

ÜÇ KARDEŞTE SJÖGREN-LARSSON SENDROMU:

Klinik, Histopatolojik ve Ultrastrüktürel Bir Çalışma*

Dr. Deniz SEÇKİN1, Dr. Şükrü O.ÖZDAMAR2, Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK3, Dr. Tangül ŞAN4, Dr. Cengiz DİLBER3, Dr. İ.Refik KURLAR5, Dr. Ahmet Y.TURANLI1

ÖZET: Sjögren-Larsson sendromu konjenital iktiyozis, mental retardasyon, spastik dipleji veya tetrapleji ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir hastalıktır. Çeşitli göz ve diş bulguları, iskelet sistemi anomalileri ve epilepsi de bu sendromda bulunabilmektedir. Anormal yağ asidi profili, lipid metabolizmasındaki bir bozukluğun bu sendroma yol açtığını düşündürmektedir. Bu çalışmada, ender rastlanması ve bir ailede birden fazla bireyde birden görülmesi nedeniyle Sjögren-Larsson sendromlu 3 kardeş olgu sunulmuş, ayrıca olgular histopatolojik ve ultrastrüktürel olarak da değerlendirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELE: Sjögren-Larsson sendromu, hiperkeratoz, ultrastrüktür

SUMMARY: SJÖGREN-LARSSON SYNDROME IN THREE SIBLINGS: A CLINICAL, HISTOPATHOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL STUDY. Sjögren-Larsson syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterised by congenital ichthyosis, mental retardation, spastic di or tetraplegia. In addition, there may also be epilepsy and skeletal, dental, and retinal changes. An abnormal fatty acid profile suggests that an abnormality of lipid metabolism may cause the disorder. Because this syndrome is a rare one, and we observed the syndrome in 3 siblings in one family, our cases are reported and also examined histopathologically and ultrastructurally.

KEY WORDS: Sjögren-Larsson syndrome, hyperkeratosis, ultrastructure

GİRİŞ

Sjögren-Larsson sendromu (SLS) otozomal resesif geçiş gösteren, konjenital iktiyozis, mental retardasyon, spastik dipleji veya tetrapleji ile karakterize, tabloya korneada yüzeysel punktat epitelyal erozyonlar, fundusta parlayan beyaz noktacıklar (glistening dots), blefarit, konjunktivit, kısa boy, epilepsi, kifoskolyoz, aminoasidüri, simian çizgisi varlığı ve diş anomalilerinin de eşlik edebildiği ender rastlanan bir sendromdur (1-3).

Aileleri tarafından yürüyememe, konuşma güçlüğü, derilerinde kalınlaşma ve soyulma yakınmaları ile kurumumuza başvuran 3 kardeş SLS olgusu; bu sendroma ender rastlan-

ması ve bir ailede 3 çocukta birden görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

OLGULAR

OLGU 1: 11 yaşında, kız hasta. Anne-baba akrabalığı yok. Ağırlık: 23.5 kg (%3 persantilin altında), boy: 127 cm (%3 persantilin altında). Normal doğumdan kısa süre sonra tüm vücutta kızarıklık ve soyulma başlamış. Daha sonra yaygın deri kuruluğu, deride kalınlaşma ve soyulma oluşmuş. Yürüyemiyor, 5 yıldan beri sadece oturabiliyor ve sürünebiliyormuş. Tam olarak konuşamıyor, sadece birkaç kelime söyleyebiliyormuş 8 yaşında sağlıklı bir kız kardeşi var. Bir kız kardeşi 2 yaşında ve bir erkek kardeşi 16 günlükken bilinmeyen nedenlerle ölmüş.

Dermatolojik Muayene: Tüm vücut derisinde yaygın kuruluk, lamellar deskuamasyon, fleksural bölgelerde, boyunda ve gövdenin üst kısmında daha belirgin olmak üzere hiperkeratoz. Palmar hiperlinearite ve bilateral simian çizgisi ve palmar hiperkeratoz mevcut.

Nörolojik Muayene: IQ (Intellectual quality): 20. Yürü-

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji1, Patoloji 2, Pediatri 3 ve Göz Hastalıkları5 Anabilim Dalları, Samsun, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji4 Anabilim Dalı, İstanbul

(*): Bu çalışma 31 Ekim-4 Kasım 1994 tarihleri arasında İzmir'de yapılan XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.



