

Sjögren-Larsson Sendromu ve Bir Olgumuzda Göz Muayene Bulguları

Ophthalmologic Findings in a Case of Sjögren-Larsson Syndrome

Selim DEMİR¹, Ümit BEDEN², Mehtap ÖZARSLAN¹, Dilek ERKAN³

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

Sjögren-Larsson sendromu (SLS) nadir görülen ve özellikle kristalin makülopati yapan hastalıklarla ayırıcı tanısı gerekli olan bir hastalıktır. Hastalık otozomal resesif kalıtım göstermektedir. 17. kromozomda lokalize olan aldehid dehidrogenaz grup 3, alt grup A2 geninde oluşan mutasyonların hastalığa yol açtığı bilinmektedir. Klasik triadı mental retardasyon, spastisite ve konjenital iktiyosizdir. Hastalığın ilk yıllarında fundus muayenesinde karakteristik bilateral parlak beyaz-sarı görünümde kristal birikimleri gözlenmektedir. Bu makalemizde, SLS tanısı konulan 9 yaşındaki bayan hastamızda tespit edilen göz muayene bulgularının ve hastalığın genel özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sjögren-Larsson sendromu, kristalin retinopati, iktiyosiz, mental retardasyon.

ABSTRACT

Sjögren-Larsson syndrome (SLS) is a recessively inherited disorder characterized by congenital ichthyosis, spastic diplegia and mental retardation. The disorder is caused by mutations in the aldehyde dehydrogenase family 3, sub-family A2 gene on 17th chromosome. Patients exhibit highly characteristic bilateral, glistening yellow-white retinal dots from the age of 1 to 2 years onward. We report on ophthalmological features of SLS in our 9 years old female patient.

Key Words: Sjögren-Larsson syndrome, crystalline retinopathy, ichthyosis, mental retardation.

Ret-Vit 2009;17:65-68

GİRİŞ

İlk olarak 1957 yılında tanımlanan Sjögren-Larsson Sendromu (SLS) klasik triadı konjenital iktiyosiz, mental retardasyon ve spastisite olan otozomal resesif kalıtmı nörokutanöz bir hastalıktır.¹ Daha az rastlanılan özellikleri ise retinada pigmenter değişiklikler, diş gelişim bozuklukları, kas tonusunda artış, derin tendon reflekslerinde artış, terleme bozuklukları, kısa boy uzunluğu, kifoskolyoz, preterm doğum, fotofobi, felç, görme keskinliğinde kısıtlılık ve konuşma kısıtlılığıdır.¹⁻³ Hastalık dünyada genelde yaklaşık olarak 0.4/100.000 insidansa sa-

hiptir.³ İktiyositozis doğuştan itibaren vardır ve hastaların medikal tedavi için başvurmasında başlıca neden olmaktadır. Nörolojik bulgular genellikle ilk iki yıl içerisinde gözlenmektedir.⁴

SLS hastalarında retinal bulguların yanında genellikle myopi ve astigmatizma görülmektedir.⁵ Hastalığın nadir görülmesi nedeni ile ayırıcı tanısında diğer muayene bulgularının değerlendirilmesi önemlidir. Kesin tanısı için kromozomal analiz gereklidir. Bu çalışmamızda çocukluk çağının geç döneminde retinal bulguların ortaya çıktığı bir olgunun sunumu amaçlanmıştır.

Geliş Tarihi : 13/09/2007

Kabul Tarihi : 09/11/2007

Received : September 13, 2007

Accepted : November 09, 2007

- 1- Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hast. A.D., Samsun, Uzm. Dr.
- 2- Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hast. A.D., Samsun, Yard. Doç. Dr.
- 3- Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hast. A.D., Samsun, Prof. Dr.

- 1- M.D., Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Department of Ophthalmology Samsun/TURKEY
DEMİR S., slmdmr@mynet.com
ÖZARSLAN M., mehtapozarblan@gmail.com
- 2- M.D Assistant Professor., Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Department of Ophthalmology Samsun/TURKEY
BEDEN U., umite@yahoo.com
- 3- M.D Professor., Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Department of Ophthalmology Samsun/TURKEY
ERKAN D., derkan@omu.edu.tr

Correspondence: M.D., Selim DEMİR
İlyasköy Mahallesi Yenice Sokak No:10/7 Samsun/TURKEY

