



Doğuştan hidrosefalinin nadir bir nedeni olarak tip-1 plazminojen eksikliği

Congenital hydrocephalus as a rare cause of severe type 1 plasminogene deficiency

Ali Annagür, Hüseyin Altunhan*, Orhan Özbek**, Banu Turgut Öztürk***, Rahmi Örs****

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

**Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye*

***Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye*

****Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye*

*****Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye*

Özet

Ciddi tip 1 plazminojen eksikliği otozomal çekinik geçen ve başta göz olmak üzere müköz membranlarda kronik enflamasyona neden olan nadir bir hastalıktır. En sık görülen klinik tablosu linyöz konjonktivitdir. Bu hastalarda nadiren doğuştan tıkayıcı hidrosefali de görülebilir. Biz burada doğum öncesi hidrosefali tanısı konan ve doğumdan sonra ciddi plazminojen eksikliği olduğu gösterilen yenidoğan bir bebeği sunduk. Ailenin ilk çocuğunda ve iki teyzesinde de aynı hastalığın bulunduğunu saptayıp tartıştık. Tıkayıcı hidrosefali olgularında ve özellikle linyöz konjonktivit tanısı konan veya aile öyküsünde linyöz konjonktivit olduğu bilinen bebeklerde plazminojen eksikliğini de olabileceği akılda bulundurulmalıdır. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 248-50*)

Anahtar sözcükler: Doğuştan hidrosefali, linyöz konjonktivit, tip 1 plazminojen eksikliği

Summary

Severe type I plasminogen deficiency is a rarely seen autosomal recessive disease that causes chronic inflammation in mucous membranes, primarily eye membranes. The most commonly encountered clinical manifestation is ligneous conjunctivitis. In these patients, congenital occlusive hydrocephaly may rarely be observed. In this report, we presented a newborn who had hydrocephaly in the prenatal period and presence of severe plasminogen deficiency was detected after birth. We found that the same disease was present in two children of the family and in the aunt of the newborn and discussed this situation. It should be kept in mind that plasminogen deficiency may also be present in cases with occlusive hydrocephaly and especially in newborns with the diagnosis of ligneous conjunctivitis and with familial history of ligneous conjunctivitis.

(*Turk Arch Ped 2013; 48: 248-50*)

Key words: Congenital hydrocephaly, ligneous conjunctivitis, type I plasminogen deficiency

Giriş

Tip 1 plazminojen eksikliği (PLG) otozomal çekinik geçiş gösteren nadir, kalıtsal bir hastalıktır. Ciddi PLG eksikliği başta göz olmak üzere müköz membranlarda kronik enflamasyona neden olur (1-7). Bu hastalığın en sık görülen klinik tablosu linyöz konjonktivitdir (odunsu

konjonktivit). Linyöz konjonktivit kronik psödomembranöz konjonktivitinin nadir ve sıra dışı bir şeklidir. Genellikle erken bebeklik döneminde başlar (1,2,5-7). Ciddi PLG eksikliğinde vücudun diğer müköz membranlarında da psödomembranöz lezyonlar oluşabilir. Ağız, orta kulak, nazofarenks, trakeal yol, kadın genital yolları ve duodenum konjonktiva ile birlikte tutulan başlıca müköz

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ali Annagür, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

E-posta: aliannagur@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 31.05.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.03.2012

17.Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO-17), 27-30 Nisan 2009, İzmir'de poster olarak sunulmuştur.

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

membranlardır (1,4,6, 8). Ciddi PLG eksikliği olan olguların bir kısmında doğuştan tıkaçıcı hidrosefali görülebilir (1-3,5,6). Hastalığın patojenezinde; küçük travma veya enfeksiyonlardan sonra yara iyileşmesi esnasında hücre dışı fibrin artıklarının temizlenmesinde bozulmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir (1-3,7).

Biz burada; doğum öncesi hidrosefali tanısı konan ve doğduktan sonra ciddi PLG eksikliği olduğu saptanan yenidoğan bir bebeği sunduk. Ayrıca ailenin ilk çocuğunda ve iki teyzesinde de aynı hastalığın bulunduğunu saptayıp literatür eşliğinde tartıştık.

