

Nörolojik Tutulumlu Trikotiodistrofi: Yetişkin ve Fertil bir Olgu

Hulusi Keçeci¹, Fatma Silan², Ayşe Kavak³

Düzce Tıp Fakültesi Nöroloji ABD¹, Biyoloji Genetik ABD², ve Dermatoloji ABD³, BOLU

ÖZET

Bilimsel Zemin: Trikotiodistrofi (TTD) ektoderm ve nöroektodermden köken alan organların tutulumuna bağlı semptomlarla karakterize otozomal resesif geçişli oldukça nadir multisistem bir hastalıktır.

Bulgular: Bu sunumda fotosensitif olmayan, fertil ve önemli nörolojik bulguları olan yetişkin bir TTD'li olguyu rapor ettik. Olguda aynı zamanda mental retardasyon, ataksi, periferik nöropati, sfinkter disfonksiyonu, dismorfolojik yüz görünümü, kısa boy, iskelet sistemi anormallikleri, saçlarda seyrelme ve iktiyozis vardı.

İzlenim: tipik fenotipik özellikleri ve nörolojik bulguları ile TTD çeşitli nörolojik hastalıkların ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken bir hastalıktır.

ABSTRACT

Trichothiodystrophy with neurologic involvement: an adult and fertile case

Background: Trichothiodystrophy (TTD) is a rare multisystem, autosomal recessive disease characterized by numerous symptoms affecting organs derived from the ectoderm and neuroectoderm mainly.

Findings: Here, we reported a case with TTD that is adult, nonphotosensitive, fertile and important neurological signs. Our patient has mental retardation, ataxia, peripheral neuropathy, sphincter dysfunctions, dysmorphic face, short stature, skeletal abnormalities, sparse hair, and ichthyosis.

Conclusion: TTD with its typical phenotypical and neurological findings -such as in our case- should be considered in differential diagnosis of variety neurologic diseases.

Anahtar Kelimeler: ataksi, cockayne sendromu, polinöropati, trikotiodistrofi

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr. Hulusi Keçeci
Düzce Tıp Fakültesi Nöroloji AD Konuralp-Düzce
hulusikececi@ttnet.net.tr

Tel: 0380 541 41 07 / 2018 Faks: 0380 541 44 86

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26.08.2003

Revizyon İstenme Tarihi: 25.09.2003

Kesin Kabul Tarihi: 06.10.2003

Keywords: ataxia, cockayne syndrome, polyneuropathy, trichothiodystrophy

GİRİŞ

Trikotodistrofi (TTD) otozomal resesif geçişli nadir multisistem bir hastalıktır, başlıca ektoderm ve nöroektodermden kaynaklanan organlarda ortaya çıkan çeşitli semptomlarla kendini gösterir. ^(1,2) TTD'nin başlıca genel bulguları kırılğan saç, iktiyozis, kısa boy, mental retardasyon, infertilite, çeşitli dismorfolojik anormallikler olarak sayılabilir ^(1,2). TTD'de sinir sistemine ilişkin bulgu ve semptomlar oldukça çeşitli ve yoğundur. TTD'li hastaların çoğunda mental retardasyon, ataksi, spastisite, tremor, periferik nöropati, parezi, dizartri ve nöbet bulunabilir. Nörolojik bozuklukların ana nedeni myelinizasyon defektinden kaynaklanmaktadır. ⁽¹⁾

TTD oldukça nadir rapor edilen bir hastalıktır ve özellikle immünolojik yetersizlik nedeniyle ortaya çıkan enfeksiyonlar nedeniyle erken yaşlarda kaybedildiklerinden rapor edilen olguların büyük çoğunluğu çocukluk dönemindeki olgulardır. Oldukca nadir oluşu nedeniyle rapor edilen her bir olgu hastalığın etyopatogenezinin açıklanmasına ve anlaşılmasına önemli katkılar sağlamaktadır. Bu sunumda; olgu yetişkin, fertil, nonfotosensitif oluşu ve önemli nörolojik fonksiyon bozukluklarına sahip oluşu nedeniyle tartışılmıştır.

OLGU

28 yaşında erkek hasta nöroloji bölümüne 2 yıldır yavaş bir şekilde artan yürüme güçlüğü yakınması ile başvurdu. Aynı zamanda yavaş ilerleyen işitme kaybından da yakınan olgu primer enürezis ve 23 yaşından itibaren gelişen fekal inkontinansa sahipti. Bir yıl önce nörojenik mesane tanısı ile ileosistostomi operasyonu geçirmişti.

