

Adrenolökodistrofi (Addison- Schilder Hastalığı): İki Erkek Kardeş Sunumu

Ahmet Faik Öner*, Ruhan Özer*, Ömer Anlar**, Şükrü Arslan* , M. Bahadır Güven***, Abdullah Ceylan*

Özet: Adrenolökodistrofi (ALD) X'e bağlı, adrenal yetersizlikle birlikte, beyin beyaz maddesinde ilerleyici dejenerasyonun neden olduğu motor ve mental işlevlerde ilerleyici bozulmayla giden bir hastalıktır. Bu yazıda ALD tanısı alan iki kardeş sunulmuştur. Birinci olgu; 9 yaşında erkek hasta Nisan 1995 tarihinde Addison hastalığı tanısı konularak tedaviye alındı. 6 ay sonra hastada ilerleyici nörolojik bozukluk ortaya çıktı ve olgu Adrenolökodistrofi olarak değerlendirildi. 2.5 yıldan sonra yatağa bağımlı hale gelen ve giderek bilinci kapanan hasta tanı aldıktan 3 yıl sonra exitus oldu. Birinci olgunun 10.5 yaşındaki erkek kardeşi nörolojik bulgular olmaksızın Addison Hastalığı tanısı aldı. 2 yıllık izlemde henüz nörolojik bulgular olmaksızın izlenmektedir. Olgular literatür ışığında tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Adrenolökodistrofi, Addison hastalığı.

Adrenolökodistrofi (ALD), adrenal korteks yetersizliğiyle birlikte santral sinir sisteminin ilerleyici demiyelinizasyonu ile giden, peroksizomal hastalıklar grubundan, X'e bağlı, heredodejeneratif bir hastalıktır (1,2).

Bu yazıda, ALD tanısı konulan bir hasta ve Addison hastalığı tanısı konan kardeşi, nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle sunulmuştur.

Olgu Sunumu

1.Olgu: 9 yaşında erkek hasta 20.4.1995 tarihinde 2 aydan beri devam eden halsizlik, baş dönmesi, çabuk yorulma, son 2 gündür bu şikayetlerde artma ve beraberinde sayılamayacak kadar çok sayıda kusma, ardından gelişen dalgalılık şikayetleriyle getirildi. Yaklaşık 2 yıldır özellikle dudaklarında olmak üzere, tüm cilt renginin koyulaştığı ifade edildi. Soygeçmişinde, aralarında akraba evliliği olmayan anne baba ve 3 kız, 1 erkek kardeşinin sağlık sorunları yoktu. Benzer şikayetleri olan 7 dayısının en geç ilkökul çağında kaybedildiği öğrenildi.

Fizik muayenede; ağırlık 23 kg, boy 120 cm, vücut sıcaklığı 35°C, nabız 110/ dk, filiform, kan basıncı alınamıyor, genel durumu kötü, uykuya meyilliydi. Cilt rengi genel olarak hiperpigmente, soğuk, terli, turgor ve tonusu azalmıştı. Ağız mukozası ve gingiva hiperpigmente görünümdeydi.

*Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Van

** Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Van

*** Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD, Van

Yazışma adresi: Dr. Ahmet Faik ÖNER

Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, VAN

Nörolojik muayenede derin tendon refleksleri (DTR) azalmış, kuvvet kaybı ve patolojik refleks yoktu. Diğer sistemlerin muayenesi normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde; hemoglobin 15.2 g/dl, beyaz küre 19200/mm³, trombosit 451000/mm³, kan şekeri 62 mg/dl, BUN 42 mg/dl, kreatinin 0.9 mg/dl, sodyum 125 mEq/L, potasyum 5.03 mEq/L ve klor 94.8 mEq/L idi. İdrar analizinde özellik yoktu. Serum kortizol düzeyi 4.3 µg/100 dl olarak ölçüldü (normali 8-28 µg/dl). Telekardiyografide kalp/toraks indeksi 0.35 bulundu.