OLGU SUNUMU

Kliniğimizde ekzotropeya tanısı ile izlenen dokuz yaşındaki bayan hastanın sistemik hikayesinde konuşamama, desteksiz yürüyememe, ciltte kalınlaşma ve pul pul dökülme, kuru cilt özellikleri, terleme azlığı, küçük burun, burun kökü basıklığı ve diş gelişim bozukluğu mevcuttu. Hastanın yüzünde kuruluk, pul pul dökülme ve anterior blefarit, el bileklerinde cilt kalınlaşması, üst ekstremitelerde de daha belirginleşen ciltte pul pul dökülme ve kserotik plaklar ve dizlerde cilt kalınlaşması görülmekteydi (Resim a-d). Alınan anamnezde ciltte oluşan kalınlaşmanın ve kuru cilt özelliklerinin doğuştan itibaren mevcut olduğu ve hastanın sık sık kaşıntısının olduğu öğrenildi. Hastanın klasik mental retardasyon, spastisite ve iktiyozis triadisi ile SLS olabileceği düşünüldü ve daha önceki göz muayene bulguları incelendi. Hastanın 3.5 yaşında iken yapılan göz muayenesinde dilatasyon sonrası fundus bulguları ve ön segment yapılarının doğal olduğu ve kayma bulunmadığı tespit edildi.

Hastanın 7.5 yaşında iken yapılan göz muayenesinde her iki gözde optik sinir normal olup, makülada pigmenter değişikliklerin olduğu tespit edildi. Sikloplejili ref-

raksiyon ölçümünde her iki gözde kompoze hipermetrop astigmat (sağ: +0.75, (+1.75 α 120), sol: +1.00, (+2.00 α 60) bulunduğu ve şaşılık muayenesinde de alternan ekzotropeya bulunduğu ve gözlük tedavisi verilerek kontrole çağrıldığı öğrenildi.

Kontrolüne gelmeyen hasta 9 yaşında iken kliniğimize tekrar başvurduğunda yapılan muayenesinde hastanın mental durumu yeterli olmadığı için her iki gözde ışık obje takibi olduğu görüldü fakat görme keskinliği net olarak ölçülemedi. Primer pozisyonda Krimsky testi ile yaklaşık 10° kayması devam etmekteydi. Siklopleji ile yapılan refraksiyon ölçümünde refraksiyon kusurunun öncekinden farklı olmadığı tespit edildi. Her iki gözde anterior blefariti dışında ön segment yapıları doğaldı. Fundus muayenesinde her iki gözde optik sinir ve retinal damarların doğal olduğu, makülada ise simetrik olarak çok sayıda beyaz parlak renkli birikimlerin olduğu görüldü. Bu birikimler iki gözde de parafovea ile sınırlı olup diğer retinal alanlarda görülmedi (Resim 2 a,b). Hastaya aynı gözlüğü kullanmaya devam etmesi tavsiye edilerek şaşılık birimine kontrol günü verildi.



Resim 1A: Yüz cildinde kuruluk, hafif düzeyde pullanma ve anterior blefarit görülmekte.



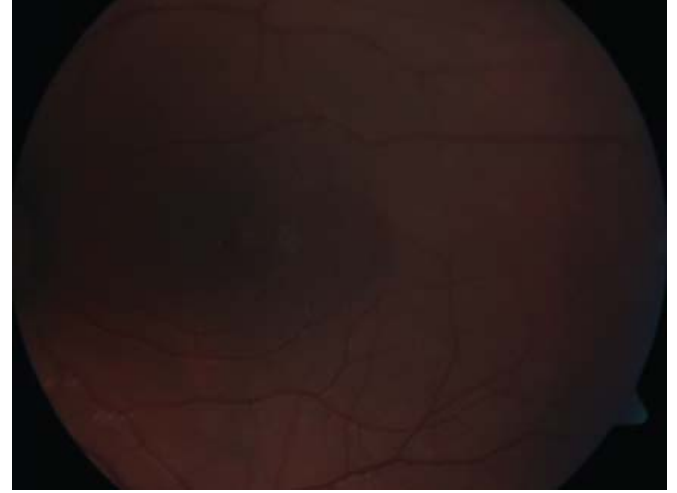
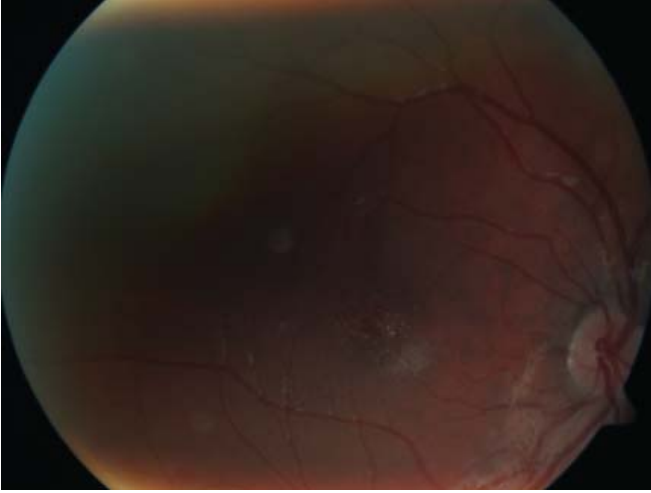
Resim 1B: El bileği cildinde kalınlaşma ve kuruluk görülmekte.



