

OLGU SUNUMU

Case Report

Yazışma adresi

Correspondence address

Suzan İCİL

T.C. Sağlık Bakanlığı,
Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Çocuk Metabolizma Kliniği,
Ankara, Türkiye

suzanicil@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 28 Mart 2024

Kabul Tarihi / Accepted : 17 Eylül 2024

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

İcil S., Sayar E., Sezer A., Kılıç M.
Sjögren-Larsson Sendromu:
Olgu Sunumu

Akd Tıp D 2025;11(3): 506-509

✉ Suzan İCİL

T.C. Sağlık Bakanlığı,
Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Çocuk Metabolizma Kliniği,
Ankara, Türkiye

✉ Esra SAYAR

T.C. Sağlık Bakanlığı,
Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Çocuk Metabolizma Kliniği,
Ankara, Türkiye

✉ Abdullah SEZER

T.C. Sağlık Bakanlığı,
Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Tıbbi Genetik Kliniği,
Ankara, Türkiye

✉ Mustafa KILIÇ

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Çocuk Metabolizma Kliniği,
Ankara, Türkiye

Sjögren-Larsson Sendromu: Olgu Sunumu

Sjögren-Larsson Syndrome: Case Report

ÖZ

Sjögren-Larsson sendromu (SLS) yağ aldehitinin yağ asidine oksidasyonunu katalize eden yağ aldehit dehidrogenaz enzimini (FALDH) kodlayan *ALDH3A2* gen mutasyonu sonucu gelişir. Spastisite, konjenital iktiyozis ve zihinsel engellilik triadıyla seyreden otozomal resesif geçişli nadir bir nörokütanöz hastalıktır. Kliniğimize bir yaşında iktiyozis ve nöbet nedeniyle başvuran kız hastada gelişme geriliği ve spastik dipleji bulguları da saptandı. Temel metabolik taramaları, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve elektroensefalografi (EEG) normal olarak değerlendirildi. Genetik incelemesi sonucu tüm ekzom dizileme tekniği (WES) ile *ALDH3A2* geninde homozigot patojenik varyant saptanan hastaya Sjögren-Larsson sendromu tanısı konuldu. Bu olgu, nadir görülen Sjögren-Larsson sendromunun, iktiyozis, gelişim geriliği ve spastisitenin ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla takdim edilmiştir.

Anahtar Kelimeler

Sjögren-Larsson sendromu, İktiyozis, Spastisite, Zihinsel gerilik, *ALDH3A2* gen, FALDH

ABSTRACT

Sjögren-Larsson syndrome (SLS) is caused by a mutation in the *ALDH3A2* gene encoding the fatty aldehyde dehydrogenase (FALDH) enzyme, that catalyzes the oxidation of fatty aldehydes into fatty acids. It is a rare autosomal recessive neurocutaneous disorder characterized by the triad of spasticity, congenital ichthyosis and intellectual disability. A one-year-old girl was admitted to our clinic with ichthyosis and seizures. Developmental delay and spastic diplegia were also found in the evaluation. Basic metabolic tests, brain magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalography (EEG) were normal. The patient was diagnosed with Sjögren-Larsson syndrome with homozygous pathogenic variant in *ALDH3A2* gene by Whole Exome Sequencing (WES). This case is presented to emphasize that the rare Sjögren-Larsson syndrome should be considered in the differential diagnosis of ichthyosis, developmental delay and spasticity.

Key Words

Sjögren-Larsson syndrome, Ichthyosis, Spasticity, Intellectual disability, *ALDH3A2* gene, FALDH

GİRİŞ

Sjögren-Larsson sendromu (SLS) (OMIM#270200) yağ aldehytleri ve yağ alkollerinin vücut sıvılarında ve dokularında birikiminden kaynaklanan, daha çok cildi ve beyni etkileyerek spastisite (tetrapleji veya dipleji), konjenital iktiyozis ve zihinsel gerilik triadıyla seyreden otozomal resesif geçişli nadir bir nörokütanöz hastalıktır (1). Ek klinik belirtiler arasında boy kısalığı, gözlerde makula dejenerasyonu, üst göz kapağı iktiyozu, fotofobi, kifoskolyoz, nöbetler, gecikmiş konuşma ve erken doğum yer alır (2, 3). SLS görülme sıklığı 100.000'de 0,4 olup, günümüze kadar dünya çapında 200' den fazla vaka bildirilmiştir (4).