Hasta fizik muayene ve laboratuvar verileri ile adrenal yetersizlik krizinde Addison hastalığı olarak kabul edildi. Tedavisinde 20 ml/kg'dan % 0.9 SF, ilk 8 saatte total mayinin yarısı 2 kısım % 10 dekstroz + 1 kısım % 0.9 SF karışımı hazırlanarak verildi. Deoksikortikosteron acetate (DOCA) temin edilemediği için 75 mg/kg/24 saat olarak hesaplanan prednizolonun 1/4'ü IV puşe, 1/4'ü 8 saatlik mayi içinde, 1/2'si 16 saatlik mayi içinde verildi. Klinik durumu düzelen ve sodyum ve potasyum düzeyleri sırasıyla 139 mEq/L, 3.6 mEq/L bulunan hasta, yerine koyma dozunda kortizon, fluorokortizol tedavisine alındı. Tuz desteği 3 g/gün önerildi. Genel durumu hızla düzelen hasta yatışının 14. günü bu tedavi ile taburcu edildi. Hasta ilk başvurudan 6 ay sonra yürüme bozukluğu (çarpık yürüme) şikayeti ile başvurdu. Yapılan fizik muayenede sistem muayeneleri doğal, nörolojik muayenede, hafif spastisite ve dizatri vardı. Babinsky refleksi bilateral pozitif idi. Bu bulgular dışında kranial sinirler sağlam, motor defisit yok, DTR'ler hiperaktif, serebellar testler sağlam, fundus incelemesi normal olarak değerlendirildi.

Elektromyografi (EMG) ve bilgisayarlı beyin tomografisi, sürrenal bez tomografisinde özellik yoktu. Beyin manyetik rezonans incelemesinde bilateral kortikospinal traktusu tutan demiyelinizasyon tespit edildi. Bu bulgularla hasta ALD olarak değerlendirildi.

2. Olgu: Birinci olgunun kardeşi olan 10.5 yaşında erkek hasta 6.8.1996 tarihinde, 1 haftadan beri devam eden halsizlik, karın ağrısı, kusma şikayetleri ile getirildi. Son 3 aydır dudakları ve yüz renginin koyulaştığı ifade edildi. Özgeçmişinde özellik yoktu.

Fizik muayenede ağırlık 24 kg, boy 124 cm, vücut sıcaklığı 37°C, nabız 110/dk, kan basıncı 80/50 mmHg, genel durum orta, bilinç açık, halsiz görünüyordu. Dudaklar, ağız boşluğu duvarı ve gingiva hiperpigmente görünümdeydi. Diğer sistemlerin muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde tam kan ve idrar analizleri normal, kan şekeri 69 mg/dl, BUN 27 mg/dl, kreatinin 1.5 mg/dl, sodyum 118 mEq/L, potasyum 4.1 mEq/L, klor 90 mEq/L idi. Serum kortizol düzeyi 7 µg/dl, serum Adrenokortiko tiroid hormon (ACTH) düzeyi 122 pg/ml (normali <100 pg/ml), idrar 17 ketosteroid 0.5 mg/24 saat (normali 1-4 mg/24 saat) idi.

Bilgisayarlı beyin ve sürrenal bez tomografisi normaldi. Hasta birinci olgu ile benzer şekilde, adrenal yetersizlik krizinde Addison hastalığı olarak kabul edildi. Birinci olguya benzer şekilde İV mayi, steroid tedavisi uygulandı. Genel durumu düzelen hasta yatışının 17. günü oral prednizolon, fluorokortizol, 3 g/gün tuz tedavisi ile taburcu edildi. Hastanın aylık izleminde nörolojik bozukluklar gözlenmedi. Addison tedavisi alan hasta 2 yıllık izleminde nörolojik bulgular olmaksızın izlenmektedir

Tartışma

İlk defa 1912 yılında Schilder tarafından beyinde beyaz madde tutulumuyla giden üç farklı tablo tanımlanmıştır (1). Bunlar; metakromatik lökodistrofi, subakut sklerozan panensefalit ve muhtemelen multipl skleroz ve ALD'yi içeren hastalıklardır. Günümüzde peroksizomal hastalıklar grubuna alınan ve serebral demiyelinizasyon ile adrenal yetersizliğin birlikte olduğu tablo, 1923'de Siemerling ve Creutzfeldt tarafından tariflenmiştir (1,3,4).