Resim 1C: Vücudun diğer kısımlarına kıyasla kol ve ön kolda daha belirgin olan cilt kuruluğu ve kserotik plaklar görülmekte.



Resim 1D: Dizde cilt kalınlaşması ve vücudun diğer bölgelerinde de görülen ciltte pul pul dökülmeler görülmektedir.



Resim 2: (a-b): Her iki gözde optik disk ve retinal damarların normal olduğu ve simetrik dağılım gösteren çok sayıda küçük parlak beyaz-sarı görünümlü ve parafoveal alan dışına taşmayan retinal kristaller görülmektedir.

TARTIŞMA

SLS nadir görülen otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır. Klasik triadı mental retardasyon, spastisite ve iktiyozisdir. Kaşıntı hastalığının en belirgin özelliklerinden biridir ve hastalığın özellikle konjenital iktiyozis başta olmak üzere diğer iktiyozis tiplerinden ayırıcı tanısında değerlidir. Kaşıntının muhtemel nedeninin lökotrien B4 (LTB4) metabolizma bozukluğu ve yıkım ürünlerinin birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir.^{6,7}

Yapılan çalışmalarda hastalığa 17p11.2 kromozomunda lokalize olan aldehid dehidrogenaz grup 3, alt grup A2 (ALDH3A2) geninde oluşan mutasyonun neden olduğu tespit edilmiştir. ALDH3A2 geninde tanımlanmış 70 ten fazla mutasyon bilinmektedir.⁸ İlgili gende oluşan mutasyonlar yağ asit aldehid dehidrogenaz enziminin, yağ alkol komponentinin, NAD⁺ oksido redüktaz enzim kompleksinde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Bu enzim yağ alkollerini, lökotien B4, eter glikolipidler ve sfingolipitler gibi temel yapı maddeleri metabolizmasında rol oynamaktadır.⁸ Kutanöz ve nörolojik semptomların muhtemel nedeninin bu anormal lipidlerin membranlarda birikmesine neden olan eikosanoid metabolizma bozukluğu olduğu düşünülmektedir.⁸

Hastalığın başlıca göz bulguları retinada pigmenter değişiklikler, retinal birikimler, görme keskinliğinde kısıtlılık, nistagmus, myopi ve astigmatizmadır.^{7,9} bizim olgumuzda ise kompoze hipermetrop astigmat dikkati çekmekteydi. Retinal birikimler, bilateral fovea ve parafoveal çok sayıda, dağınık yerleşimli ve keskin sınırlı düzensiz beyaz-sarı renkli parlak yapıdadır. Parafoveal alanın dışındaki retinal alanlarda birikim görülmemektedir.⁷ Birikimlerin en içteki retinal tabakalarda olduğu düşünülmektedir. Maküler tutulumun SLS için patognomonik bulgu olduğu ifade edilmektedir.⁵ Hastalarda genellikle konjktiva, kornea, limbus, ön kamera, lens optik disk ve retina damarlarında patoloji beklenmemektedir.⁹ Yine kornea tutulumunun olmaması ile posterior korneal opasifikasyon görülen X'e bağlı kalıtım gösteren iktiyositozis ve iktiyositozis vulgaris ile ayırımı yapılabilir.⁷

Maküler birikimler yaşla birlikte artış gösterirken hastalığın şiddeti ile arasında korelasyon bulunmamıştır.⁵ Literatürde şu ana kadar bildirilen en erken maküladaki birikim olan hasta 4 aylık bir kız bebektir.² Hastalıkta maküler tutulum sıklığı ile ilgili literatürde çeşitli veriler mevcuttur. Theile¹¹ 1974'te 76 bireyden oluşan SLS hastalarında %25 oranında, Jagell¹⁰ 1980'de 30 bireyde yaptıkları çalışmada %100 oranında retinal birikimlerin olduğunu, Willemsen⁹ 2007'de 15 bireyde yaptıkları incelemede sadece bir bireyde takipte 1 yıl sonra retinal birikim ile tüm vakalarda birikimin olduğunu bildirmişlerdir.^{9,10} Hastaların mental durumlarının bozuk olması muayenede güçlüğüne neden olması, hastalıktan şüphelenilmemesi, retinal birikimlerin yaşla birlikte daha belirgin bir hal alması muayene esnasında çok belirgin olmaması maküler birikimlerin tespitinde gecikmeye neden olabilir.