Birinci derece kuzen olan sağlıklı ebeveynleri vardı. Termde ve herhangi bir problem olmaksızın doğmuştu. İki yaşında yürümeye dört yaşında konuşmaya başlamıştı. Ailesinin yaşayan tek çocuğuydu. Altı erkek kardeşi çocukluk döneminde ölmüştü. Bu kardeşlerden biri menenjit diğeri lösemi nedeniyle ölmüştü; diğerlerinin ölüm nedeni bilinmiyordu. Olgu akrabası olmayan bir bayanla evli ve 3 sağlıklı çocuğa sahip.

Boyu 154 cm (3 persantilin altında) ve ağırlığı 43 kg olan olgunun, vücut-kitle indeksi 18.13 (-2 SD). Baş çevresi 53 cm. Yüzdeki dismorfik bulguları; frontal basıklık, enoftalmus, belirgin maksilla, ince ve kalkık burun, öne dönük kulak kepçesi, uzun filtrum, ince üst dudak, aşırı çürük dişler, bıyık ve sakalın seyrek olması ile karakterizeydi ve Cockayne Sendromu ve Trikotodistrofinin tipik yüz görünümüyle uyumluuydu. Olgu aynı zamanda gövde-

ekstremitte orantısızlığı, ayak başparmağında valgus deformitesi, ayak 2. parmakta lateral, 4. ve 5. parmakta medial deviasyon gibi bazı iskelet anomalilerine sahipti. Yüzde ve diğer bölgelerde subkutanöz adipoz doku kaybı vardı. Dermatolojik muayenesinde alt ekstremitelerde iktiyozis vulgaris ve diğer bölgelerde şiddetli kserozis vardı. Özellikle frontal bölgede saçlarda seyrelme gözlenen olgunun tırnak muayenesi normaldi. Oftalmolojik muayenede retinitis pigmentoza, katarakt saptanmadı; görme keskinliği normaldi.

Nörolojik muayenesinde; olgunun mental retarde olduğu gözlemlendi, eğitim almasına rağmen okur-yazar değildi ve günlük alış-veriş işlevlerini yerine getiremiyordu. Alt ekstremitelerde proksimalde daha belirgin olmak üzere kas güçsüzlüğü vardı. Vibrasyon ve pozisyon duyusu kayıptı. Olgunun yürüyüşü her iki yöne ataksikti. Romberg belirtisi pozitif. Derin tendon refleksleri her iki alt ekstremitede hipoaktif. Diğer rutin nörolojik muayene bulguları normaldi. T3, T4, TSH, FT3, FT4, FSH, LH, PRL, PGN, TTE (total testosteron), DHS (dehidroepiandrosterone sülfat), B12 ve folat serum düzeyleri normal saptandı. Periferik kan lenfositlerinden kromozom analizinde 46, XY normal karyotip bulundu.

Beyin bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeleri normal olarak değerlendirildi. Elektrokardiografi ve ekokardiografi incelemeleri normaldi. Derinin histopatolojik muayenesinde hiperkeratoz ve iktiyozla tutarlı olarak granüler tabakanın yokluğu saptandı. Saçın mikroskopik incelemesinde trikoreksis nodosa saptanmadı.

Sinir iletim hızı ve elektromiyografi

Sağ ulnar, medial, peroneal ve posterior tibial motor sinir iletim hızları sırasıyla 51.3 m/s, 50.7 m/s, 33 m/s and 39 m/s olarak tespit edildi. Ulnar motor ve duysal sinir latansları sırasıyla 4.62 ms and 4.04 ms olarak saptandı. Medial motor ve duysal sinir latansları 4.52 ms ve 4.13 ms olarak saptandı. Sural duysal sinir latansları sağda 5.66 ms, solda 4.64 ms olarak ölçüldü. Ulnar, peroneal and posterior tibial F yanıtları sırasıyla 31.25ms, 64 ms ve 61 ms idi. İğne elektromyografi hafif nörojenik tutulum bulguları gösterdi.

Uyarılmış Potansiyeller

Görsel uyarılmış potansiyel P100 latansları solda 141.6 ms ve sağda 139.2 ms olarak saptandı. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeli sağda 90 dB lik klik uyarımla normal yanıt elde edildi, solda 90 ve 105 dB lik klik uyarımla yanıt alınamadı. Sağ nervus median somatosensoryel uyarılmış

potensiyel 16.8 ms olarak normaldi.