Peroksizomlar, olgun eritrositler hariç tüm hücrelerde bulunan, özellikle miyelogeneziste önemli görevler üstlenen hücre içi organellerdir. Bu nedenle peroksizomal bozukluklarda nörolojik bulgular ön plandadır. Peroksizomlarda yağ

asitleri, fitanik asit, glutarik asit, piperkolik asitlerin oksidasyonu gerçekleşir (5,6). Peroksizomların sayısal, fonksiyonel ve yapısal bozuklukları pek çok hastalığa sebep olmaktadır. Bu hastalıklar üç alt grupta incelenir. Peroksizomların yokluğu veya azlığı ile giden multipl enzim bozukluklarının olduğu birinci grup; Zellweger Sendromu, Neonatal ALD ve İnfantil Refsum Hastalıklarını içerir. Peroksizomların normal olduğu, tek enzim bozukluğuyla giden ikinci grupta ise; X'e bağlı geçen ALD, Akatalazemi, Hiperokzalüri Tip 1, PseudoZellweger Sendromu (3-okzoasil-CoA tiolaz eksikliği), Açıl-CoA oksidaz eksikliği ve bifonksiyonel enzim eksikliği yer alır. Üçüncü grupta peroksizomlarda yapısal bozukluk ve multipl enzim eksikliği söz konusudur. Bu grupta Rizomelik Kondroplazia Punktata ve Zellweger-like sendrom vardır (1-5).

Neonatal ALD, çok uzun zincirli yağ asitlerinin (ÇUZYA) oksidasyonu, fitanik asit oksidaz ve plazmalojen sentez enzimi bozukluğunu içeren multipl peroksizomal fonksiyon bozukluğudur.

X'e bağlı geçen ALD'de, ÇUZYA oksidasyonunda bozukluğun olduğu, tek bir peroksizomal fonksiyon bozukluğu söz konusudur. Klinik bulgular ÇUZYA'nin birikmesi sonucu gelişir. X'e bağlı geçen ALD'nin çok sayıda fenotipi tanımlanmıştır. Bunlar; a) küçük erkek çocuklarda ilerleyici serebral hastalık, b) genç erişkin erkeklerde ilerleyici spinal kord dejenerasyonu, c) ilerleyici serebral ve spinal kord tutulumunu birlikte içeren ara form ve d) taşıyıcı kadınlarda görülen hafif seyirli spinal kord hastalığı formlarıdır. Adrenal korteks ve santral sinir sistemi beyaz maddesinde ilerleyici fonksiyon bozukluğu ile karakterize hastalık, 1:100000 sıklığında görülmektedir (4). Hastalık ilk olarak 4-8 yaşları arasında ortaya çıkar. Adrenal yetmezlik nörolojik bulgularla birlikte, önce veya sonra ortaya çıkabilir. Bizim çalışmamızda olgu 1'de önce adrenal yetmezlik bulguları, daha sonra santral sinir sistemi bulguları ortaya çıktı. İkinci olguda ise adrenal yetmezlik bulguları dışında anormal bulgu henüz yoktu. Serebral tutulumda başlangıç bulguları; öğrenme bozuklukları, okul başarısında azalma, hafıza bozuklukları, emosyonel labilite şeklindedir. İçer kapanıklık veya tersine agresif davranışlar ortaya çıkabilir (1,4). Alt ekstremitedeki spastisiteden dolayı yürüyüş bozulur. Bizim birinci hastamızda ilk nörolojik yakınma ve bulgu yürüyüş bozukluğuydu. Sıklıkla dizartri ve disfaji bulunur. Hastalığın seyrinde görülebilen ve sıklıkla erken bulgular olan görme bozuklukları; homonim hemianopsi,

görsel rekognitif bozukluklar, görme keskinliğinde azalma, kortikal körlük bizim olgumuzda son dönemde ortaya çıkmıştır. Optik atrofi vakaların çoğunda bildirilmiştir ve çoğunlukla geç bulgudur (1). Hastaların %20'den fazlasında konvülzyonlar vardır. Dekortike postür, nörolojik bulgular ortaya çıktıktan aylar veya yıllar sonra gelişir (1,2).

