

Sjögren-Larsson sendromu: Yeni bir mutasyon ve Türk vakaların gözden geçirilmesi

Mustafa Kılıç^{1,*}, Esra Kılıç², Gülen Eda Ütine³, Hajime Nakano⁵, Koray Boduroğlu⁴, Turgay Coşkun⁴

Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi ¹Pedatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pedatrik Genetik Uzmanı, ³Pedatri Doçenti, ⁴Pedatri Profesörü, Hirosaki University Department of Dermatology ⁵Pedatri Doçenti

*İletişim: kilickorkmaz@yahoo.com.tr

SUMMARY: Kılıç M, Kılıç E, Ütine GE, Nakano H, Boduroğlu K, Coşkun T. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Sjögren-Larsson syndrome: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 191-194.

Sjögren-Larsson syndrome (SLS) (MIM 270200) is a rare, autosomal recessive, neurocutaneous disorder characterized by the presence of congenital ichthyosis, spastic di- or quadriplegia, and mental retardation. We report a patient with SLS with a novel splice site c.941-2A>G mutation.

Key words: Sjögren-Larsson syndrome, ichthyosis, spastic diplegia, mental retardation.

ÖZET: Sjögren-Larsson sendromu (SLS) konjenital iktiyozis, spastik dipleji veya tetrapleji, zeka geriliği ile karakterize otozomal resesif geçişli seyrek görülen nörokütanöz bir hastalıktır. Bu yazıda yeni bir splice site homozigot c.941-2A>G mutasyonu saptanan bir SLS vakası sunuldu.

Anahtar kelimeler: Sjögren-Larsson sendromu, iktiyozis, spastik dipleji, zeka geriliği.

Sjögren-Larsson sendromu (SLS), iktiyozis, zeka geriliği ve spastik dipleji veya kuadripleji bulguları ile karakterize bir nörometabolik-nörokütanöz hastalıktır.^{1,2} Bu yazıda klinik olarak düşünülen ve tanısı moleküler olarak doğrulanmış bir SLS vakası sunulmuştur. Buna ek olarak günümüze kadar tanı alan Türk vakaların genotip ve fenotip özellikleri araştırıldı.

Vaka Takdimi

Beş yaşında kız hasta, gelişme geriliği şikayeti ile getirildi. Aralarında ikinci derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne ve babanın ilk çocuğu olarak zamanında 3200 gr doğduğu, hipoksik doğum öyküsü olmadığı öğrenildi. Doğumdan itibaren cildi kuru olup, erken gelişim basamakları yaşına göre geri idi. Bir-buçuk yaşından itibaren sadece tek kelimelerle konuşabiliyor, ancak yürüyemiyordu. Nöbet şikayeti yoktu. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 18.7 kg (50-75. persentil), boy 109 cm (50. persentil), baş çevresi 52 cm (50-97. persentil) olup, tüm ciltte yaygın iktiyozisi ve spastik diplejsi mevcuttu (Şekil 1). Desteksiz oturabiliyor, yardımla

adımdayabiliyordu. Laboratuvar incelemelerinde kan sayımı ve biyokimyasal değerleri normal olan hastanın iki yaşında çekilen kranial MR görüntülemesi normaldi. Klinik bulgular ile SLS tanısı düşünüldü. Kranial MR spektroskopinde SLS ile uyumlu lipid piki gösterildi. Moleküler DNA dizi analizinde *ALDH3A2* geninde yeni bir homozigot splice site c.941-2A>G mutasyonu saptandı.