TARTIŞMA

Trikotodistrofi (TTD) başlıca nöroektoderm ve ektodermden köken alan sistemlerde ortaya çıkan çeşitli semptomlarla karakterize otozomal resesif geçişli multisistem bir hastalıktır⁽³⁾. Klinik bulgu ve semptomlar saç, tırnak, kütanöz, dismorfolojik anormallikler ve oküler, ürogenital, iskelet sistemi, kardiyovasküler, immünolojik hastalıklar ve hematolojik problemler gibi çeşitli anormallikleri kapsayabilir.⁽²⁾ TTD'nin klinik özellikleri izole saç defektinden ağır nöroektodermal bulgulara kadar değişebilen şiddette ve önemde olabilir. Bu sistemlerin klinik bulguları yeni bir derlemede ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir.⁽²⁾ Ayrıca bu nadir hastalıkta görülen nörolojik semptomlar Tablo 2'de verilmiştir.

Bizim hastamızda mental retardasyon, ataksi, periferik nöropati, sfinkter disfonksiyonu, dismorfolojik yüz görünümü, kısa boy, iskelet anormallikleri, seyrek saç ve iktiyozun varlığı klinik olarak TTD tanısı ile uyumludur. Hastanın anne ve babasının akraba oluşu otozomal resesif kalıtımı desteklemektedir. Hastanın çok sayıda kardeşinin sebebi bilinmeyen ölümü bu hastalığın ağır nörolojik bulguları, enfeksiyon, kanserden ölümler ve immün yetmezlikle ilişkili olabilir. Hastaya genetik danışma verildi; eşi akrabası olmadığı için taşıyıcı olması beklenmediğinden hasta çocuğu olmayacağı, ancak çocuklarının tümünün mutant gen için taşıyıcı olduğu ve ileride akraba evliliği yapacak olurlarsa eşleri de taşıyıcı olabileceğinden hasta çocukları olabileceği bildirildi.

TTD'nin klinik spektrumu Xeroderma pigmentozum (XP) ve Cockayne sendromuna (CS) oldukça benzer (Tablo 1).

Tablo 1. NER Sendromlarının Klinik Semptomları (3)

Klinik Bulgular	XP	CS	TTD
Fotosensitivite	++	+*	+*
Anormal Pigmentasyon	++	-	-
Cilt kanseri	++	-	-
İlerleyici mental bozulma	-/+	+	+
Nöronal kayıp	-/+	-	-
Nörodismiyelinasyon	-	+	+
Dismorfik yüz	-	+	+
Büyüme geriliği	+/-	+	+
Hipogonadizm	-/+	+	+
Kırılğan saç ve tırnaklar	-	-	+
İktiyoz	-	-	+

*Ayrıca TTD ve CS hastalıkları fotosensitivite ve NER defekti olmaksızın da görülebilir.

Bu hastalıkların patogenezinin aynı oluşu nedeniyle bu benzerlik şaşırtıcı değildir. DNA tamir mekanizması bozukluğu ile karakterize bu hastalıklar NER (Nucleotid Excision Repair) sendromları olarak bilinir. NER sendromlarının başlıca klinik semptomları Tablo 1 de özetlendi. TTD nin klinik bulguları CS ve XP ye göre bazı farklılıklar gösterir. TTD de iktiyoz ve trikoreksis nodoza ilave klinik bulgular olarak görülmektedir.

Tablo 2. TTD'nin nörolojik bulguları⁽²⁾

Mental retardasyon
Otizm
Dismyelinizasyon
Spastisite/paraliziler
Ataksi, Serebellar bozukluk, İntensiyonal tremor
Motor kontrol bozukluğu
Piramidal bulgular
Hipotoni
Periferik nöropati
Hiperrefleksi/derin tendon reflekslerinin yokluğu
Hemiparezi/Tetraparezi
Intrakranial kalsifikasyonlar
Parsiyal korpus kallozum agenezisi,
Gri madde heterotopisi
Nistagmus
Konvülsyonlar
Sensorinöral işitme kaybı
Dizartri
İrritabilite/Letarji
Omurilikte perimedullar fibroz

Aslında, NER defekti tek başına TTD'nin tüm özelliklerini açıklamada yetersizdir. Bu yüzden bazı spesifik genlerde bazal transkripsiyon bozukluğu olduğu da ileri sürülür^(1, 2). Böylece TTD'nin klinik bulgularından NER ve transkripsiyon defektinin birlikte bulunuşu sorumlu olabilir. Ancak bizim olgumuzda olduğu gibi fotosensitivite TTD li olguların %50 sinde bulunmaz.^(1, 2, 4) Nonfotosensitif olgularda NER defekti olmaksızın sadece transkripsiyon defekti olması beklenir.