ALD'nin biyokimyasal özelliği C_{26-30} gibi ÇUZYA'nin özellikle C_{26} 'nın (heksisoneik asit) oksidasyonunun olamaması ve bu yağ asitlerinin beyin, adrenal korteks, testis gibi dokularda birikmesidir. C_{26} normal değerlerin yaklaşık olarak 5 katı artar. C_{24}/C_{22} ve C_{26}/C_{22} oranları yükselmiştir. Yapılan çalışmalarda beyin, adrenal korteks, testis ve sural sinir lifi biyopsi materyallerinde, ayrıca deri fibroblast kültürlerinde ve plazmada C_{26} 'nin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim hastalarımızda ise yağ asit ölçümleri yapılamamıştır.

Hastalığın patogeneğinde paryetal, oksipital ve posterior temporal lobda belirgin, frontal lobda ise değişik derecelerde beyaz madde kaybı görülür (1,2). Kortikospinal ve kortikobulber traktus tutulumu belirgindir. Bizim birinci olgumuzda magnetik rezonans incelenmesinde kortikospinal traktusun demiyelinizasyonu gösterildi.

Histopatolojik incelemede adrenal korteks hücreleri, Leydig hücreleri, deri ve konjunktiva sinirleri, Schwann hücreleri, beyin makrofajlarında gösterilen linear inklüzyon cisimciklerinin ÇUZYA'nin esterleri olduğu düşünülmektedir (1).

Tanı; beyin, adrenal korteks, testis ve sural sinir biyopsilerinde inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi, deri fibroblast kültürleri ve plazmada yüksek C_{26} düzeyinin saptanması, bilgisayarlı beyin tomografisi, singil foton emisyon kompüterize tomografi ve magnetik rezonans tekniği ile demiyelinize alanların gösterilmesi ile konur (1,2,6-8). Olgularımızda ÇUZYA düzeyini göstermek, genetik ve histopatolojik analiz şansımız olmamakla birlikte, 1. olguda aile anamnezi, klinik ve laboratuvar bulguları ile ALD tanımında şüphe bulunmadığını düşünmekteyiz.

Hastalığın tedavisinde adrenal yetmezliğe yönelik gerekli yerine koyma tedavisi, beraberinde irreversibl olaylar gelişmeden önce uygulanan C_{26} 'dan kısıtlı diyet ve son yıllarda gündeme gelen Lorenzo'nun yağı (glycerol trierucate oils ve glycerol trioleate oil) yer alır (1,2,6,9-12). Oleik asitten zengin diyet plazma ÇUZYA düzeyini düşürür, fakat belirgin bir klinik düzelleme görülmez. Kemik iliği

transplantasyonu da benzer şekilde plazma ÇUZYA düzeyi düşmekle birlikte klinik fayda gösterilememiştir. Deneysel çalışmalarda, hayvanlarda klofibrat uygulanması ile peroksizomlarda hipertrofi ortaya çıkmıştır. Yüksek doz immünglobülin, metil B12 uygulaması ve gen tedavisine ilişkin çalışmalar vardır (13-16).

Taşıyıcı kadınlar ÇUZYA'nin çok yüksek düzeylerde olmasıyla belirlenebilir. Kesin tanı için plazma ve cilt fibroblast kültürlerinin birlikte yapılması gereklidir. Prenatal tanıda amniyotik hücre kültürlerinde C_{26}/C_{22} oranındaki bozukluk gösterilebilir. Amniyositlerde ÇUZYA'nin analizi ile hastalığın belirlenmesi mümkün değildir (17,18).