Sjögren-Larsson sendromun'da sorumlu genetik mutasyon *ALDH3A2* gen mutasyonudur (OMIM #609523) (5). Bu gen yağ aldehytinin yağ asidine oksidasyonunu katalize eden hücre zarına bağlı yağ aldehyt dehidrogenaz enzimini (FALDH) kodlar (6). FALDH aktivitesindeki eksiklik, cilt ve beyin zarlarında anormal lipid birikimine yol açar. Deride epidermal su bariyerinin bozulmasına ve transepidermal su kaybına yol açarken, beyinde miyelin membranlarının yapısını ve/veya fonksiyonunu değiştirebilir (1). SLS tanısı, 17p11.2 lokusu üzerindeki *ALDH3A2* geninin dizi analizi ile ve/veya kültüre edilmiş cilt fibroblastlarında FALDH aktivitesinin eksikliği ile doğrulanır (7).

Bu çalışmada, bebeklik döneminde bulgu veren, klinik özellikleri ve moleküler genetik analizi ile tanı alan Türk bir SLS hastası sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi dört yaşındaki sağlıklı annenin ikinci gebeliğinden sezaryenle 36+5 haftalık, 2640 gr ağırlığında doğan bir yaşında kız hasta. Prenatal öyküde annenin ilk gebeliğinin sekiz haftalıkken intrauterin fetüs ölümü olduğu öğrenildi. Anne ve baba arasında birinci dereceden kuzen evliliği mevcuttu. Doğum sonrası solunum sıkıntısı ve iktiyozis nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda takip edilmişti. İlk kez iki aylıkken afebril fokal tonik vasıfta nöbet geçirmesi nedeniyle çocuk nörolojinin takibine girdiği ve levitirasetam kullandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 9 kg (Persentil: 18,14), boy: 77 cm (Persentil: 34,09), baş çevresi: 46 cm (Persentil: 33,72) idi. Vücudunda özellikle de ense, gövde, sırt ve ekstremitelerde belirgin yaygın iktiyozisi ve hafif eritrodermisi mevcuttu (Resim 1). Saç çizgisi geride, alın belirgin, kulaklar düşük ve arkaya dönük, sağ kulak kepçesinde içe katlanma, uzun ve düz filtrumu mevcuttu. Yüksek damağı ve mikrognatisi vardı. Saçları seyrek ve ince, ellerde ve ayaklarda derin fleksiyon çizgileri mevcuttu. Organomegalisi yoktu. Baş kontrolü zayıf ve traksiyonda geri kalıyordu, destekli kısa süreli oturabiliyor ancak hafif hipotonik idi. Derin tendon refleksleri hafif canlıydı. Her iki alt ekstremitesinde hafif tonus artışı mevcuttu. Cisimleri kavrayabiliyordu. Anneyi tanıyor ve gülümsüyor, ses ve cisim takibi yapabiliyordu. Oftalmolojik muayenesi ve işitme testi normaldi. Oral beslenebiliyor, katı yiyecekleri çiğneyebiliyordu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri içeren laboratuvar testleri normaldi. Tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, 25 OH vitamin D ve homosistein düzeyleri normaldi.

Plazma amino asitleri, açlıkarnitin profili, laktat/piruvat, amonyak, biotinidaz aktivitesi, çok uzun ve dallı zincirli yağ asitleri, serum transferrin izoelektrik odaklama testi ve idrar organik asitleri normaldi. Ayırıcı tanıda yer alan 'multipl' sülfataz eksikliği ekartasyonu için gönderilen Aril sülfataz A ve Aril sülfataz B enzim düzeyleri normal saptandı. Görüntüleme incelemelerinde uykuda çekilen EEG'si ve beyin MRG normaldi. Abdomen ultrasonografi (USG) ve ekokardiyografi (EKO) değerlendirmeleri normaldi. Genetik incelemesinde kromozom analizi ve kromozomal mikroarray normaldi. Tüm ekzom dizileme (WES) ile *ALDH3A2* geninde homozigot c.270delC (p.Met91CysfsTer16) patojenik mutasyonu saptandı. Hasta iktiyozisi nedeniyle topikal yumuşatıcı olarak vazelin kullanmaktaydı. İzlemlerinde nöbetleri tekrarlamadı. Monoterapi ile levitirasetam 30 mg/kg/gün dozunda nöbetleri kontrol altındaydı. Hareket aralığını korumak için düzenli fizik tedavi uygulanmaktaydı. Hasta şu anda dermatolog, çocuk doktoru, çocuk metabolizma, çocuk nöroloji, göz doktoru, genetik uzmanı ve fizik tedavi uzmanı ile multidisipliner bakım planıyla düzenli takip edilmektedir (Resim 1).



