

D-Bifonksiyonel Protein Eksikliği: Olgu Sunumu

D-Bifunctional Protein Deficiency: Case Report

Sebahattin Vurucu

Assist. Prof., M.D.
Department of Pediatrics
Gülhane Military Medical Academy
drvurucu@yahoo.com.tr

Mustafa Gülgün

M.D.,
Department of Pediatrics
Military Hospital of Kayseri
mustafagulgün@yahoo.com

Bülent Ünay

Assoc. Prof., M.D.,
Department of Pediatrics
Gülhane Military Medical Academy
bunay@yahoo.com

Rıdvan Akın

Prof., M.D.,
Department of Pediatrics
Gülhane Military Medical Academy

Ronald Wanders

Ph.D.
Department of Histology
University of Amsterdam

Meral Topçu

Prof., M.D.,
Department of Pediatrics
Hacettepe University Medical Faculty

Özet

D-bifonksiyonel protein (DBP) eksikliği, peroksizomal yağ asit oksidasyonunda bozukluğa neden olan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Klinik olarak neonatal nobetler ve hipotoni, fasyal dismorfizm ve ağır psikomotor gerilik görülebilmektedir. Biyokimyasal olarak olguların çoğunda plazmada ve fibroblast kültürlerinde çok uzun zincirli yağ asidi (VLCFA) düzeyleri artmıştır. Kesin tanı fibroblastlarda DBP enzim aktivitesinin ölçümü ile konur. Burada, serebral palsi nedeniyle izlemde iken, DBP eksikliği tanısı konan üç yaşında erkek olgu sunulmuştur. Nedeni açıklanamayan psikomotor gerilik, dirençli nobetler, motor nöropati, görme bozukluğu ve işitme kaybı olan olgularda, DBP eksikliği düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: **Çocuk; Peroksizomal bozukluklar.**

Abstract

D-bifunctional protein (DBP) deficiency is a disease with autosomal recessive inherent and disrupting of peroxisomal fatty acid oxidation. Clinical observations are neonatal hypotonia and seizures, facial dysmorphism and severe psychomotor delay. Biochemical findings are commonly highly elevated levels of very long chain fatty acids in plasma and cultured fibroblasts. DBP deficiency is diagnosed by measuring the DBP enzyme activity in fibroblasts. Herein, we present a three-year old boy who had been diagnosed as cerebral palsy and then he was diagnosed as DBP deficiency. In patients with psychomotor retardation, seizure, motor neuropathy, visual system failure and loss of hearing with unknown origin, DBP deficiency should be considered.

Key words: **Child; Peroxisomal Disorders.**

Submitted : October 25, 2007
Revised : March 28, 2008
Accepted : February 26, 2009

Corresponding Author:

Dr. Mustafa Gülgün
Department of Pediatrics
Military Hospital of Kayseri
Kayseri, Turkey