Tartışma

Sjögren-Larsson sendromu, orta ve uzun zincirli alifatik aldehytlerin oksidasyonundan sorumlu mikrozomal fatty aldehyt dehidrogenaz (FALDH) enzim eksikliği sonucu oluşan bir lipid metabolizması bozukluğudur.³ Otozomal resesif geçişli olup 17p11.2'deki *ALDH3A2* gen mutasyonları sonucu oluşur.^{4,5} Literatürde 500'den az vaka olup, şimdiye kadar 70'ten fazla mutasyon tanımlanmıştır.⁶ Yaklaşık 0.4:100000 sıklığında görülür.⁷ Tüm etnik gruplarda görülebilir. Kuzey İsveç'te sık bildirilmiştir (İsveç'te insidansı 8.3:100000).⁸ Ülkemizde sıklığı konusunda herhangi bir epidemiyolojik veri yoktur. Ancak 30'dan az vaka bildirilmiştir

(Tablo I).

İktiyozis, spastik dipleji-tetrapleji ve zeka geriliği karakteristik bulgulardır (klinik triad). Beraberinde prematür doğum, boy kısalığı, kifoskolyoz, dişte enamel hipoplazi, nöbet, konuşma bozuklukları, periferik sinir tutulumu, fotofobi, görme keskinliğinde azalma, retinal değişiklikler ve maküler distrofi olabilir.^{7,9} İktiyozis genellikle doğumdan itibaren görülür. Diğer iktiyozis sendromlarından farklı olarak kaşıntı eşlik eder. Ancak nörolojik bulgular hayatın ilk iki-üç yılında belirginleşir. Puberteden sonra nörolojik bulgularda ilerleme görülmemektedir. Patofizyolojiden uzun zincirli alkol ve aldehitlerin birikimi sorumludur.¹⁰ Derinin histopatolojik incelemesinde orto-hiperkeratoz, akantoz ve papillomatöz görülür. Saç ve tırnaklar normaldir. Kranial görüntüleme miyelinizasyon defekti ve spektroskopide lipid piki görülebilir.¹¹

Tanı fibroblast veya lökositlerde azalmış FALDH aktivitesi veya *ALDH3A2* gen defektinin gösterilmesi ile konulabilir.^{3-5,10}

İdrarda artmış lökotrien-B4 metabolitleri destekleyicidir. Neredeyse her aileye özgü bir mutasyon söz konusudur. Penetransı %100'dür, ancak klinik aynı aile içinde bile çok değişken olabilir, genotip-fenotip ilişkisi açık değildir. Tanı fibroblast veya lökositlerde azalmış FALDH aktivitesi veya *ALDH3A2* gen defektinin gösterilmesi ile konulabilir.^{3-5,10} Ayırıcı tanıda Refsum hastalığı, Chanarin-Dorfman (nötral lipid depo hastalığı), Rud ve Tay sendromları, CDG (konjenital glikozilasyon defekti tip 1) ve multiple sülfataz eksikliği düşünülmelidir.

Tedavide cilt için hidrasyon ve keratolitik ajanlar, D vitamin analogu olan kalsipotriol, kaşıntı için lökotren B4 metabolizmasını düzenleyen 5-lipoksijenaz inhibitörleri (zileuton), total yağ alımının kısıtlandığı, orta zincirli yağdan zengin diyet ve fizyoterapi yer alır. Enzimatik ve moleküler analiz ile prenatal tanı imkanı mümkündür.⁷

Hastamızda iktiyozis, spastik dipleji ve mental retardasyon nedeniyle klinik olarak SLS düşünülmüş ve tanısı moleküler analiz



Şekil 1. Hastanın beş yaşında ünitemize getirildiğinde çekilen fotoğrafı, tüm vücutta yaygın iktiyozis (kserozis, hiperkeratoz).

