
Tıbbi Genetik.<sup>2</sup>

Geliş tarihi: 25 Şubat 2003

Hastalıkta ciddi klinik, patolojik ve biyokimyasal anomaliler bulunur. Danks ve arkadaşları 1975 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde her 100.000 canlı doğumda bir bu hastalığın görüldüğünü bildirmişlerdir (3). Yurdumuzda bu konu ile ilgili herhangi bir istatistik çalışması bulunmamaktadır. Hastalık karaciğer hücrelerinde peroksizom sayısında ciddi azalma ve peroksizomal fonksiyonlarda kayıp ile tanınabilmektedir. Özellikle lipid metabolizması ile ilgili peroksizomal enzimlerin yapımında problem vardır. Pipekolik ve dikarboksilik asit düzeyleri yükselmektedir. Azalmış dihidroksi aseton fosfat açıl transferaz-“DHAP-AT” düzeyi rapor edilmiştir (1). Zellweger sendromu olgularında tanımlanan kromozomal anomaliler çok azdır ve genellikle 7q11.23 ve 1p 22-p22 bölgelerini kapsamaktadır (4, 5).

Aralarında ikinci kuzen evliliği olan bir ailenin 6 aylık ilk çocukları hipotoni, yüksek alın, küçük burun ve basık yüz bulguları ile dikkatimizi çekmiştir. İyi beslenememe, dudak kıyılarında morarma, taşipne, hepatomegali, korpus kallozum agenezisi saptanan diğer bulgulardır. Olgu Zellweger Sendromu tanısı almış ve periferik kan kromozom analizinde klonal t(1:2) (q43; q21) sitogenetik anomalisi tespit edilmiştir (Resim 1).

### OLGU SUNUSU

Aralarında ikinci kuzen evliliği olan bir ailenin altı aylık kız çocuğu büyüme geriliği yarık damak ve beslenme problemleri ile hastaneye başvurmuştur. Sağlıklı 23 yaşında anne ve 28 yaşındaki babanın ilk çocuğudur. Annenin hamileliği sırasında yanlışlıkla kullandığı doğum kontrol hapları dikkat çekmektedir. Antenetal takip amacı ile yapılan ultrason incelemesinde bir anomali bulunamamıştır. Doğum normal yolla 42. haftada gerçekleşmiş, bebeğin doğum ağırlığı 2.400 gr. olarak bulunmuştur. Aile ağacında (pedigree) bir özellik tespit edilememiştir. Fizik muayenede dudak damak yarığına bağlı beslenme problemi, dudak etrafında morarma, hipotoni, gelişme geriliği bulunmuştur. Brakisefali, basık yüz görünümü, hipertelorizm, kaş seyrekliği, çekik göz, göz etrafında kırışıklık, mavi siklere, küçük basık bir burun, basık yüz görünümü yarık damak, açık ağız, ince dudaklar, mikrognati, düşük kulak ve hepatomegali saptanan diğer anomalilerdir (Resim 1). Ayak parmakları birbiri üzerine binmiş pozisyonadadır (Resim 2). Kalpte oskültasyonla septal defekt bulguları bulunmuştur. Beyin tomografisinde korpus kollosum agenezisi tespit edilmiştir (Resim 3). Batın ultrason incelemesinde hepatomegali ve böbreklerde kist bulunmuştur. Periferik kan sitogenetik analizinde her alanda 46, XX, t(1:2) (q43;q21) klonal anomalisi gözlenmiş, baba ve annenin sitogenetik analizinde bir anomali tespit edilememiştir (Fig 4). Olgu 6 ay sonra kardiyovasküler sistem kaplikasyonları nedeniyle kaybedilmiştir.

**Resim 1.** Yüzün anteroposterior (A) ve yan (B) görünümü

**Resim 1.** Yüzün anteroposterior (A) ve yan (B) görünümü

## TARTIŞMA

Zellweger sendromu peroksizom membran yapısında protein alımıyla ilgili problemlerin olduğu önemli bir hastalıktır. Ciddi peroksizomal defekt gözlenir. Bu tanıyı alan olguda hücreler "empty peroxisome" (boş peroksizom) adı verilen histolojik görünümüne sahip olur. Olgularda ciddi beyin, karaciğer böbrek şikayetleri vardır. Bu nedenle olgu kısa sürede kaybedilmektedir (6).

**Resim 2.** Ayak parmaklarının görünüşü

Gelişme geriliği, hipotoni, küçük basık bir burun, basık bir yüz profili, yüksek alın, kalp problemleri, yarı damak, hepatomegali, renal kist, korpus kallosum agenezisi bizi bu olguda Zellweger sendromuna yaklaştıran bulgulardır. Ailede akraba evliliği otozomal resesif kalıtım kalıbını destekleyen bir bulgudur (1, 5).