Telephone : +90 - 352 2250432
E-mail : mustafagulgün@yahoo.com

Giriş

D-bifonksiyonel protein (DBP) eksikliği, C26:0 gibi çok uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA), dihidroksikolestanoik asit (DHCA) ve trihidroksikolestanoik asit (THCA) gibi safra asidi ara ürünlerinin ve pristanik asit gibi alfa-metil dallı zincirli yağ asitlerinin yıkımında bozukluğa yol açarak, Zellweger sendromu benzeri fenotipe neden olan otozomal resesif geçişli ağır bir hastalıktır. DBP 5q23,1 numaralı kromozom ile kodlanmaktadır ve birçok mutasyon bildirilmiştir (1). Üç alt tipi vardır: Tip 1'de DBP'in hidroksiaçil-KoA dehidrojenaz ve hidrataz aktivitesi, tip 2'de sadece hidrataz aktivitesi, tip 3'de ise sadece hidroksiaçil-KoA dehidrojenaz aktivitesi yoktur. Hastalığın subtipleri arasında klinik bulgu ve semptom açısından fark yoktur. Hastalık fasial dismorfizm, ciddi hipotoni, psikomotor gerilik, nöbet ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkabilmektedir. Olguların çoğunda plazmada VLCFA, DHCA, THCA ve pristanik asit düzeyleri artmaktadır. Tanı fibroblastlarda DBP'in enzim aktivitesinin ölçümü veya gen mutasyonlarının gösterilmesiyle konulabilmektedir (1, 2, 3). Burada serebral palsi tanısıyla takip edilmekte iken DBP eksikliği saptanan bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Üç yaşında erkek olgu konuşmama, zeka geriliği, başını dik tutamama, desteksiz oturamama, yürüyememe ve nöbet geçirme yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. 26 yaşında annenin 1. çocuğu olarak 38 haftalık 3000 g doğan olgu, doğumdan itibaren fark edilen hipotoni ve nöbetler nedeniyle serebral palsi tanısıyla takip edilmekteydi. Akriba evliliği öyküsü yoktu. Fizik muayenede boy 92 cm (10-25p), vücut ağırlığı 11,4 kg (3-10p), baş çevresi 53,5 cm (>97p) idi, kooperasyon ve konuşma yoktu. Yüksek alın, yukarı eğimli palpebral fissür, burun kökü basıklığı, mikrognati, düşük kulak, yüksek damak, makrosefali, uzun-ince göğüs kafesi, pes ekinovarus ve çekiç parmak mevcuttu. Beslenme bozukluğu olan olguda yaygın kas atrofisi mevcuttu. Derin tendon refleksleri hipoaktifti. Işık refleksi normal olup patolojik refleks saptanmadı, görme bozukluğu yoktu. Bilateral işitme kusuru saptandı. Laboratuvar incelemelerde tam kan, glukoz, üre, kreatin, sodyum, potasyum, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, bilirubinler, kan gazları, laktat, pirüvat, kan ve idrar aminoasitleri, tandem-mass ve idrarda organik asit taraması normaldi. Alt ekstremitelerin elektromiyografik incelemesinde nörojenik tutulum saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntüleme serebral ve serebellar atrofi mevcuttu. Plazma THCA 0,1

μmol/L (normal değerler: 0-0,09), DHCA 0,16 μmol/L (normal değerler: 0-0,13) olarak ölçüldü. Serum plazmalojen (eterfosfolipit) düzeyi ve fitanik asit alfa oksidasyonu normaldi. Plazma VLCFA ölçümlerinde C26:0 0,35 μmol/g (normal değerler: 0,18-0,38), C24:0 8,48 μmol/g (normal değerler:7,76-17,76), C22:0 4,03 μmol/g (normal değerler:3,84-10,20) μmol/g, C26/C22 0,09 (normal değerler:0,03-0,07) ve C24/C22 2,10 (normal değerler:1,55-2,30) olarak saptandı. Fibroblastların immünflorasan incelemesinde, peroksisomlar mevcuttu, ancak sayıları azalmıştı ve boyutları artmıştı. D-bifonksiyonel proteinin enoil-KoA hidrataz komponenti normal olmasına rağmen, 3-hidroksiaçil-KoA dehidrojenaz birimi yoktu. Olguya klinik, laboratuvar incelemeler ve enzim aktivitesi ölçümü ile tip 3 D-bifonksiyonel protein eksikliği tanısı kondu. Olgunun genel görünümü Resim 1'de verilmiştir.



Resim 1. Tip 3 D-bifonksiyonel protein eksikliği tanısı alan olgunun genel görünüşü.

Tartışma

D-bifonksiyonel protein, karaciğerde sentezlenen ve peroksizomlarda VLCFA, safra asidi ara ürünleri ve pristanik asitin yıkımında rol oynayan bir enzimdir. D-bifonksiyonel protein için bifonksiyonel protein, multifonksiyonel protein 2, multifonksiyonel enzim 2, 17 α -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 4, D-3-hidroksi açıl-KoA dehidrataz, D-3 hidroksi açıl-KoA dehidrojenaz, 2-enoil-KoA hidrataz-2, (R)-3-hidroksi açıl-KoA dehidrojenaz gibi isimler de kullanılmaktadır. Gestasyonel dönemde beyin dokusundan üretildiği, uzun zincirli dikarboksilik asit ve lökotrienlerin degradasyonu için gerekli olduğu saptanmıştır. D-bifonksiyonel protein eksikliğinin 3 tipi tanımlanmıştır; tip 1'de hidrataz ve hidroksi açıl-KoA dehidrojenaz aktivitesi tamamen yoktur, tip 2'de sadece hidrataz ve tip 3'de ise sadece hidroksi açıl-KoA dehidrojenaz aktivitesinde eksiklik vardır (3,4). Sunulan olguda sadece hidroksi açıl-KoA dehidrojenaz aktivitesinde eksiklik olduğundan tip 3 DBP eksikliği tanısı kondu.