Resim 1. 11 yaşındaki kız kardeşin gövde ve kollarında (a); 5 yaşındaki kız kardeşin de bacaklarında (b), yaygın hiperkeratoz, kserozis vedeskuamasyon izleniyor.

yemiyor, kollarının yardımıyla ayaklarını çekiyor. Sadece bacak hareketleri yok, yerde sürünebiliyor. "Anne, baba, su" gibi basit kelimeler dışında konuşmıyor. İdrar ve gaita incontinansı yok. Kas tonusu artmış. Üst ve alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri belirgin derecede canlı. Klonus bilateral pozitif. Babinski refleksi bilateral negatif. Ayrıca

pes planus ve club foot deformitesi mevcut. Kalkaneus belirgin. Her iki ayakta 2. parmak 3. parmağın üzerine binmiş. Epilepsi öyküsü yok.

Göz Muayenesi: Fundusta parlayan beyaz noktacıklar. Foveada pigment kaybı.

EEG: Normal, Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT): Normal, Serebral manyetik rezonans (NMR): Posterior fossa normalden küçük.

OLGU 2: 5 yaşında, kız hasta. Ağırlık: 13 kg (% 3-10 persantil), boy: 97 cm (%3 persantilin altında). Büyük kız kardeşle benzer dermatolojik ve nörolojik bulgular mevcut. IQ: 25.

Göz Muayenesi: Foveada pigment kaybı.

EEG: Santral bölgelerde aktif epileptiform anormali, BBT: Beyaz cevherde, centrum semiovale düzeyinde dismiyelinizasyon ile uyumlu olabilecek bilateral hipodens alanlar mevcut, Serebral NMR: Parsiyel empty sella; beyaz cevherde periventriküler dismiyelinizasyon.

OLGU 3: 2.5 yaşında, erkek hasta. Ağırlık: 12 kg (%25 persantil), boy: 93 cm (%50-75 persantil). Büyük kız kardeşle benzer dermatolojik ve nörolojik bulgular mevcut. Farklı olarak tutunarak yürüyebiliyor. IQ: Değerlendirilemedi.

Göz Muayenesi: Fundusta diffüz hipopigmentasyon.

EEG: Normal, BBT: Normal, Serebral NMR: Parsiyel empty sella; posterior fossa normalden küçük.

Yapılan idrar incelemelerinde aminoasidüri üç olguda da tesbit edilemedi.

PATOLOJİ

Olguların sırt bölgeleri iktiyoziform derilerinden alınan punch biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesinde; yüzeyde belirgin hiperkeratoz, parakeratoz ve papillamatozis gösteren akantotik çok katlı yassı epitel izlendi.

Granüler hücre tabakasında hafif kalınlaşma ve papiller dermiste artmış sayıda yer yer çevrelerinde lenfoplazmasiter infiltrasyon gözlenen dilate ve hiperemik kapillerler dikkati çekti (resim 3).

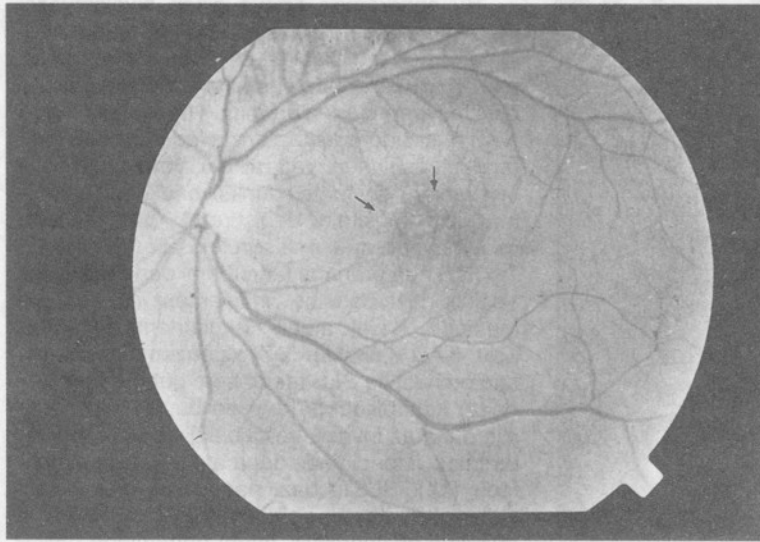
Ultrastrüktürel incelemede granüler hücre tabakasında hücrelerde intrasitoplazmik anormal lamellar inklüzyonlar dikkati çekti. Hücreler içinde periferik sitoplazmanın tonofilamentlerden fakirleştiği izlendi ve disintegre tonofilamentlerin yer yer gruplaştığı görüldü. Mitokondrilerin sayısı artmış olduğu ve nukleuslar çevresinde yerleşme eğilimi gösterdiği izlendi. Granüler tabakadan aşağıya doğru inildiğinde hücrelerde intersellüler desmozomal plate'lerin yer yer kaybolduğu gözlemlendi (Resim 4-6).