Resim 1. Gövde ve fleksural alanlarda belirgin olan iktiyozis

TARTIŞMA

Sjögren-Larsson sendromu ilk olarak 1957 yılında Sjögren ve Larsson tarafından tanımlanmıştır (8). Klinik olarak iktiyozis, spastik dipleji ve kognitif bozukluktan oluşan klasik bir triad ile karakterizedir.

İktiyozis stratum korneum membranlarının bozulması, transepidermal su kaybının artması sonucu ortaya çıkar ve hastalığın en erken bulgusudur. Esas olarak boyun ve alt karın bölgesinin fleksural kısımlarında görülür (5, 9, 10). Hastamızda özellikle de ense, gövde, sırt ve ekstremitelerde belirgin yaygın iktiyozisi mevcuttu. İktiyozisin ciddiyeti ile SLS'deki nörolojik defisitlerin korele olmaması bu dokularda patojenik mekanizmaların farklı olabileceğini düşündürmektedir (11).

Motor gelişim basamaklarında gecikme yaşamın ilk iki yılında belirgin hale gelir. Spastisite alt ekstremitelerde daha belirgindir, yürüme gücü ve kontraktür gelişimine neden olur. SLS'li hastaların çoğunluğu tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir, ancak daha küçük bir kısmı yürümeye yardımcı cihazların kullanımıyla yürüyebilmektedir (12, 13). Hastamızda da benzer bulgu olarak spastisite özellikle alt ekstremitelerde belirgindi. SLS'de gerçek nöbet görülme sıklığının % 40 olduğu tahmin edilmektedir ve bu vakaların çoğu antiepileptik monoterapi ile tedavi edilebilmektedir (14). Hastamızda da nöbetler klinik izlemde tekli levatirasetam tedavisi ile kontrol altındaydı. Bilişsel bozukluklar hafif ile orta şiddette değişkendir ve diğer nörometabolik hastalıklardan farklı olarak ilerleyici değildir (12).

Sjögren-Larsson sendromu'nda oftalmolojik değişiklikler yaygındır; uzun zincirli yağ alkollerin veya yağ aldehitlerin birikmesinden kaynaklanabilir (13). Makuler kristalin inklüzyonları temsil eden retinal parlak beyaz noktalar ve foveadaki mikrokistler SLS'nin karakteristik özellikleridir (1). Yüksek kırma kusurları ile blefaro konjonktivit, göz kapaklarında iktiyozis ve fotofobi de bildirilmiştir (15). Hastamızın oftalmolojik değerlendirmesi normaldi. Ancak göz tutulumu olmaması SLS'yi ekarte ettirmemekteydi. Patognomonik bir bulgu olmasa da SLS hastalarının değerlendirilmesinde beyin görüntüleme önemli bir rol oynamaktadır. Öne çıkan bulgu, gecikmiş myelinizasyon ve lökoensefalopatidir. En sık parieto-okspital bölge etkilenir. Beyin sapı ve serebellum her zaman korunur. SLS'de serebral proton MR spektroskopisi (MRS), 1,3 ppm'de karakteristik, anormal, belirgin ve dar bir lipit piki ortaya çıkarır ve izlemde yardımcı bir parametre sunabilir (12). Bizim hastamızda anormal görüntüleme bulgularına rastlanmadı. Sjögren-Larsson sendromu genellikle statik bir lökoensefalopatidir ve hastaların çoğu yetişkinliğe kadar yaşar. Nörodejeneratif seyir çok nadirdir. Çocukluk çağında nörolojik hastalığın ilerleyişi genellikle kontrolsüz nöbetlere bağlanmaktadır. Bu nedenle SLS hastaların takibinde gelişen ateşli enfeksiyonların ve nöbetlerin etkili ve hızlı bir şekilde tedavi edilmeleri önemlidir (16). Hastamızın klinik seyrinde viral pnömoni ve rotavirüs gastroenteriti nedeniyle 3 kez hastaneye yatış olmuştur. Ancak sadece son bir kez ateşli nöbet nöbet gözlemlendi. Hastamızın beyin görüntülemesi normaldi ve nöbetleri tek bir antiepileptik ilaç ile kontrol altındaydı. Sjögren-Larsson sendromu'nda, FALDH'nin eksik aktivitesi, etkilenen fetüste lökotrien B4 (LTB4) birikmesine yol açarak erken doğuma neden olmaktadır (17, 18). Bu bilgiyle uyumlu olarak hastamız 36+5 gestasyon haftası ile geç prematür olarak dünyaya gelmişti.