**Resim 3.** Korpus kallozum agenezisinin gözleendiği beyin CT si

Klinik tanıda tipik yüz görünümü ile bir çok bebek yanlışlıkla Down sendromu tanısı almaktadır. Olgumuzun Dawn sendromu olmadığı fizik muayene bulguları ve sitogenetik analiz sonuçları ile ortaya konmuştur. Literatürde Zellweger sendromu tanımlanan çok az sitogenetik anomali vardır. Tanımlanan kromozomal anomaliler 7q11.23 ve 1p22-21 üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu bölgeler peroksizom membranına ait PMP 70 proteininin kodlandığı bölgelerdir (7-9). Bu protein büyük olasılıkla peptit moleküllerini peroksizom membranından taşıma işinde rol almaktadır. Aynı zamanda peroksizom oluşumunda önemli bir yeri olduğu bilinmektedir (10). Bu bulgular Zellweger sendromunun peroksizom organeline ait problemlere ve buna bağlı olarak peroksizomal enzimlere ait problemlere bağlı geliştiğini düşündürmektedir (11). Klasik Zellweger sendromu peroksizomal integral membran proteini olan peroxin pex 2 ye ait mutasyonlarda da ortaya çıkmakta, söz konusu protein peroksizom içine molekül taşınmasında rol almaktadır (6).

**Resim 4.** 46, XX t(1, 2) (q34;q21) sitogenetik anomalisi (100X) (GTG Bantlama)

H. Van Der Bosch ve arkadaşları Zellweger sendromlu bir hastadan elde edilen hücre hattında "alkil-dihidroksi aseton fosfat"enzim düzeyinin

normalden daha az sentezlendiğini tespit etmiştir. Bu enzim kromozom 2q31 de yer alan bir gen lokusundan sentezlenmektedir (12, 13). Olgumuzda saptanan kromozomal kırıklar 1q43 ve 2q21 de yer almaktadır. Bu bulgu Zellweger sendromunda rolü olan ve bu bölgeden sentezlenen bir enzim veya bir proteine ait anomaliyi göstermesi açısından önemli olabilir. Ancak olgu erken dönemde kaybedildiği için ileri tetkikler tamamlanmamıştır.

#### REFERENCES

1. Connor M, Ferguson Smith M. Single Gene Disorders. In: Connor M, Ferguson Smith M (eds). Medical Genetics. Blackwell Science. New York 1994. pp 149.
2. Schutgens RBH, DL, Principles Heymans HSA, Wanders RJA. The peroxisomal disorders. (eds). Emery AEH, Rimoin and practice of medical genetics. Second Edition. Churchill Livingstone. New York 1990. pp 1990.
3. Danks DM, Tippet P, Adams C, Campell P. Cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger, A report of eight cases with comments upon the incidence, the liver lesion and a fault in pipecolic acid methabolism. Journal of Pediatrics 1975; 86: 382-387.
4. Sheikh FG, Pahan K, Khan M, Barbosa E, Singh I. Abnormality in catalyze import into peroxisomes leads to severe neurological disorders. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 95: 2961-2966.
5. Jones KL. Zellweger Syndrome. In: Jones KL (ed). Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. WB Saunders Co. New York 1997. pp 212-213.
6. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts IC, Walter P: Intracellular compartments and protein sorting. In: Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts IC, Walter P (eds). Molecular Biology of the Cell. 4<sup>th</sup> Ed. GS Garland Science 2002. pp 688.
7. Schutgens RBH, Heymans HSA, Wanders RJA. The peroxisomal disorders. In: Emery AH, Rimoin DL (eds). Principle and practice of Medical Genetics. Churchill Livingstone. New York 1990. pp 1858.
8. Gartner J, Mose H, Valle D. Mutations in the 70H peroxisomal membrane gene in Zellweger syndrome. Nat. Genet 1992; 1: 16-23.
9. Gartner J, Kearns W, Rosenberg C, Pearson P, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Valle D. Localization of the 70 kDa peroxisomal membrane protein to human 1p21-p22 and mouse 3. Genomics 1993; 15: 412-414.
10. Gartner J, Valle D. The 70 kDa peroxisomal membrane protein on ATP-binding cassette transporter protein involved in peroxisome biogenesis. Semin. Cell Biol 1993; 4: 45-52.
11. Raymond GV. Peroxisomal Disorders. Curr Opin Neurol 2001; 14: 783-787.
12. De Vet EC, Ijlst L, Oostheim W, Wanders RJ, van der Bosch H. Alkyl-dihydroxyacetonephosphate synthase, Fate in peroxisomebiogenesis disorders and identification of the point mutation underlying a single enzyme deficiency. J Biol Chem 1998; 273: 10296-10301.
13. De Vet EC, van der Bosch H. Alkyl-dihydroxyacetonephosphate synthase. Cell Biochem Biophys 2000; 32: 117-121.