Klinik olarak fotosensitif TTD ile CS'nun birbirine oldukça benzediğine ilişkin deliller mevcuttur⁽²⁾. Bizim nonfotosensitif olgumuz CS bulgularını tamamen içermektedir, ilave olarak iktiyozu olan olgu bu nedenle TTD tanısını almıştır. Böylece bu olgu fotosensitif olmayan TTD'ninde CS'na klinik olarak benzerliğini ortaya koymuştur.

Benzer şekilde transkripsiyon defekti nedeniyle nöronları çevreleyen myelin kılıfının glial hücrelerce oluşturulması sırasında ortaya çıkan myelinizasyon bozukluğu nörolojik anormallikleri açıklayabilir.⁽¹⁾ Bildirilmiş olan olgularda ki nörolojik bulgu ve semptomlar Tablo 2'de verilmiştir. Her ne kadar olgumuzda beyin MRG myelin kaybına ilişkin

bulgu vermedi ise de olgudaki sensorinöral sağırılık, anormal görsel ve işitsel uyarılmış potansiyeller, sensoriyel ataksi, periferel sinirlerde iletim hızların yavaşlaması ve sfinkter disfonksiyonunun olması progresif myelin kaybı olduğunu destekler bulgulardır.

Her ne kadar saçta sülfür düzeyi tespit edilemediyede; sülfür eksikliği TTD nin bir bulgusu olabilmektedir ancak bizim olgumuzda trikoreksis nodosa ve kırılğan saç olmayışı nedeniyle saçta sülfür eksikliği beklenilmemiştir. Mevcut klinik bulgular TTD tanısı için yeterlidir. Öte yandan, hastamız fertildi ve tırnak anomalisi de yoktu. Bu durum spermatogenez ve tırnak sentezinde sülfür içeren proteinlerin rol oynadığı hipotezini destekler.⁽⁵⁾

Sonuçta, bu olgu fertil, yetişkin ve nonfotosensitif oluşu nedeni ile bu nadir sendrom içinde oldukça nadir özellikleri taşımaktadır. Nonfotosensitif oluşu NER defekti olmadığını, olgudaki patolojilerin transkripsiyon defektinden kaynaklandığını düşündürür. Bunun yanısıra nörolojik bulgularının yavaş progresif seyredişi transkripsiyon defektinin hafif bir formda olduğunu ve kişinin bu nedenle yetişkin döneme ulaşabildiğini ve fertil oluşunu açıklar. Benzer bulgular CS'nda görülmektedir ancak olguda ek olarak iktiyoz bulunması TTD tanısı koydurmaktadır. Tipik fenotipik özellikleri ve nörolojik bulgularıyla hastamıza TTD tanısı konmuştur. Çeşitli nörolojik semptomlarla kendisini ortaya koyabilen TTD, nörolojik bulguları sık rastlanan etyolojik faktörlerle açıklanamayan olguların ayırıcı tanısında gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bergmann E, Egly JM. Trichothiodystrophy, a transcription syndrome. *Trends Genets*-2001;17(5):279-286.
2. Itin PH, Sarasin A, Pittelkow MR. Trichothiodystrophy: Update on the sulfur deficient brittle hair syndromes. *J Am Acad Dermatol* – 2001;44:891-920.
3. Bootsma D, Kraemer KH, Cleaver JE, et al. The metabolic & molecular bases of inherited disease. Nucleotide excision repair syndromes: xeroderma pigmentosum, cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. 8th edition. McGraw-Hill, New York 2001 volume 1, Chapter 28: 667-703.
4. Stefanini M, Lagomarsini P, Arlett CF et al. Xeroderma pigmentosum (complementation group D) mutation is present in patients affected with trichothiodystrophy with photosensitivity. *Hum Genet* 1986; 74(2):107-112.
5. Calvin HI, Bedford JM. Formation of disulphide bonds in the4 nucleus and accessory structures of mammalian spermatozoa during maturation in the epididymis. *J Reprod Fertil* 1971;13(suppl 13): 65-75.