

Nadir Görülen Bir Metabolik Hastalık:

Serebrotendinöz Ksantomatozis

A Rare Metabolic Disease: Cerebrotendinous Xanthomatosis

Tülay Kamaşak^{1*}, Yeseren Nil Demirhan², Burcu Parılitan Küçükalioglu¹, Cavit Boz¹, Alper Han Cebi¹, İlker Eyüboğlu¹, Ali Cansu¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi

²Trabzon Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Serebrotendinöz ksantomatozis, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır 2. kromozomun uzun kolundaki 9 ekzonlu CYP27A1 genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. Kliniğimizde yedi yıldır epilepsi nedeni ile takip edilmekte iken birkaç yıl önce ortaya çıkan alt ekstremitlerinde güçsüzlük şikayeti ile araştırılan ve serebrotendinöz ksantomatozis tanısı alan hasta özellikle çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olması ve erken tanı alması nedeni ile bahsedilmeye değer bulundu.

Anahtar Kelimeler: Serebrotendinöz ksantomatozis, CYP27A1 geni, polinöropati, ksantomlar

ABSTRACT

Cerebrotendinous xanthomatosis is a rare autosomal recessive disorder. It occurs as a mutation in the CYP27A1 gene with nine exons in the Long arm of chromosome 2. The patient was diagnosed with epilepsy in our clinic for seven years and was diagnosed with cerebrotendinous xanthomatosis with a weakness in the lower extremities that appeared a few years ago. We think that especially it is worth mentioning that it is a rare disease in childhood and it is diagnosed early.

Key Words: Cerebrotendinous xanthomatosis, CYP27A1 gene, polyneuropathy, xanthomas

Giriş

Serebrotendinöz ksantomatozis nadir görülen bir metabolik bozukluktur. Kesin olarak bilinmemekle birlikte dünya genelinde prevalansının 5/100000'den az olduğu tahmin edilmektedir (1). CYP27A1 mutasyonu, safra asitinin sentezinde azalmaya, aşırı kolestanol üretimine ve dolayısıyla birçok dokuda kolesterol ve kolestanol birikmesine yol açar (2). Semptomların başlama yaşı genellikle 19 yaş olarak kabul edilse de ortalama tanı alma yaşı 35'dir (3). Klinik belirtiler ve semptomlar, erken nörolojik bulgulardan ilerleyici ilerleyici nörolojik işlev bozukluğuna kadar değişen bir çeşitlilik gösterebilir. Biz epilepsi nedeni ile takip edilen 17 yaşında erkek hastayı birkaç yıl önce başlayan alt ekstremitelerinde güçsüzlük ve son zamanlarda ilave olarak yürüme güçlüğü ortaya çıktığı için tetkik ettik. Hastanın fizik muayene ve elektrofizyoloji sonuçları ile serebrotendinöz ksantomatozis düşünüldü ve genetik inceleme ile tanısı konuldu.

Olgu Sunumu

Epilepsi nedeni ile sekiz yıldır takip edilen on yedi yaşında erkek hasta kliniğimize yürüme bozukluğu şikayeti ile başvurdu. Birkaç yıldır özellikle alt ekstremitelerinde hafif derecede güçsüzlük olduğu belirtildi. Özellikle merdivenlerden inerken zorlanmaya başlaması nedeni ile bize başvurmuştu. Hastanın mental durumu normaldi. Ek bir nörolojik şikayet tariflemiyordu. Fizik muayenesinde her iki ayak aşil tendonunda ksantomlar dikkat çekti (resim 1). Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerinde motor kuvvet 4/5 ve simetrik değerlendirildi. Duyu muayenesi normaldi. Derin tendon refleksi hipoaktifdi. Ayaklarını ön tabanına daha çok basarak ve dikkatli bir şekilde yürümesi mevcuttu. Serebellar sistem ve geri kalan diğer nörolojik değerlendirmeleri normaldi. Hastanın kan biyokimyası normaldi. Elektromiyografisinde alt ekstremitelerde demiyelinizasyonun ön planda olduğu mikst tip sensorimotor polinöropati ile uyumlu bulgular izlendi. Kranial MR'da bilateral sentrum semiovale düzeyinde