Olgu

Otuz dört yaşındaki sağlıklı anneden sezaryenle 38 haftalık, 3 600 g ağırlığında ve ailenin üçüncü çocuğu olarak doğan erkek bebeğin doğum öncesi ultrasonografisinde hidrosefali saptandığı öğrenildi. Ebeveyn hala-dayı çocuğu idi. Ailenin ilk çocuklarına da hidrosefali nedeniyle ventrikülo-peritoneal şant takıldığı ve beş yaşına gelinceye kadar tıkanma nedeniyle iki kez değiştirildiği öğrenildi. Ayrıca ailenin ilk çocuğu ve iki teyzesinin linyöz konjonktivit nedeniyle izlendiği bildirildi. Baba sağlıklıydı. Hastamızın fizik muayenesinde genel durumu ve aktivitesi iyiydi. Baş çevresi: 34 cm (N: 31,3-35,2), boy: 46 cm (N: 44,5-51,6) idi. Kafa yapısında kemiklerin birleşme yerlerinin normalden daha geniş olması dışında başka bir anomali yoktu. Göz muayenesinde hafif mikroftalmi dışında bir bulgu ve bilhassa konjonktivit hali yoktu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastanın düzenli biyokimyasal analizleri, hemogram, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri normaldi. Toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks (TORCH) serolojisi normaldi. Lomber ponksiyonda hafif protein artışı dışında (96 mg/dL) diğer bulguları normaldi. Beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde Dandy-Walker

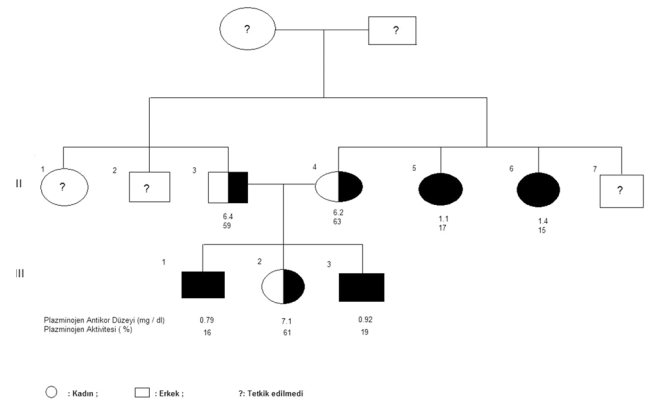


Resim 1. Beyin MR görüntülemesinde Dandy-Walker malformasyonu tarzında hidrosefali.

malformasyonu tarzında hidrosefali vardı (Resim 1). Ailenin ilk çocuğunda ve iki teyzesinde linyöz konjonktivit olduğu ve bakılan plazminojen düzeylerinin düşük olduğu bilindiği için bu bebekten de plazminojen aktivitesi gönderildi. Bebeğin plazminojen antijen düzeyi (0,92dL; ref: 6-25 mg/dL) ve plazminojen aktivitesi (%19; ref: %55-145) düşük geldi ve bebeğe ciddi PLG eksikliği tanısı kondu. Bebeğin anne, baba ve sağlıklı kardeşlerinden gönderilen tetkiklerden bunların taşıyıcı olduğu anlaşıldı. Bebeğin aile ağacı, plazminojen antijen düzeyi ve plazminojen aktivitesi Şekil 1'de gösterilmiştir. Bunun üzerine bebek yakın izleme alındı ve 40 günlük olunca ventrikülo-peritoneal şant takıldı. Cerrahi sonrası dönemde sorun gelişmeyen hasta taburcu edildi. Bu bebekte de üç aylık olunca linyöz konjonktivit geliştiği gözlemlendi.