Sjögren-Larsson sendromu'nun ayırıcı tanısında Conradi-Hunermann-Happle sendromu ve Tay sendromu (trikotiyodistrofi) gibi nörolojik bulgularla seyreden nörokanöz hastalıklar, konjenital iktiyoziform eritrodermi, multiple sülfataz eksikliği, nötral lipid depo hastalığı (Chanarin-Dorfman), Gaucher tip 2, Refsum hastalığı yer almaktadır. Hastamızda oftalmik ve işitme değerlendirmesi normaldi. Belirgin büyüme geriliği ve iskelet anomalileri

yoktu. Sülfataz enzimleri normal olduğu için multiple sülfataz eksikliği ekarte edildi.

Organomegali olmadığı için nötral lipid depo hastalığı ve Gaucher tip 2; plazma fitanik asit değeri normal olduğu için Refsum hastalığı düşünülmedi (1, 19).

Sjögren-Larsson sendromu'nun tedavisi esas olarak palyatiftir. Ekstremitelerin spastisitesi ve hastanın hareketini kolaylaştırmaya yardımcı fizyoterapi uygulamaları yararlıdır (11). Hastamızda spastisite özellikle alt ekstremitelerde belirgindi ancak kontraktürleri yoktu. Hareket aralığını korumak için düzenli fizik tedavi uygulanmaktaydı. İktiyozisin semptomatik tedavisi topikal uygulamalardır. Yumuşak parafin, lanolin, %5 sitrik asit merhemi veya mineral yağlar, cilt retinoidleri ve keratolitik (üre) ajanlar önerilmektedir (1). Kaşıntıya neden olduğu ileri sürülen yüksek LTB4 oluşumunu engelleyen 5-lipoksijenaz inhibitörü Zileuton'un kaşıntıyı iyileştirdiğine dair kesin bir kanıt bulunamamıştır (20). Asitretin, hiperkeratotik bozuklukları olan çocukların tedavisinde kullanılan, yarı ömrü daha kısa ve yan etki profili daha iyi olan ikinci nesil bir retinoiddir (21). İktiyozis ve kaşıntı semptomlarının yanı sıra yaşam kalitesi üzerinde de anlamlı iyileşme sağladığı belirtilmiştir (22). Hastamız iktiyozisi nedeniyle topikal yumuşatıcı olarak vazelin kullanmaktaydı ve kaşıntı için ek tedavi ihtiyacı duyulmamıştı. SLS'nin nihai tedavisi hedefe yönelik gen terapisi olacaktır ve potansiyel olarak etkilenen hastaların şiddetli semptomlarının ağırlığını hafifletmeye yardımcı olacaktır (3).

SONUÇ

Sjögren-Larsson sendromu, iktiyozisle birlikte spastisite ve zihinsel geriliğin eşlik ettiği nörolojik bir fenotip varlığında ayırıcı tanıda şüphelenilmesi gerekir. Bu sendromun erken tanınması hastaların ve ailelerin yaşam kalitesini iyileştirmede yardımcı olabilir.

Hasta Onamı

Hastanın klinik bilgilerinin alınması ve yayımlanması için hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir – S.İ.,M.K.; Tasarım – S.İ.; Denetleme – M.K.,A.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi –S.İ., E.S.,A.S.; Analiz ve/veya Yorum- S.İ.,M.K.; Literatür Taraması – S.İ.; Yazıyı Yazan – S.İ.; Eleştirel İnceleme – M.K.

