

ALSTRÖM SENDROMULU İKİ KARDEŞ OLGU

TWO SIBLINGS WITH ALSTROM SYNDROME

Veysel Nijat BAŞ, Semra ÇETİNKAYA, Sebahat YILMAZ AĞLADIOĞLU,
Havva Nur PELTEK KENDİRCİ, Zehra AYCAN

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın ve Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Pediatrik Endokrinoloji Kliniği

ÖZET

Alström sendromu ALMS1 geninde mutasyon sonucu oluşan çoklu organ tutulumu ile seyreden otozomal resesif bir bozukluktur. Ana fenotipik özellik bebeklik döneminde başlayan ve ilerleyen retinal distrofiye bağlı gelişen körlük, nörosensöriyal işitme kaybı, insülin direnci ve obezitedir. İlişkili endokrinolojik bulgular hiperinsülinemi, erken başlangıçlı tip 2 diyabet ve hipertrigliseridemi. Burada, nistagmus, fotofobi ve obezite şikayetleri ile kliniğimize başvuran, Alström sendromu düşünülen ve hipertrigliseridemi, insülin rezistansı ve karaciğer fibrozisi saptanan iki kardeş olgu sunduk. Obez çocuklarda, eşlik eden ek bulgular varsa, Alström sendromu da akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Alström sendromu, obezite

Yazışma Adresi:

Dr. Veysel Nijat BAŞ,
59.sokak 16/9 Emek, ÇANKAYA /
ANKARA

e-posta:

veyselbas@yahoo.com,

ABSTRACT

Mutations in the ALMS1 gene have been found to be causative for Alstrom syndrome, a rare autosomal recessive disease characterized by multiorgan dysfunction. The predominant features are blindness due to congenital retinal dystrophy beginning in infancy, sensorineural hearing loss, insulin resistance, and obesity. Associated endocrinologic features include hyperinsulinemia, early-onset type 2 diabetes, and hypertriglyceridemia. Hereby, we presented two siblings who admitted to our clinic with the complaint of nystagmus, photophobia, and obesity and considered as Alstrom syndrome. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and hepatic fibrosis have also been detected. Alstrom syndrome should be kept in mind in obese children with additional findings.

Key Words: Alstrom syndrome, obesity

GİRİŞ

Alström sendromu (ALMS1, MIM #203800) ALMS1 geninde oluşan mutasyona bağlı gelişen; nistagmus, fotofobi, ışığa hassasiyet, ilerleyici retinal distrofi ve buna bağlı körlük, çocukluk çağı obezitesi, hafif-orta düzeyde sinirsel tip işitme kaybı, kısa boy, ilerleyici kronik böbrek yetmezliği ile giden nadir monogenik bir hastalıktır. İlk tanımlandığı 1959 yılından bu güne kadar yaklaşık 450 olgu tanımlanmıştır. Tahmini prevalansı < 1/100.000 dir (1,2).

Alström sendromu otozomal resesif kalıtılan ve çoklu organ tutulumu ile seyreden bir sendromdur. Bazı özelliklerin bebeklik döneminde başlaması ve diğerlerinin çocukluk döneminde ortaya çıkması nedeni ile Alström sendromunun tanısını koymak zordur. Buna ilaveten klinik özelliklerde, aileler arasında ve aynı aileden olan olgular arasında önemli farklılıklar gösterebilir. Ana fenotipik özellik bebeklik döneminde retinal distrofi ile başlayan, ergenlik döneminde körlük ile sonuçlanan göz bulguları, nörosensöriyal işitme kaybı, insülin direnci ve obezitedir. Sendromda tipik olarak ikinci ve üçüncü dekadta tip 2 diyabetes mellitus, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, infertilite ve hipotiroidiyi içeren endokrin komplikasyonlar görülebilir (2,3). Çocukluk döneminde hastaların en önde gelen mortalite nedeni dilate kardiyomyopatiye ikincil kalp tutulumu iken daha ileri yaş döneminde hastaların esas ölüm nedeni böbrek yetmezliğidir (4,5).