D-bifonksiyonel protein eksikliği ilk aylardan itibaren bulgu vermektedir. Patofizyoloji tam anlaşılammış olup oksidatif stres ve sayıca azalmış geniş peroksizomlar suçlanmaktadır. Peroksizomal enzimler miyelinizasyonda, gliogenezisde ve sinir sistemi maturasyonunda rol alması, hastalığın erken gelişimsel dönemde ortaya çıkmasını açıklamaktadır. Ancak DBP eksikliği olan olguların bazılarında peroksizomların sayısı ve boyutları tamamen normal olabilmektedir (1,3,5).

D-bifonksiyonel protein eksikliği klinik olarak, ciddi peroksizom biyogenez bozukluğuna benzemektedir. DBP eksikliği olanların %68'inde eksternal dismorfizm görülmüştür. Yüksek alın, yüksek damak, geniş fontanel, uzun filtrum, epikantal katlantı, hipertelorizm, makrosefali, retrognati ve düşük kulak olabilmektedir. Bizim olgumuzda da DBP eksikliği ile uyumlu olarak fasial dismorfizm vardı. Ayrıca peroksizom biyogenez bozukluğuna benzer olarak, fibroblastların immünflorasan incelemesinde peroksizom sayıları azalmıştı ve boyutları artmıştı.

DBP eksikliği olan olgularda klinik bulgular ve semptomlar ile hastalığın tipi arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Olguların çoğunda neonatal hipotoni (%98) ve nöbetler (%93) görülmektedir. Olguların % 43'ünde gelişme geriliği, % 54'ünde yaşamın erken döneminde görme ile ilgili bozukluk (nistagmus, şaşılık, iki aylıkken gözlerin objeye fikse olamaması gibi) mevcuttur. Çoğu olguda

psikomotor gelişim olmamaktadır. Sınırlı psikomotor gelişim olan olgularda da progresif motor fonksiyon kayıp görülmüştür. En iyi gelişim skoru olguların %15'inde görülen omuzlardan tutulduğunda baş kontrolünün olmasıdır. Olgularda ağır işitme bozukluğu olabilmektedir (1,3). Sunulan olguda dirençli nöbetler, gelişim geriliği, psikomotor gerilik, periferik motor nöropati ve işitme bozukluğu mevcuttu.

Ferdinandusse ve arkadaşları DBP eksikliği olan 126 olguda beyin manyetik rezonans görüntülemeyle ventriküler sistem dilatasyonu (%29), neokortikal displazi (%27), serebellar atrofi (%17) ve germinolitik kist (%20) olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada otopsi yapılabilen 11 olguda, polimikrogr (%64), atrofik/hipoolastik korpus kallozum (%55), serebellar hipoplazi (%27), yaygın hipoplazi/atrofi (%45), serebral demyelinizasyon (%17) ve serebellar demyelinizasyon (%7) saptanmıştır (1). DBP eksikliğinde nadir olarak, peroksizomal hastalıklarda görülmeyen talamus ve globus pallidus tutulumu da bildirilmiştir (3). Ayrıca olguların %26'sında karaciğer hastalığı, %43 olguda hepatomegali ve %6 olguda splenomegali saptanmıştır. Daha az sıklıkla renal kist, adrenal korteks atrofisi, iskelet malformasyonları, kemik gelişim geriliği görülebilmektedir (1,3,6) Bizim olgumuzda serebral ve serebellar atrofi mevcuttu. Karaciğer hastalığı veya organomegali saptanmadı.