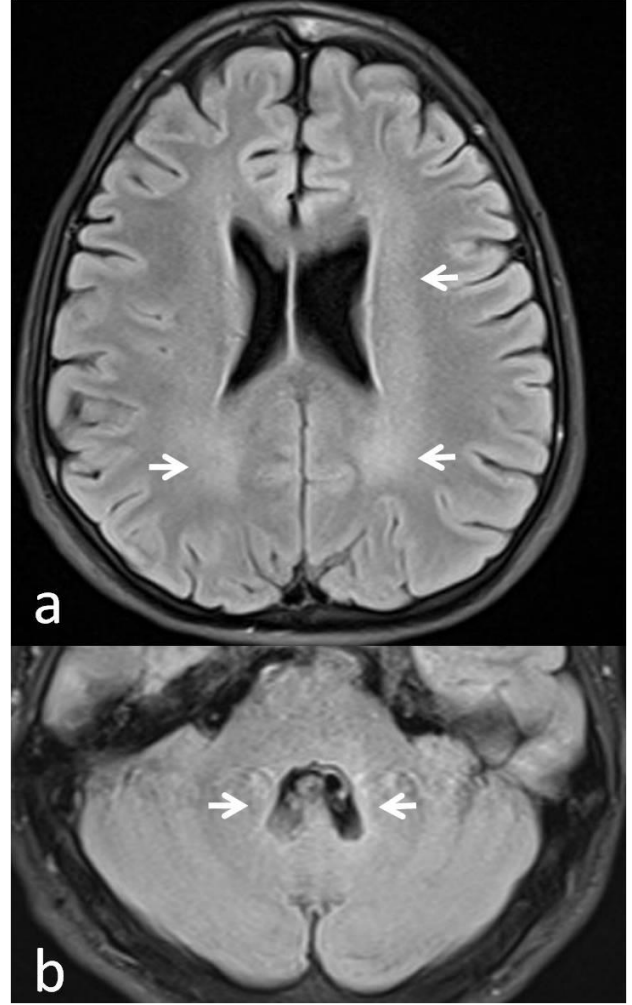


Resim 1. Aşil tendonundaki ksantomlar

serebral beyaz cevherde ve serebellumda dentat nükleus düzeyinde FLAIR sekansta silik sinyal artışı izlendi. Bu bulgularla hastada serebrotendinöz ksantomatozis düşünülerek gönderilen CYP27A1 geninde p.S203*(c.608C>A) / p.R395C(c.1183C>T) Birleşik Heterozigot mutasyonu tespit edildi. Anne p.S203*(c.608C>A), baba ise p.R395C(c.1183C>T) değişikliği açısından taşıyıcı olarak değerlendirildi.

Tartışma

Serebrotendinöz ksantomatozis, ilk defa Bogaert’s tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır (4). Daha sonra 1974’de Setoguchi ve arkadaşları hastalığın safra asitlerinin sentezindeki bozukluğa bağlı ortaya çıktığını öne sürdüler (5). Erken nörolojik bulguları arasında tendon ksantomları, çocuklukta başlangıçlı kataraktlar, infantil- başlangıçlı ishal, prematüre ateroskleroz, osteoporoz ve solunum yetmezliği vardır. Eğer erken dönemde tanı almazsa ilerlemiş nörolojik bulgular ile karşımıza çıkabilir bunlar, ataksi, distoni, epilepsi, psikiyatrik bozukluklar, periferik nöropati ve miyopati olabilir. Hastamızda erken dönem bulgularından aşil tendonunda ksantomlar mevcuttu. Ancak hasta periferik nöropati bulguları ile tanı aldı. Çocukluk dönemi kataraktları, ilerleyici nörolojik disfonksiyon ve hafif pulmoner yetmezlik, ksantomlar ve kardiyak problemlerle öne çıkan ailesel disbetalipoproteinemi, homozigot ailesel hiperkolesterolemi ve sitosteroemiye içeren diğer lipid depolama bozukluklarından serebrotendinöz ksantomatozisi ayıran semptomlardır. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebellum ve hafif beyaz cevher lezyonlarının dentat çekirdeğinde bilateral lezyonları gösterir. Klasik belirtiler ve bulgular, yani serum ve idrarda kolestanol ve safra alkollerinin artmış seviyeleri, beyin MRG ve CYP27A1 genindeki mutasyon Serebrotendinöz ksantomatozis tanısını teyit eder. Chenodeoksikolik asit (750 mg / gün) ile erken tanı ve uzun süreli



Resim 2. FLAIR MR aksiyal kesitlerde bilateral frontoparietal lob derin beyaz cevherde (a) ve serebellumda dentat nükleus lokalizasyonunda (b) serebrotendinozis ksantomatozis tutulumu ile uyumlu simetrik silik sinyal artışı izleniyor

tedavi, nörolojik semptomları iyileştirir ve daha iyi bir prognoza katkıda bulunur.