Çocukluk çağında obez çocuklarda özellikle görme problemleri başta olmak üzere, eşlik eden birden fazla sisteme ait bulgu varlığında olgularda ayırıcı tanıda obezitenin sendromun bir parçası olabileceği düşünülmelidir. Burada gözde kayma, ışığa bakamama ve kilo fazlalığı nedeni ile başvuran, birden fazla sisteme ait bulgu-

Çocukluk çağında obez çocuklarda özellikle görme problemleri başta olmak üzere, eşlik eden birden fazla sisteme ait bulgu varlığında olgularda ayırıcı tanıda obezitenin sendromun bir parçası olabileceği düşünülmelidir. Burada gözde kayma, ışığa bakamama ve kilo fazlalığı nedeni ile başvuran, birden fazla sisteme ait bulgu-

larla Alström sendromu tanısı alan, aynı klinik fenotipe sahip iki kardeş literatür bulguları eşliğinde tartışılmıştır.

OLGULAR

Olgu 1: Dokuz yaşında erkek hasta, kilo alımının giderek artması ve iştahını kontrol edememe yakınması ile başvurdu. Normal spontan vajinal yol ile 3200 gram doğan olgunun, 6 aylıktan itibaren kilo almaya başladığı, 2 yaşından sonra kilo alımının hızlandığı öğrenildi. Öyküsünden 3 aylık iken gözlerini sık kırpma ve hareket ettirme yakınmasının başladığı, görmesinin giderek azaldığı, şu anda sadece büyük objeleri ve ışığı fark edebildiği, anne ve babasını tanıyamadığı, göz doktoru tarafından doğuştan görme sorunu olduğunun söylendiği ve bu açıdan bir tedavi almadığı öğrenildi. Anne-baba arasında üçüncü derece akrabalık bulunan olgunun benzer yakınmaları olan bir kız kardeşinin bulunduğu bildirildi. Ailede kilo fazlalığı ve kronik hastalığı olan birey yoktu. Fizik incelemesinde genel durumu iyi, bilinci açık, ışığa bakmakta zorlanıyor, gözlerini sık kırıyordu. Boy 130 cm (10–25 persentil), vücut ağırlığı 47.5 kg (>97 persentil), vücut kitle indeksi 28 kg/m² (+3 SDS), nabız 92/dk,

kan basıncı 110/70 mm/Hg idi. Horizontal nistagmusu, gövdesel obezitesi, ense ve boyun bölgesinde akantozis nigrikansı mevcuttu, pubertesi Tanner Evre 1 olarak değerlendirildi (Resim 1–2). Göz muayenesinde nistagmus ve fotofobi saptandı. Olgunun mental durum incelemesi normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde açlık kan şekeri (77 mg/dl), eş zamanlı insülin 34.7mU/ml, HOMA-IR indeksi 6.6 (>3.3), kolesterol (234 mg/dl), trigliserid (362 mg/dl), AST (166 U/L) ve ALT (79 U/L) bulundu. Oral şeker yüklemesi testinde kan şekeri değerlerinin normal olmasına rağmen insülin toplam değerlerinin 300'ün üstünde olması nedeniyle öglisemik hipersülinizm olarak değerlendirildi. Ultrasonografi incelemesinde karaciğerde grade 2 yağlanma tespit edildi, renal patoloji görülmedi. İnsülin direnci açısından metformin başlanması planlanan olgu, karaciğer yağlanması ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olması ve Alström sendromunda hepatik fibrozis olabileceği için, tedavi öncesi gastroenteroloji bölümüne danışıldı. Karaciğer biyopsisi yaygın makrovakuler yağlanma, hafif portal ve intralobuler fibrozis olarak değerlendirildi. Kardiyolojik değerlendirmesinde, hafif mitral yetmezlik dışında patoloji saptanmadı. Olgunun olası iştih kaybı aç-



Resim 1. Olgu 1'in genel görünümü



Resim 2. Olgu 1'in boynundaki tipik akantozis nigrikans görünümü



Resim 3. Olgu 2'nin genel görünümü
Fotoğraflar için aileden yaygın onayı alındı.

sından odyolojik incelemesi normal olarak değerlendirildi. Beslenme planı ve egzersiz önerileri ile takibe alındı.