Tartışma

Plazminojen eksikliği iki gruba ayrılır: 1) Hipoplazminojenemi veya gerçek tip 1 plazminojen eksikliği ve 2) Displazminojenemi veya tip 2 plazminojen eksikliği. Displazminojenemi özgül klinik bir tabloya yol açmaz. Ciddi PLG eksikliği ise vücutta yara iyileşmesi esnasında hücre dışı fibrinin temizlenmesinin bozulması ile belirgin bir hastalıktır (1, 3, 4, 6). Bunun neticesinde etkilenen müköz membranlarda (göz, orta kulak, farenks, üst solunum yolu, kadın genital organları gibi) psödomembranöz (linyöz) lezyonlar oluşur. Bunların içerisinde en sık görüleni linyöz konjonktivit (1-10). Linyöz konjonktivit kronik idiyopatik membranöz konjonktivit nadir ve sıra dışı bir şeklidir. Konjonktivada kronik bir yırtılma ile başlar. Konjoktiva kızarıyor ve sonrasında psödomembranlar oluşur. Neticede normal mukozanın yerini kalın beyaz, sarı-beyaz veya kırmızı renkte ve odunsu özelliğinde bir yapı alır. Bebek ve çocuklar en sık etkilenen grubu oluşturur. Linyöz konjonktivit çoğunlukla bölgesel yaralanmalar, bölgesel ve sistemik enfeksiyonlar veya göze yapılan cerrahi girişimler tarafından başlatılır (1,3,4,6). Plazminojen eksikliği esas olarak gözleri etkilese de, az veya çok vücuttaki diğer müköz membranları da etkileyen çok sistemli bir hastalıktır. İlk klinik bulguların başlama yaşı ortalama 9,54 aydır (3 gün-61 yaş). Kadın/



Şekil 1. Tip 1 plazminojen eksikliği olan ailenin soy ağacı.

erkek oranı 1,43/1'dir (1,4). Etkilenen hastalarda en sık linyöz konjonktivit (%81), bunu takiben linyöz jinvivit (%30) görülür ve tüm dişlerin kaybıyla sonuçlanabilir (1,3,4 6). Üst ve alt solunum yolları (%20), orta kulak (%15), dişi genital yolları (%9), böbrekler (%4), sindirim sistemi (%2,7) ve deri (%1) tutulan diğer sistemler arasında sayılabilir. Ayrıca doğuştan tıkaçıcı hidrosefali hastaların en az %12'sinde görülür (1-7,10). Doğuştan tıkaçıcı hidrosefali gelişen olguların yaklaşık yarısında Dandy-Walker malformasyonu (serebellar vermis hipoplazisi ve dördüncü ventrikülde kistik genişleme) saptanır (1,4). Plazminojen eksikliğinde tıkaçıcı hidrosefali oluşumunun patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, beyin ventriküller sisteminde fibrin depolanmasının "aqueduct" bölgesinde sıvının dolaşımını bozmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (6). Literatürde doğuştan tıkaçıcı hidrosefali görülen PLG eksikliği hasta sayısı 20 civarındadır (6). Bu hastalara uygulanan ventrikülo-peritoneal veya ventrikülo-atriyal şantların önemli komplikasyonlarından biri sık tıkanması ve tekrar şant takılması gereksinimidir (1,5,7).

Bizim olgumuza hidrosefali tanısı doğum öncesi dönemde konulmuştu. Ailenin ilk çocuğunun da doğuştan hidrosefali tanısı aldığı ve ancak linyöz konjonktivit gelişikten sonra PLG eksikliği tanısı konulduğu biliniyordu. Bu çocuğa takılan ventrikülo-peritoneal şant beş yaşına kadar iki kez tıkanmıştı. Ayrıca iki teyzenin de linyöz konjonktivit nedeniyle izlendiği bilindiği için bizim olgumuzdan plazminojen enzim düzeyi ve antikor düzeyi gönderilerek tanı kesinleştirildi. Olgumuzun izleminde de üç ay sonra linyöz konjonktivit gelişti.

Plazminojen eksikliği ister homozigot hastalar, isterse heterozigot akrabalarında olsun ve plazminojen seviyesi çok düşük hatta ölçülemeyecek düzeylerde bile olsa venöz tromboz riskini arttırmamaktadır (1,4-6). Bunun tam sebebi bilinmemesine rağmen; bu hastalarda damar içi plazmin aracılığıyla oluşması beklenen fibrinoliz yolunun bozuk olduğu ancak bunun diğer serin proteazlar veya monositoid hücreler aracılığıyla artmış fibrin/fibrinojen klirens mekanizması sayesinde karşılandığına inanılmaktadır (4, 6). Bu nedenle ciddi PLG eksikliği esas olarak damar içi değil damar dışı fibrinolizi bozar. Bizim olgumuzun gerek kendisinde gerekse hasta veya taşıyıcı yakınlarının hiç birinde tromboz öyküsü yoktu.