Klinik, histopatolojik ve ultrastrüktürel bulgular doğrultusunda olgular SLS olarak değerlendirildi.

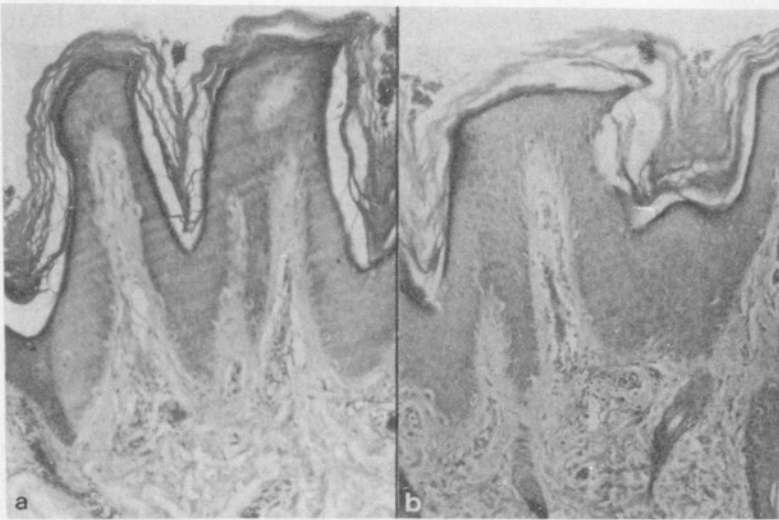
TARTIŞMA

Bu sendromun tanımlanmasından bugüne dek yaklaşık 200 olgu bildirilmiştir. Olguların çoğu İsveç'ten olup, bu ülkenin kuzeyinde insidans 2.7-10.2/100.000 olarak bulunmuştur (4).

Çoğu hastada iktiyozis doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve lameller iktiyozise benzer. Saç ve tırnaklar genellikle tutulmaz (2). sendromda nörolojik bulgu olarak; şiddetli spastisite, alt ekstremitelerde pare-

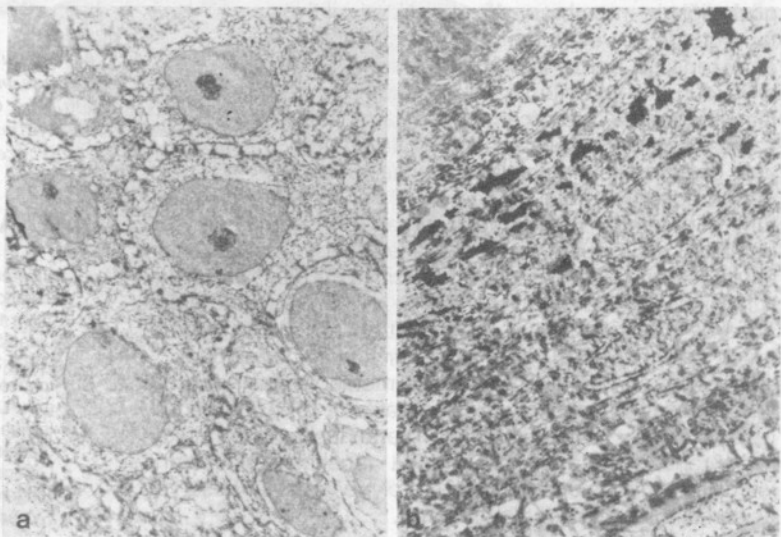


Resim 2. Olgu 1; Foveada belirgin pigment kaybı ve parlayan beyaz noktacıklar (glistening dots).



Resim 3. Epidermiste akantozis, papillomatosis ve hiperkeratozis; subepidermal kapillerlerde dilatasyon ve çevrelerinde mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmektedir. a: Olgu 1; b: Olgu 2; (H&E, x200).