Olgu 2: Beş yaşında kız hasta (olgu 1'in kardeşi) doğduğundan beri kardeşine benzer bir şekilde gözlerini sık kırıpma ve hareket ettirme yakınması ile başvurdu. Normal spontan vajinal yol ile 3400 gram doğan olgunun, 2 yaşından sonra hızla kilo aldığı ve göz bulgularının ilerlediği öğrenildi. Fizik incelemesinde genel durumu iyi, bilinci açık, ışığa bakmakta zorlanıyor, gözlerini sık kırıpıyordu. Boy 105cm (3 persentil), vücut ağırlığı 26.3 kg (> 97. persentil), vücut kitle indeksi 23.8 kg/m² (+3.67 SDS), nabız 74/dk, kan basıncı 100/70 mm/Hg, horizontal nistagmus, gövdesel obezite, ense ve boyun bölgesinde akantozis nigrikans mevcuttu (Resim 3). Pubertesi Tanner Evre 1 olarak değerlendirildi. Göz muayenesi nistagmus ve fotofobi ile uyumluydu. Olgunun mental durum incelemesi normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde açlık kan şekeri 74 mg/dl, eş

zamanlı insülin 42.1 mU/ml (HOMA-IR indeksi 7.6), kolesterol (195mg/dl), trigliserid (142 mg/dl), AST (64 U/L) ve ALT(65 U/L) olarak elde edildi. Oral şeker yüklemesi testinde kan şekeri değerlerinin normal olmasına rağmen insülin toplam değerlerinin 300'un üstünde olması nedeniyle öglisemik hiperinsülinizm olarak değerlendirildi. Ultrasonografi incelemesinde karaciğerde grade 2 yağlanma tespit edildi. Çocuk gastroenteroloji bölümüne karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, grade 2 yağlanma, Alström sendromu açısından danışılan hastaya yapılan karaciğer biyopsisi yaygın granüler dejenerasyon, fokal yağlanma ve hafif intralobüler fibrozis olarak değerlendirildi. Olgunun kardiyolojik değerlendirmesi ve olası işitme kaybı açısından odyolojik incelemesi normal olarak bulundu.

TARTIŞMA

Alström sendromu ALMS1 geninde mutasyon sonucu oluşan çoklu organ tutulumu ile seyreden otozomal resesif bir bozukluktur. Ana fenotipik özellik bebeklik döneminde başlayan ve ilerleyen retinal distrofiye bağlı gelişen körlük, nörosensöriyal işitme kaybı, insülin direnci ve obezitedir. Sendromda tipik olarak ikinci ve üçüncü dekadta tip 2 diyabetes mellitus, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, infertilite ve hipotiroidiyi içeren endokrin komplikasyonlar görülebilir (2,3). Olgularda normal zeka, bazen motor gelişim basamaklarında gerilik, normal el ayak yapısı, kısa boy, ilerleyici kronik böbrek yemeziği, çocukluktan erişkinliğe kadar herhangi bir dönemde dilate kardiyomyopatiye sekonder konjestif kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, karaciğer enzimlerinde artma, idrarda artmış protein atılımı, yüksek kolesterol ve trigliserid düzeyi, hipotiroidi, erken ateroskleroz, erkekte hipogonadizm, sık kulak enfeksiyonu, sık üriner enfeksiyon ve diğer ürolojik problemler, astım veya kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), öğrenme güçlüğü, skolyoz veya kifoz da eşlik edebilmektedir.

Alström sendromunun ayırıcı tanısında Bardet- Biedl, Us-her sendromu ve Refsum hastalığı gibi obezitenin eşlik ettiği sendromlar bulunmaktadır. Bu sendrom-

lardan normal zeka, ekstremite anomalilerinin olmaması ve spastik paraparezinin eşlik etmemesi ile ayrılmaktadır. İki olgumuzda polidaktili olmaması, retinitis pigmentosa yokluğu ile Bardet-Biedl sendromundan klinik olarak ayrılmaktadır (2). Refsum hastalığında işitme ve görme kaybına bulgularına karaciğer tutulumu eşlik etmektedir.