DBP eksikliğinde ortalama yaşam süresi tip 1'de 6,9 ay; tip 2'de 10,7 ay ve tip 3'de 17,6 ay olarak bildirilmiştir. Ferdinandusse ve arkadaşları 126 olguluk serilerinde tip 1 olan olguların en fazla 14 ay yaşadığını ve uzun süre (>7,5 yıl) yaşayan sadece 5 olgu olduğunu (4 olgu tip 3 ve 1 olgu tip2) bildirmişlerdir. Aynı çalışmada VLCFA düzeylerinden C26:0 düzeyi ve safra asidi ara ürün düzeyleri (THCA ve DHCA) düşük olan olgularda yaşam süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir. Olguların çoğunda C26:0, C26/C22, pristanik asit, DHCA ve THCA artmıştır. Bunun yanında özellikle parsiyel enzim eksikliklerinde safra asidi ara ürünleri veya VLCFA düzeyleri normal olabilmektedir. Ayrıca pristanik asit ve öncül maddesi olan fitanik asit düzeyi yaş ve beslenmeye bağlı olarak değişebilmektedir (3,6). C26:0, THCA ve DHCA düzeyleri parsiyel enzim eksikliği olan tip 2 ve tip 3 olgularında, tip 1 olgularındakine göre daha düşük olduğundan yaşam süresi daha uzun olmaktadır (1). Sunulan olgu tanı anında 3 yaşındaydı ve halen yaşamını sürdürmektedir. Olguda C26:0 düzeyinin normal, THCA

ve DHCA düzeylerinin ise hafif yüksek olması hastalığın tip 3 DBP eksikliği olması ve yaşam süresinin uzun olması ile uyumluydu.

Prenatal tanı amniyotik sıvıdan VLCFA düzeyi, pristanik asit veya lignoserik asit oksidasyon hızı ölçülerek yapılabilmektedir. Ayrıca, DBP eksikliğinden sorumlu genin bulunması prenatal tanıda biyokimyasal testler yerine moleküler testleri önemli hale getirmiştir. Moleküler genomik DNA analizinde fibroblast kültürü gerekli olmadığından zaman kaybı olmamakta ve anne hücre kontaminasyonu olmazsa güvenilir sonuçlar elde edilmektedir (7).

D-bifonksiyonel protein eksikliği nadir görülen bir enzim eksikliğidir. Çok değişik klinik semptom ve bulgularla ortaya çıkabilmektedir. Nedeni açıklanamayan psikomotor gerilik, dirençli nöbetler, motor nöropati, görme ve işitme bozukluğu gibi peroksizom biyogenez bozukluğu düşündüren güçlü klinik bulgular varsa, plazma tarama sonuçları normal olsa bile, DBP eksikliği düşünülmeli ve fibroblastlarda peroksizomal inceleme ve enzim aktivite ölçümleri ile diğer peroksizom biyogenez bozuklukları ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Kaynaklar

1.Soorani-Lunsing RJ, van Spronsen FJ, Stolte-Dijkstra I, et al. Normal very-long-chain fatty acids in peroxisomal D-bifunctional protein deficiency: a diagnostic pitfall. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:1172-1174.

2.Nakano K, Zhang Z, Shimozawa N, et al. D-bifunctional protein deficiency with fetal ascites, polyhydramnios, and contractures of hands and toes. *J Pediatr* 2001;139:865-867.

3.Ferdinandusse S, Denis S, Mooyer PA, et al. Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency. *Ann Neurol* 2006;59:92-104.

4.Möller G, van Grunsven EG, Wanders RJ, Adamski J. Molecular basis of D-bifunctional protein deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 2001;22:61-70.

5.Itoh M, Suzuki Y, Akaboshi S, Zhang Z, Miyabara S, Takashima S. Developmental and pathological expression of peroxisomal enzymes: their relationship of D-bifunctional protein deficiency and Zellweger syndrome. *Brain Res* 2000;858:40-47.

6.Schroder JM, Hackel V, Wanders RJ, Gohlich-Ratmann G, Voit T. Optico-cochleo-dentate degeneration associated with severe peripheral neuropathy and caused by peroxisomal D-bifunctional protein deficiency. *Acta Neuropathol* 2004;108:154-167.

7.Paton BC, Solly PB, Nelson PV, Polland AN, Sharp PC, Fietz MJ. Molecular analysis of genomic DNA allows rapid, and accurate, prenatal diagnosis of peroxisomal D-bifunctional protein deficiency. *Prenat Diagn* 2002;22:38-41.