Çıkar Çatışması

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Bindu PS. Sjogren-Larsson Syndrome: Mechanisms and Management. *Appl Clin Genet* 2020; 13:13-24.
2. Willemsen MA, Rotteveel JJ, van Domburg PH, Gabreëls FJ, Mayatepek E, Sengers RC. Preterm birth in Sjögren-Larsson syndrome. *Neuropediatrics* 1999; 30(6):325-7.
3. Rizzo WB. Genetics and prospective therapeutic targets for Sjögren-Larsson Syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs* 2016; 4(4):395-406.
4. Moser HW, Naidu S. Chapter 80. The leukodystrophies. In: Schapira AHV, Byrne E, DiMauro S, eds. *Neurology and Clinical Neuroscience*. Philadelphia, PA: Mosby; 2007:1065-1092.
5. Rizzo WB, S'Aulis D, Jennings MA, Crumrine DA, Williams ML, Elias PM. Ichthyosis in Sjögren-Larsson syndrome reflects defective barrier function due to abnormal lamellar body structure and secretion. *Arch Dermatol Res* 2010; 302(6):443-51.
6. Rizzo WB. Fatty aldehyde and fatty alcohol metabolism: review and importance for epidermal structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841(3):377-89.
7. Engelstad H, Carney G, S'Aulis D, Rise J, Sanger WG, Rudd MK, Richard G, Carr CW, Abdul-Rahman OA, Rizzo WB. Large contiguous gene deletions in Sjögren-Larsson syndrome. *Mol Genet Metab* 2011; 104(3):356-61.
8. Sjögren T LT. Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1957; 32:1-113.
9. Rizzo WB, Dammann AL, Craft DA. Sjögren-Larsson syndrome. Impaired fatty alcohol oxidation in cultured fibroblasts due to deficient fatty alcohol:nicotinamide adenine dinucleotide oxidoreductase activity. *J Clin Invest* 1988; 81(3):738-44.
10. Rizzo WB. Sjögren-Larsson syndrome: molecular genetics and biochemical pathogenesis of fatty aldehyde dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2007; 90(1):1-9.
11. Jagell S, Lidén S. Ichthyosis in the Sjögren-Larsson syndrome. *Clin Genet* 1982; 21(4):243-52.
12. Nagappa M, Bindu PS, Chiplunkar S, Gupta N, Sinha S, Mathuranath PS, Bharath RD, Taly AB. Child Neurology: Sjögren-Larsson syndrome. *Neurology* 2017; 88(1):e1-e4.
13. Cho KH, Shim SH, Kim M. Clinical, biochemical, and genetic aspects of Sjögren-Larsson syndrome. *Clin Genet* 2018; 93(4):721-30.
14. Fuijkschot J, Theelen T, Seyger MM, van der Graaf M, de Groot IJ, Wevers RA, Wanders RJ, Waterham HR, Willemsen MA. Sjögren-Larsson syndrome in clinical practice. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(6):955-62.
15. Papathemeli D, Mataftsi A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Samouilidou M, Chondromatidou S, Evangelio A. Atypical Presentation of Sjögren-Larsson Syndrome. *Case Rep Pediatr* 2017:7981750.
16. Warrack S, Love T, Rizzo WB. A Neurodegenerative Phenotype Associated With Sjögren-Larsson Syndrome. *J Child Neurol* 2021; 36(11):1011-6.
17. Willemsen MA, de Jong JG, van Domburg PH, Rotteveel JJ, Wanders RJ, Mayatepek E. Defective inactivation of leukotriene B4 in patients with Sjögren-Larsson syndrome. *J Pediatr* 2000; 136(2):258-60.
18. Willemsen MA, Rotteveel JJ, de Jong JG, Wanders RJ, IJlst L, Hoffmann GF, Mayatepek E. Defective metabolism of leukotriene B4 in the Sjögren-Larsson syndrome. *J Neurol Sci* 2001; 183(1):61-7.
19. Abidi KT, Kamal NM, Bakkar A AA, Alotaibi M, Asseri H, Bokari KA. Sjogren-Larsson Syndrome: A case series of five members from an extended family with a novel mutation. *Mol Genet Genomic Med*. 2020; 8(11):e1487.
20. Fuijkschot J, Seyger MM, Bastiaans DE, Wevers RA, Roeleveld N, Willemsen MA. Zileuton for Pruritus in Sjögren-Larsson Syndrome: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Cross-over Trial. *Acta Derm Venereol* 2016; 96(2):255-6.
21. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ; BAD Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol* 2010; 162(5):952-63.
22. Vural S, Vural A, Akçimen F, Bağcı IS, Tunca C, Gündoğdu Eken A, Ruzicka T, Başak AN. Clinical and molecular characterization and response to acitretin in three families with Sjögren-Larsson syndrome. *Int J Dermatol* 2018; 57(7):843-8.