Hastaların birçoğunda bir yaşından önce nistagmus ve fotofobi gelişirken, % 90 hastada 16 yaşından önce körlük ortaya çıkar. Hastalarımız prepubertal dönemdediler ve henüz körlük oluşmamıştı (2). Olgularımızda da tipik olarak bir yaşından önce başlayan nistagmus ve fotofobi mevcuttu. Yine olguların birçoğunda görülen yuvarlak yüz yapısı ve derin yerleşimli gözler olgularımızda da vardı (2). Obezite çocukluk çağı olgularının % 95'nde görülürken, erişkin dönemde bu olgular normale yakın vücut kitle indeksine sahip olmaktadır (5). İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi çok erken yaşta başlar, % 80 olguda tip 2 diyabet 16 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Ek endokrin bozukluklar arasında sık görülen bir diğer durum da % 50 oranında görülen hipertrigliceridemi (2,5). İki olgumuzda da obezite, akantozis nigrikans ile birlikte olan hiperinsülinizm ve insülin rezistansı vardı. Bununla birlikte henüz glukoz intoleransı yoktu. Ayrıca olgu 1'in trigliserid düzeyi belirgin yüksek iken olgu 2'nin trigliserid düzeyi hafif yüksekti. Hipotiroidi ise iki olgumuzda da saptanmadı.

Alström sendromunda ilk olarak 1991 yılında tanımlanan karaciğer tutulumu karaciğer enzimlerinin yüksekliğinden, hepatosteatoza hatta portal hipertansiyon ile birlikte siroza kadar ilerleyen bir dağılım göstermektedir (2,6). Bu yönden değerlendirilen olgularımızın karaciğer enzimleri yüksek, ultrasonografik incelemelerinde hepatosteatoz ve yapılan karaciğer biyopsilerinde steatoz ve fibrozis bulundu.

Alström sendromunda ilk 2 dekadta olguların % 27'si kardiyak nedenler ile kaybedilmekte ve genellikle kalp yetmezliği bulguları sendroma eşlik etmektedir. Çocukluk döneminde hastaların en önde gelen mortalite nedeni dilate kardiyomyopatiye bağlı kalp yetmezliği olduğundan yapılan ekokardiyografik değerlendirmesinde ilk olgumuzda hafif mitral yetmezlik bulundu, ikinci olgumu-

zunki ise normaldi. Kardiyak bulguları olmayan hastalarda bile uzun dönemde dilate kardiyomyopati gelişmektedir. Bu nedenle Alström sendromlu olguların belirli aralıklarla bu yönden değerlendirilmesi önerilmektedir (4). Olguların %48'de ürolojik bulgular, %33'ünde pulmoner semptomlar, %20 olguda ise nörolojik problemler tanımlanmış olup olgularımızda bu bulgular yoktu (7).

Sonuç olarak, Alström sendromu birçok organı etkileyen, fenotipin çeşitli olgularda, hatta aynı aile içindeki olgularda bile farklılık göstermesi sebebiyle tanısı zor olan, yaş ile birlikte özellikle göz bulgularında ilerleme olup körlükle sonlanan, kalp ve karaciğer bulgularının dikkatle izlenmesi gereken bir sendromdur. Obez çocuk olgularda eşlik eden sistemik bulguların varlığında, Alström sendromunun da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Alstrom CH, Hallgren B, Nilsson LB, Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence –Moon–Bardet –Biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl 1959; 129:1-35.
- 2- Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström Syndrome. Eur J Hum Genet 2007;15(12):1193-202.
- 3- Joy T, Cao H, Black G, Malik R, Charlton-Menys V, Hegele RA, et al. Alstrom syndrome (OMIM 203800): a case report and literature review. Orphanet J Rare Dis 2007;2:49.
- 4- Minton JA, Owen KR, Ricketts CJ, Crabtree N, Shaikh G, Ehtisham S, et al. Syndromic obesity and diabetes: changes in body composition with age and mutation analysis of ALMS1 in 12 United Kingdom kindreds with Alstrom syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(8):3110-6.
- 5- Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisey RB, et al. New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. Arch Intern Med 2005;165(6):675-83.
- 6- Connolly MB, Jan JE, Couch RM, Wong LT, Dimmick JE, Rigg JM. Hepatic dysfunction in Alström disease. Am J Med Genet 1991;40(4):421-4.
- 7- Russell-Eggitt IM, Clayton PT, Coffey R, Kriss A, Taylor DS, Taylor JF. Alström syndrome. Report of 22 cases and literature review. Ophthalmology 1998;105(7):1274-80.