Tablo I. Sjögren-Larsson sendromu tanısı alan Türk hastaların özellikleri.¹²⁻²³

Hast no	Referans	Yaş (yıl)/ Cinsiyet	Akrabalık/ Derece	Fenotip	Genotip
1 ^a	Şaylı ve ark ¹²	7/K	+/I	GG, İ, SD	-
2 ^a		6/K	+/I	GG, İ, SD	-
3 ^a		1.5/E	+/I	GG, İ, SD	-
4	Ünsal ve ark ¹³	1/K	+/I	GG, İ, SD, E	-
5 ^b	Deniz ve ark ¹⁴	11/K	-	GG, İ, SD	-
6 ^b		5/K	-	GG, İ, SD	-
7 ^b		2,5/E	-	GG, İ, SD	-
8	Kayserili ve ark ¹⁵	8/E	-	GG, İ, SD	-
9		14/K	-	GG, İ, SD	-
10	Rizzo et al ¹⁹	?	?	?	153+5→386-408del+ins19bp
11		?	?	?	968delC
12		?	?	?	341C→T
13		?	?	?	24-25CC→TT
14 ^c	Altinok ve ark ¹⁸	6/K	-	GG, İ, SD	-
15 ^c		3/K	-	GG, İ, SD	-
16 ^c		5/E	-	GG, İ, SD	-
17	Akdeniz ve ark ²⁰	9/K	?	GG, İ, SD, PN	-
18	Saricaoglu ve ark ¹⁷	6/K	?	GG, İ, SD, E	-
19 ^d	Willemsen et al ¹⁶	7/K	+/?	GG, İ, SD	1384-1387delGAAA
20 ^d		0.5/E	+/?	İ	1384-1387delGAAA
21 ^e		4/?	+/I	GG, İ, SD, P	S380N
22 ^e	Yiş ve Terrinoni ²²	4/?	+/I	GG, İ, SD, P	S380N
23		6/K	+/?	GG, İ, TP, E	R228H
24	Carman ve ark ²³	13/E	?	GG, İ, SD, P	-
25	Demir ve ark ²¹	9/K	?/?	GG, İ, SD	-
26	Kılıç ve ark	5/K	+/II	GG, I, SD	splice site c.941-2A>G

GG: Gelişim geriliği, İ: iktiyozis, SD: spastik dipleji, TP: tetrapleji, E: epilepsi, P: prematürite, PN: periferik nöropati
Kardeşler aynı harf ile belirtilmiştir. (+: var, -: yok veya çalışılmamış, ?: belirtilmemiş)

ile kesinleştirilmiştir. Günümüze kadar yurt içinden ve yurt dışından sunulan vakalar dahil SLS tanısı alan 21 aileden toplam 26 Türk vaka bildirilmiştir. Vakaların on dördü kız, altısı erkek olup, altı hastanın cinsiyeti belirtilmemiştir. Akrabalık on vaka da var iken, sekiz vaka da yoktu. Diğer sekiz vaka da akrabalık durumu bildirilmemişti. Tüm vakalarda klasik SLS triadı (gelişim geriliği, ihtiyoz ve spastik dipleji veya tetrapleji) görüldü. Sadece iki vakada epilepsi belirtilmiş olup, literatürde epilepsi %30-60 arasında bildirilmiştir. Bir vaka da periferik nöropati vardı. Literatürde çok az sayıda vaka da periferik nöropati bildirilmiştir. Hastaların bir kısmında göz bulguları olup, çoğunluğunda

kranial MR görüntüleme bulguları vardı. İki monozygot ikiz olmak üzere toplam üç vaka da prematürite öyküsü vardı. Toplam sekiz aileden on vakaya moleküler analiz yapılmıştı. Her ailede farklı bir mutasyon görüldü. Bunların dördü delesyon, beşi missense mutasyon ve biri de bizim olgumuzda saptanan yeni bir splice site mutasyonu idi (Tablo I).¹²⁻²³