Serebrotendinöz ksantomatozisli hastalarda mitokondrial sterol 27-hidroksilaz eksikliği vardır. Bu enzim mitokondrinin iç membranlarında lokalizedir, vücudun neredeyse tüm hücrelerinde bulunur ve alternatif ve klasik safra asidi sentez yollarında önemli bir enzimdir (6). Bu nedenle konjenital serebrotendinöz ksantomatozisli hastalar çoklu organ tutulumu ve çeşitli nörolojik ve non-nörolojik semptomlar gösterebilirler. Örneğin erken çocukluk dönemi başlangıçlı inatçı diyare ya da nöromotor gelişim geriliği olgularının altında yatan neden serebrotendinöz ksantomatozis olabilir (7). Hastamızın epilepsi nedeni ile uzun zamandır takip ediliyor olmasının da buna güzel bir örnek olduğunu düşünüyoruz. Merkezi sinir sistemi bulguları bazen bu hastalığın başlangıç bulgularını oluşturabilir (8). Hastalarda görülebilecek diğer nörolojik ve psikiyatrik

problemler; entelektüel bozukluk, erken bunama, davranışsal değişiklikler, depresyon, ajitasyon, halüsinasyon ve intihar girişimleri, piramidal bulgular, ilerleyici ataksi, distoni ve palatal miyoklonusdur (9). Çocukluk çağında başlayan katarakt tipik tutulumlarındandır. Aksiyel dejenerasyonun sonucu ortaya çıkan demyelinizasyonu ve remiyelinizasyonu Serebrotendinöz ksantomatozisli hastalarda polinöropatiye neden olabilir. Kas lezyonlarında mitokondriyadaki hafif miyopatik değişiklikler gözlemlenebilir (10). CTX tanısında tendon ksantomları izlenebilir ancak tüm hastalarda izlenemeyeceği için tanı için varlığı gerekli değildir (2). Bizim hastamızda ise polinöropati ve ksantomlar öne çıkan ve hastanın tanı almasına yardımcı olan bulgulardı ancak biz özellikle epilepsinin erken dönem bulgusu olabileceğini vurgulamak için ve hafif düzeyde sayılabilecek MR bulguları ile bu hastayı bahsedilmeye değer bulduk.

Kaynaklar

1. Lorincz MT, Rainier S, Thomas D, Fink JK. Cerebrotendinous xanthomatosis - Possible higher prevalence than previously recognized. *Arch Neurol* 2005; 62: 1459-1463.
2. Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, Russell DW. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem* 1991; 266: 7779-7783.
3. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 26: 179.
4. Bjorkhem I, Hansson M. Cerebrotendinous xanthomatosis: an inborn error in bile acid synthesis with defined mutations but still a challenge. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396: 46-49.
5. Setoguchi T, Salen G, Tint GS, Mosbach EH. A biochemical abnormality in cerebrotendinous xanthomatosis. Impairment of bile acid biosynthesis associated with incomplete degradation of the cholesterol side chain. *J Clin Invest* 1974; 53: 1393-1401.
6. Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem* 2003; 72: 137-174.
7. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 631-641.
8. Pedroso JL, Pinto WB, Souza PV, Santos LT, Abud IC, Avelino MA, et al. Early-onset epilepsy as the main neurological manifestation of cerebrotendinous xanthomatosis. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 380-381.
9. Moghadasian MH, Salen G, Frohlich JJ, Scudamore CH. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch Neurol* 2002; 59: 527-529.
10. Ben Hamida M, Chabbi N, Ben Hamida C, Mhiri C, Kallel R. Peripheral neuropathy in a sporadic case of cerebrotendinous xanthomatosis. Neuropathie peripherique dans un cas sporadique de xanthomatose cerebrotendineuse. *Rev Neurol* 1991; 147: 385-388.