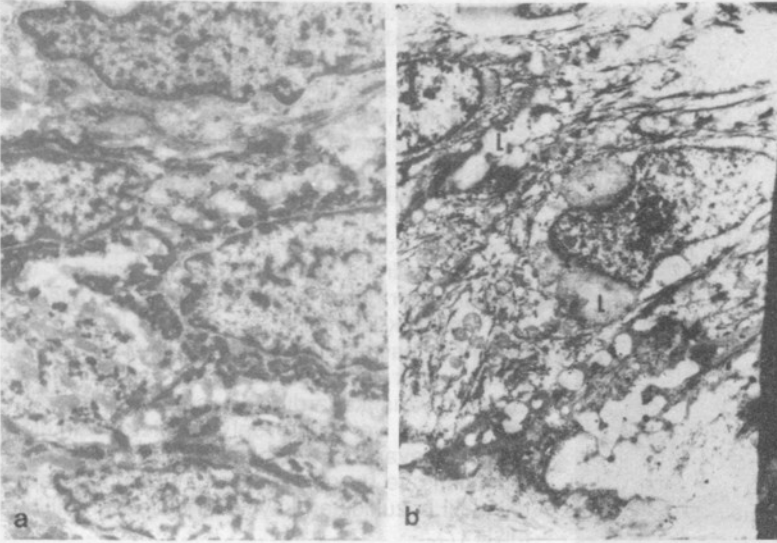
Resim 4. (a) Stratum spinosum keratinositlerinde desmozomal plate'lerin kaybı izleniyor (Olgu 1; x8500), **(b)** Üst granüler tabaka hücrelerinin retiküler karakterde KH materyal ile dolu olduğu, aşağıya doğru inildikçe KH granüllerinin lamellar küçük yığımlar halinde biriktiği görülüyor (Olgu 2; x12500). (Uranyl acetate-lead citrate)



zi, mental retardasyon, kuvvet kaybı ve epilepsi bulunabilmektedir. Nörolojik tutulum 4-30. aylarda kendisini gösterir ve çocukluk çağlarındaki dipleji tetraplejiye ilerleyebilir (1,5). Nörolojik bulgular ve mental retardasyonda puberteden sonra ilerleme olmaz. SLS'lu hastaların bilgisayarlı beyin tomografilerinde özellikle frontal lobda belirgin olmak üzere beyaz cevherde yama tarzında hipodens alanlar saptanmıştır (5). Yapılan otopsilerde; kortikospinal ve vestibulospinal traktuslarda belirgin atrofi, frontal lob atrofisi ve santral motor nöron sisteminde ilerleyici dejeneratif bozukluk izlenmiştir (6). Fiziksel kısıtlılıkları nedeni ile hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlara eğilim vardır ve çoğu hastanın yaşam süresi normalin yarısı kadardır. Olguların 1/3'ünde, retinada foveal ve parafoveal bölgelerde sirküler yapılı parlayan beyaz noktalar (glistening dots) saptanmış ve bu noktaların retinal pigment epitelindeki bozuluktan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (7).

Bizim her üç olgumuzda da lamellar iktiyozis, mental retardasyon ve dipleji mevcuttu. Sadece 11 yaşındaki kardeşte fundusta "glistening dots" saptandı. Diğer iki kardeşte ise fovea'da hipopigmentasyon izlendi. Dermatolojik muayenede iktiyozisin yanısıra tüm olgularda palmar hiperlinearite ve simian çizgisi saptandı. Ayrıca ilginç olarak 2.5 ve 5 yaşındaki kardeşlerde NMR bulgusu olarak parsiyel empty sella varlığı dikkati çekti. Olguların bu yönden incelenmeleri, elde edilen bulguların değerlendirilmesi ve yorumu halen devam etmektedir. Kardeşlerde aminoasidüri saptanmadı.