Hastalarda yapılan tetkiklerde genellikle normal elektroretinogram ve elektrookülografi bulguları ve yapılabilen renkli görme testinin normal olması beklenir. Görsel uyarılmış potansiyeller (GUP) ise genellikle etkilenmiştir. Patolojik GUP nedeninin maküla tutulumu ya da optik sinirde oluşabilecek demiyelinizasyondan dolayı olabileceği düşünülmektedir.⁵ Willemsen⁹ yaptığı fundus floresin anjiyografi incelemesinde maküler alanda retina pigment epitelinde benekli hiperfloransın olduğunu ve sızıntının olmadığını gözlemiştir. Hiperfloresan alan kristal birikimlerinin gözlemediği alanı da içeren daha büyük bir maküler alandır. Kristallerin floresan görüntüyü engellemediği görülmüştür.

Makülanın diğer retinal alanlara oranla daha fazla oksidatif strese maruz kaldığı ve bu nedenle birikimlerin bu alanda olduğu düşünülmektedir.⁷ LTB4 yüksek aktive gösteren proinflamatuvar bir mediatördür.⁸ Yağ asit aldehid dehidrogenaz enzim inhibisyonu ile oluşan metabolizma bozukluğu nedeniyle LTB4 te oluşan metabolizma bozukluğu, retinada yüksek oranda sentezlenen bu maddenin birikmesine neden olmaktadır.⁸ Artmış olan LTB4 retinal dejenerasyonda artışa yol açmakta ve anormal retinal patolojilere neden olmaktadır.⁸

Hastalığın göz bulguları açısından retinada kristal birikimi yapan hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu hastalıkların başlıcaları; oksalozis, sistinozis, hiperornitemi gibi diğer sistemik hastalıklar, tamoksifen, canthaxanthine, talk ve nitrofurantoin gibi ilaçların kullanımı, kalsifiye maküler druzen, idiyopatik parafoveal telenjiek-tazi, Bietti kristalin distrofisi, uzun süre devam eden retina dekolmanı gibi bazı göz hastalıkları ve kalsiyum ve kolesterol embolisidir.⁷

Hastalığın tanısı ve ayırıcı tanıda gerekli olan bulgular için iyi bir anamnez ve muayene gereklidir. Hastaların mental durumu iyi olmadığı için göz dibi muayenesi güçlkle yapılabilmektedir. Olgumuzda da görüldüğü gibi retinadaki kristalin birikimler olgularda erken dönemde görülme de takiplerde ortaya çıkabilmektedir. Sınırlı bir alanda kristalin birikimi olduğu için muayenede gözden kaçması muhtemeldir. Hastalığın tanısının kesinliği için yağ asit aldehit dehidrogenaz enzim düzeyi ve kromozom analizi gerekmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Elmas B, Kumandaş S, Poyrazoğlu MH, ve ark.: Sjögren-Larsson sendromu olgu sunumu. T Klin J Pediatr. 2000;947-949.
2. Vissian L., Raibaudi R. and Vallaud J.C.: Syndrome de Shögren-Larsson chez un nourisson. Bull Soc Franc Derm Syph. 1971;78:500-504.
3. Gordon N.: Sjögren-Larsson syndrome. Dev Med Child Neurol. 2007;49:152-154.
4. Nakayama M, Tavora DG, Alvim TC, et al.: MRI and 1H-MRS findings of three patients with Sjögren-Larsson syndrome. Arq Neuropsiquiatr. 2006;64:398-401.
5. Aslam SA, Sheth HG.: Ocular features of Sjögren-Larsson syndrome. Clin Experiment Ophthalmol. 2007;35:98-99.
6. Bernardini ML, Cangioti AM, Zamponi N, et al.: Diagnosing Sjögren-Larsson syndrome in a 7-year-old Moroccan boy. J Cutan Pathol. 2007;34:270-275.
7. Nadim F, Walid H, Adib J.: The differential diagnosis of crystals in the retina. International Ophthalmology. 2002;24:113-121.
8. Rizzo WB.: Sjögren-Larsson sendrome: Molecular genetics and biochemical pathogenesis of fatty aldehyde dehidrogenase deficiency. Mol Genet Metab. 2007;90:1-9.
9. Willemsen MA, Cruysberg JR, Rotteveel JJ, et al.: Juvenile macular dystrophy associated with deficient activity of fatty aldehyde dehidrogenase in sjögren-larsson syndrome. Am j Ophthalmol. 2000;130:782-789.
10. Jagell S, Polland W, Sandgren O.: Specific changes in the fundus typical for the Sjögren-Larsson syndrome. An ophthalmological study of 35 patients. Acta Ophthalmol (Copenh). 1980;58:321-330.
11. U. Theile.: Sjögren-Larsson syndrome. Oligophrenia-ichthyosis-di/tetraplegia. Humangenetik. 1974;22:91-118.