Adrenoleukodystrophy (Addison-Schilder's Disease): Presenting of Two Brothers

Abstract: *Adrenoleukodystrophy (ALD) is a X linked degenerative brain disease together with adrenal insufficiency characterized by progressive mental and motor retardation as a result of white matter degeneration. In this report, two brothers with ALD were presented. The first case of a 9 year old child was diagnosed as having Addison disease on April 1995. He presented with neurological symptoms after 6 months. After 2.5 years, he became bedridden, and dead at 3.years. The brother of the first case was diagnosed as having Addison disease without neurological disorders. He have been followed without neurological manifestation. These cases were discussed in the light of literature knowledge.*

Key words: *Adrenoleukodystrophy, Addison disease.*

Kaynaklar

1. Fishman MA: Disorders primarily of white matter, In: Pediatric Neurology Principles and Practice Edited by Swarman KF. Missouri, CV Mosby Company, 1989, pp:755-775.
2. Menkes JN: Heredodegenerative Disease. In: Textbook of Child Neurology. Edited by Menkes JN Maryland, Williams-Wilkins, 1995, pp: 152-212.
3. Moser HW: Defects in metabolism of lipids. In: Textbook of Pediatrics. (14th Ed.)Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Waughan VC (ed). WB Saunders Co. Philadelphia, 1992, pp: 336-359.
4. Aydın A: Metabolizma Hastalıkları. (ed) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. İstanbul, Eksen Yayınları, 1996; pp: 295-385.
5. Theron JJ, van Papendorp DH: Peroxisomal diseases, a survey. S Afr Med J 86: 685-690, 1996.
6. Moser HW, Moser AB: Very long chain fatty acids in diagnosis, pathogenesis, and therapy of

- peroxisomal disorders. *Lipids* 31 (Suppl): 141-144, 1996.
7. Edwin D, Speedie LJ, Kohler W, Naidu S, Kruse B, Moser HW: Cognitive and brain magnetic resonance imaging findings in adrenomyeloneuropathy. *Ann Neurol* 40: 675-678, 1996.
 8. Dirik E, Durak H, Eroğlu Y, Sayit E, Büyükgebiz B: Single photon emission computed tomography in adrenoleukodystrophy. A case report. *Turk J Pediatr* 38: 349-53, 1996.
 9. Di Gregorio VY, Schroeder DJ: Lorenzo's oil therapy of adrenoleukodystrophy. *Ann Pharmacother* 29: 312-313, 1995.
 10. Asano J, Suzuki Y, Yajima S, Inoue K, Shimosawa N: Effects of erucic acid therapy on Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Dev* 16: 454-458, 1994.
 11. Rasmussen M, Moser AB, Borel J, Khangoora S, Moser HW: Brain, liver, and adipose tissue erucic and very long chain fatty acid levels in adrenoleukodystrophy patients treated with glyceryl trierucate and trioleate oils (Lorenzo's oil). *Neurochem Res* 19: 1073-1082, 1994.
 12. Poulos A, Gibson R, Sharp P, Beckman K, Grattan-Smith P: Very long chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy brain after treatment with Lorenzo's oil. *Ann Neurol* 36: 741-746, 1994.
 13. Oka A, Saito M, Kubata M, Sakakihara Y, Yanagisawa M: Temporary improvement of neurological symptoms with gammaglobulin therapy in a boy with adrenoleukodystrophy. *Brain Dev* 18: 119-121, 1996.
 14. Cappa M, Bertini E, del Balzo P, Cambiaso P, Di Biase A, Salvati S: High dose immunoglobulin IV treatment in adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 69-70, 1994.
 15. Tomado A, Miike T, Matsukura M: Circadian rhythm abnormalities in adrenoleukodystrophy and methyl B12 treatment. *Brain Dev* 17: 428-431, 1995.
 16. Moser HW: Gene therapy in neurology. *Eur Neurol* 34: 241-242, 1994.
 17. Feigenbaum V, Lombard-Plated G, Guidoux S, Sarde CO, Mandel JL, Aubourg P: Mutational and protein analysis of patients and heterozygous women with X-linked adrenoleukodystrophy. *Am J Hum Genet* 58: 1135-1144, 1996.
 18. Rowland SA, Dodd A, Roche AL, Manilal S, Kennedy MA: DNA based diagnostics for adrenoleukodystrophy in a large New Zealand family. *N Z Med J* 109: 312-315, 1996.