Işık mikroskopik incelemede; iktiyoziform deride akantozis, papillomatosis ve hiperkeratozis, granüler hücre tabakasında kalınlaşma, üst dermiste yuvarlak hücre infiltrasyonu ve vasküler dilatasyon izlenmektedir. Elektron mikroskopik incelemede ise, hem iktiyoziform hem de normal deride epidermin boynuzsu hücrelerinin sitoplazmalarında anormal lamellar veya membranöz inklüzyonlar izlenmiştir. Ayrıca, iktiyoziform derideki epidermal bazal hücrelerde mitokondri sayısında artış ve golgi cisimciklerinde belirginleşme

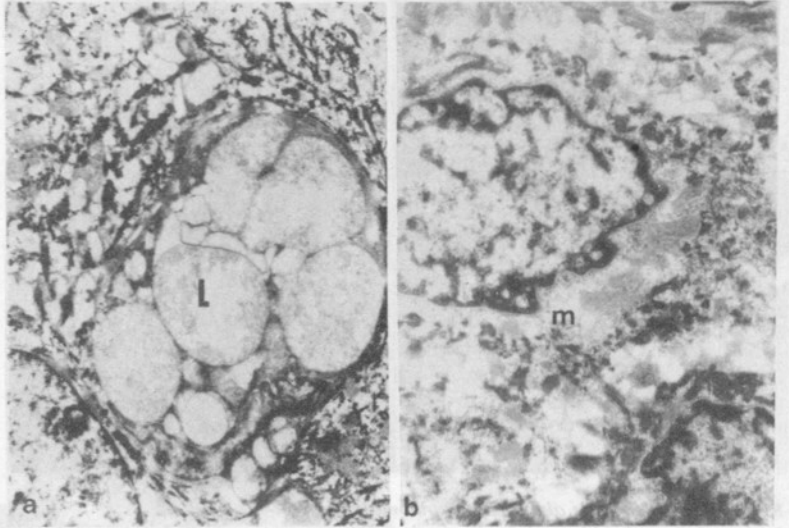


Resim 5. (a) Büyük büyütmede granüler tabaka hücrelerinde lamellar KH granülleri gözleniyor. Tono filamentler azalmıştır (c: Olgu 2;x45.000). **(b)** Dejenere keratinositler arasında intersellüler heterojen lipid damlacıkları (L) görülmüyor (Olgu 2;x8500). (Uranyl acetate-lead citrate)

gözlenmektedir. Bu özellik ile birlikte, keratinizasyonun spinal tabakadan granüler tabakaya yoğunlaşması, palmoplantar keratoderma (PPK) olgularındaki birçok gözleme paraleldir (8). Ancak mevcut çalışmalarda (8,9), keratohyalin (KH) granüllerinin ince yapı morfolojileri esas alındığında, üst granüler tabaka hücrelerinde yoğun olarak gözlediğimiz retiküler görünümlü KH granülleri, daha aşağı tabakalardaki küçük lamellar karakterleri ile, Thost-Unna sendromu veya Mal de Meleda olgularındaki "heterojen/kompozit" KH granüllerine benzerlik göstermektedir. Gözlemlerimiz, Keratoderma Climacterium sınıfına giren olgularda da gözlenen, "heterojen"; veya epidermolitik PPK olgularındaki "yuvrak, globuler/kompozit" KH yapılarına da uyumaktadır. Buna karşın, semptomatik PPK için tanımlanan yoğun ve lamellar KH yapılarına benzerlik göstermektedir. Büyük büyütmelerde gözlediğimiz membran düzensizlikleri, iktiyoform deride Ito ve ark.nın (8), SLS için tanımladığı düzensizlik benzeridir; ancak üzerinde yoğunlukla durulan intrasitoplazmik membranöz veya lamellar yapılar, bizim çalışmamızda tanımlanan yapısal karakterde olmaktan çok içleri heterojen yapı gösteren lipid damlalarını anımsatmıştır. Diğer hereditör PPK olgularında da gözlenen, stratum corneumda üst granüler tabakada tanımlanan lipid damlaları ile; olgularımızda saptanan madde birikimi yapısal özellikleri benzerliği dikkat çekicidir. Bu bulgu, X'e bağlı iktiyozisde steroid sülfataz eksikliği göz önüne alındığında (10,11), kolesterol sülfat gibi substratların stratum corneumda birikimi (12,13) ile uyumludur kanısındayız. SLS olgularındaki abnormalitenin de, lipid metabolizmasındaki defekt ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (8,9). Bu doğrultuda biz de, granüler tabaka keratinositlerinde biriken membranöz yapıların lipid yapıda tabakalar olduklarını, içerdikleri maddelerin de kolesterol ve/veya serbest yağ asitleri olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu sendromda ortaya çıkan biyokimyasal ve metabolik defekt kesin olarak bilinmemektedir. Ancak deri fibroblast kültürlerinde ve periferik kan lökositlerinde yağ alkolünün yağ asidine oksidasyonundan sorumlu yağ alkolü olan NAD + oksidoredüktaz enziminde eksiklik saptanmıştır. Biriken yağ alkolü veya metabolik ürünlerinin, su tutucu fonksiyonu olan epidermal lipid bileşimini değiştirerek, patogeneizde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (9).