Plazminojen eksikliği otozomal çekinik geçiş gösterir ve nadir görülen bir hastalıktır. Homozigot veya birleşik heterozigot olgu sıklığının 1/1 milyon'dan daha az olduğu tahmin edilmektedir. Heterozigot kişilerin sıklığının coğrafi bölgeler arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir. Örneğin Japonya'da %0,42, Kuzey Almanya'da %0,13'dür (1,6). Türkler arasında tam sıklığı bilinmemesine rağmen ciddi PLG eksikliği oranının oldukça yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Bunun bir sebebi de ülkemizde akraba evliliğinin yüksek oranda olmasıdır. Zaten literatürde yayınlanan (ister Türkiye'den ister Avrupa'dan) olguların önemli bir kısmının Türk olduğu gözlenmektedir (1-9). Bizim

olgumuzda da ebeveynin birinci derece akraba olduğu, ailenin birinci çocuğu ve iki teyzenin hasta olduğu, ayrıca anne ve babanın taşıyıcı olduğu gösterildi. Bunlardan hareketle Türkiye'deki sıklığı tam bilinmese de oldukça yüksek oranda olduğu söylenebilir.

Sonuç

Ciddi PLG eksikliği hidrosefalinin nadir bir sebebi olmasına rağmen, özellikle tıkaçıcı hidrosefali olgularında düşünülmesi gereken bir hastalıktır. Bu nedenle ailede hidrosefali veya linyöz konjonktivit öyküsü varsa PLG eksikliğinden şüphelenilmelidir. Kaldı ki; linyöz konjonktivitli hastalarda hidrosefali belirgin klinik bulgular vermeden tanınmayabilir. Hatta hidrosefali PLG eksikliğinin ilk bulgusu olabilir ve linyöz konjonktivit daha sonra ortaya çıkabilir. Plazminojen eksikliğinin Türklerde daha sık görüldüğü bilinmelidir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi için PLG eksikliği olan tüm bebeklerin hidrosefali açısından taranması ve tıkaçıcı hidrosefalide PLG eksikliğinin de aranması gerekir. Ayrıca bu hidrosefalinin tedavisinde uygulanan ventrikülo-peritoneal şantların sık sık tıkanabileceği bilinmelidir.

Kaynaklar

- Schuster V, Hügle B, Tefs K. Plasminogen deficiency. J Thromb Haemost 2007; 5: 2315-22.
- Schuster V, Seidenspinner S, Müller C, Rempen A. Prenatal diagnosis in a family with severe type I plasminogen deficiency, ligneous conjunctivitis and congenital hydrocephalus. Prenat Diagn 1999; 19(5): 483-7.
- Schott D, Dempfle CE, Beck P, et al. Therapy with a purified plasminogen concentrate in an infant with ligneous conjunctivitis and homozygous plasminogen deficiency. N Engl J Med 1998; 339(23): 1679-86.
- Tefs K, Gueorguieva M, Klammt J, et al. Molecular and clinical spectrum of type I plasminogen deficiency: A series of 50 patients. Blood 2006; 108(9): 3021-6.
- Aslan AT, Özcelik U, Dogru D, et al. Congenital hydrocephalus as a rare association with ligneous conjunctivitis and type I plasminogen deficiency. Neuropediatrics 2005; 36(2): 108-11.
- Ciftçi E, Ince E, Akar N, Dogru U, Tefs K, Schuster V. Ligneous conjunctivitis, hydrocephalus, hydrocele, and pulmonary involvement in a child with homozygous type I plasminogen deficiency. Eur J Pediatr 2003; 162(7-8): 462-5.
- Schuster V, Mingers AM, Seidenspinner S, Nüssgens Z, Pukrop T, Kreth HW. Homozygous mutations in the plasminogen gene of two unrelated girls with ligneous conjunctivitis. Blood 1997; 90(3): 958-66.
- Lotan TL, Tefs K, Schuster V, et al. Inherited plasminogen deficiency presenting as ligneous vaginitis: a case report with molecular correlation and review of the literature. Hum Pathol 2007; 38(10): 1569-75.
- Kraft J, Lieb W, Zeitler P, Schuster V. Ligneous conjunctivitis in a girl with severe type I plasminogen deficiency. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000; 238(9): 797-800.
- Suzuki T, Ikewaki J, Iwata H, Ohashi Y, Ichinose A. The first two Japanese cases of severe type I congenital plasminogen deficiency with ligneous conjunctivitis: successful treatment with direct thrombin inhibitor and fresh plasma. Am J Hematol 2009; 84(6): 363-5.