Sonuç olarak iktiyozis, spastik dipleji veya tetrapleji ve zeka geriliği olan hastalarda ayırıcı tanıda SLS düşünülmelidir. Serebral palsi ön tanısı ile gelen hastalarda iktiyozis varsa SLS açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Literatüre paralel olarak tüm vakalarda her aileye özgü bir mutasyon görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Sjögren T. Oligophrenia combined with congenital ichthyosiform erythrodermia, spastic syndrome and maculoretinal degeneration. *Acta Genet Stat Med* 1956; 6: 80-91.
2. Sjögren T, Larsson T. Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders; a clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1957; 113: 1-112.
3. Rizzo WB, Craft DA. Sjögren-Larsson syndrome. Deficient activity of the fatty aldehyde dehydrogenase component of fatty alcohol: NAD⁺ oxidoreductase in cultured fibroblasts. *J Clin Invest* 1991; 88: 1643-1648.
4. De Laurenzi V, Rogers GR, Tarcsa E, et al. Sjögren-Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1996; 12: 52-57.
5. Rogers GR, Rizzo WB, Zlotogorski A, et al. Genetic homogeneity in Sjögren-Larsson syndrome: linkage to chromosome 17p in families of different non-Swedish ethnic origins. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1123-1129.
6. Rizzo WB, Carney G, Lin Z. The molecular basis of Sjögren-Larsson syndrome: mutation analysis of the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1547-1560.
7. Gordon N. Sjögren-Larsson syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 152-154.
8. Richards BW, Rundle A, Wilding A. Congenital ichthyosis, spastic diplegia and mental deficiency. *J Ment Def Res* 1957; 1: 118-129.
9. Jagell S, Gustavson KH, Holmgren G, et al. Sjögren-Larsson syndrome in Sweden: a clinical, genetic and epidemiological study. *Clin Genet* 1981; 19: 233-256.
10. Rizzo WB. Sjögren-Larsson syndrome: molecular genetics and biochemical pathogenesis of fatty aldehyde dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2007; 90: 1-9.
11. Willemsen MA, van der Graaf M, van der Knaap MS, et al. MR imaging and proton MR spectroscopic studies in Sjögren-Larsson syndrome: characterization of the leukoencephalopathy. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 649-657.
12. Şaylı BS, Erüreten İ, Topuz Ü. Sjögren-Larsson syndrome in Turkish family. *J Med Genet* 1969; 6: 352-353.
13. Özgen Ü, Şenol M, Özcan C ve ark. Sjögren-Larsson sendromu: vaka takdimi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1994; 1: 207-209.
14. Seçkin D, Özdamar ŞO, Küçüködük Ş ve ark. Üç Kardeşle Sjögren-Larsson sendromu: klinik, histopatolojik, ultrastrüktürel bir çalışma. *Türk Patoloji Dergisi* 1996; 12: 11-15.
15. Kayserili H, Rizzo WB, Aydınli K, Yüksel A, Yüksek-Apak M. The exclusion of Sjögren-Larsson syndrome in a high risk pregnancy using enzymatic methods. *Turk J Med Sci* 1998; 28: 307-310.
16. Willemsen MA, Steijlen PM, de Jong JGN, et al. A novel 4 bp deletion mutation FALDH gene segregating in a Turkish family with Sjögren-Larsson syndrome. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 827-828.
17. Saricaoğlu H, Tunali S, Bülbül E, et al. A case of Sjögren-Larsson syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 76-78.
18. Altınok D, Yıldız YT, Seckin D, et al. MRI of three siblings with Sjögren-Larsson syndrome. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 766-769.
19. Rizzo WB, Carney G, Lin Z. The molecular basis of Sjögren-Larsson syndrome: mutation analyses of the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1547-1560.
20. Akdeniz N, Calka O, Anlar O. Report of Turkish child with Sjögren-Larsson syndrome associated with peripheral nerve involvement. *J Dermatol* 2003; 30: 222-225.
21. Demir S, Beden Ü, Özarslan M, Erkan D. Sjögren-Larsson sendromu ve bir olgumuzda göz muayene bulguları. *Ret-Vit* 2009; 17: 65-68.
22. Yis U, Terrinoni A. Sjögren-Larsson syndrome: report of monozygote twins and a case with a novel mutation. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 64-66.
23. Carman KB, Yimenicioglu S, Ekici A, Yaku A. Sjögren-Larsson syndrome: a rare differential diagnosis of cerebral palsy. *Int J Clin Pediatr* 2012; 1: 133-135.