SLS'nun prenatal tanısı fetal deri biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi ile konabilmektedir. Ancak amniosit kültürlerinde yağ alkolü: NAD + oksidoredüktaz enzim aktivitesinin saptanması ile SLS tanısı hem daha erken (19. hafta) konabilmekte hem de bu yöntem hasta için daha az invaziv ve gebeliğin erken sonlandırılması istendiğinde daha az travmatik olmaktadır (14). SLS'lu bazı hastalarda orta zincirli yağ asitleri içeren yağdan fakir diyet ile klinik düzelme gözlenmiştir. Infant döneminde başlanan diyetin nörolojik semptomlara etkisi bilinmemektedir (15).



Resim 6*. (a) Büyük büyütmede nükleüsü bir tarafa itilmiş dejenere granüler tabaka hücrelerinde membran ile çevrili veziküler karakterde lipid yığınları (L) (Olgu 3;x45000). **(b)** Granüler tabaka hücrelerinin bir kısmında, nükleuslar(n) çevresinde sayıca artmış mitokondriler(m) ile KH granülleri dikkati çekiyor (Olgu 3;x45000). (Uranyl acetate-lead citrate)

KAYNAKLAR

1. Sjögren T, Larsson T. Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders. Acta Psychiatr Neurol Scand 1957; 32 (Suppl 113): 1-113.
2. Liden S, Jagell S. the Sjögren-Larsson syndrome: review. Int J Dermatol 1984; 23: 247-53.
3. Ionasescu V, Steging L, Mueller S, et al. Amino acid abnormality in Sjögren-Larsson syndrome. Arch Neurol 1973; 28: 197-9.
4. Iselius L, Jagell S. Sjögren-Larsson syndrome in Sweden: distribution of the gene. Clin Genet 1989; 35:272-5.
5. Gomori JM, Leibovici V, Zlotogorski A, et al. Computed tomography in Sjögren-Larsson syndrome. Neuroradiology 1987; 29: 557-9.
6. Sylvester PE. Pathological findings in Sjögren-Larsson syndrome. J

- Ment defic Res 1969; 13: 267-75.
7. Nilsson SEG, Jagell S. Lipofuscin and melanin content of the retinal pigment epithelium in a case of Sjögren-Larsson syndrome. Br J Ophthalmol 1987;71:224-6.
 8. Ito M, Oguro K, Sato Y. Ultrastructural study of the skin in Sjögren-Larsson syndrome. Arch Dermatol Res 1991; 283: 141-8.
 9. Rizzo WB, Dammann AL, Craft DA, et al. Sjögren-Larsson syndrome: inherited defect in the fatty alcohol cycle. J Pediatr 1989; 115:228-34.
 10. Baden HP, mooker PA, Kubilus J, Tarascio A. Sulphatase activity of keratinizing tissues in X-linked ichthosis. Pediatr Res 1980;14:1347-1348.
 11. Shapiro LJ, Weiss R, Buxman MM, Vidgoff J, Dimound RL, Raller JA, Wells RS. Enzymatic basis of typical X. Lancet 1978;2:756-757
 12. Epstein EH, Williams KL, Elias P. Steroid sulphatase: X-linked ichthosis and stratum corneum cell cohesion. Arch Dermatol 1981;117:761-763.
 13. Williams M, Elliot P. Stratum corneum lipids in disorders of keratinisation. Increased cholesterol sulphate content of stratum corneum in recessive X-linked ichthosis. J Clin Invest 1981; 68:1404-1410.
 14. Tabsh K, rizzo WB, Hobbrook K, et al. Sjögren-Larsson syndrome: technique and timing of prenatal diagnosis. Obstet Gynecol 1993; 82: 700-3.
 15. Chaves-Carballo E, Frank LM, Bason WM. Treatment of Sjögren-Larsson syndrome with medium chain triglycerides. Ann Neurol 1981;10:294 A.