

CHANARİN DORFMAN SENDROMU: OLGU SUNUMU

Chanarin Dorfman Syndrome: A Case Report

Ömer Faruk BOLATTÜRK¹, Mehmet Fatih GÖL², Mehmet Fatih YETKİN²

ÖZET

Dorfman-Chanarin Sendromu, otozomal resesif geçişli nadir bir nötral lipit depo bozukluğudur. Bu multisistemik hastalıkta nonbüllöz iktiyozis, vakuollü lökositler, miyopati, nöropati, sağırılık, gelişme geriliği, göz ve karaciğer patolojileri izlenebilir. Bu yazı; nöropati, miyopati, iktiyozis, kardiyomyopati, karaciğerde steatoz, sensörinöral tıp işitme kaybı, bilateral optik atrofi, periferik yaymada lipit yüklü vakuoller saptanan, aile öyküsü olmayan Chanarin Dorfman Sendromu tanısı konulan olguyu içermektedir. Nötral lipit depo hastalığının geç dönemde de ayırıcı tanıda düşünümlmesi gereken nadir görülen bir hastalık olduğunu vurgulaması açısından bu vaka sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: *İktiyozis, miyopati; Nötrofil vakuloizasyonu; Nötral lipit depo hastalığı; Chanarin dorfman sendromu*

ABSTRACT

Dorfman-Chanarin Syndrome is a rare autosomal recessive neutral lipid storage disorder. In this multisystemic disease, nonbullous ichthyosis, vacuolated leukocytes, myopathy, neuropathy, deafness, developmental retardation, eye and liver pathologies can be observed.

This article includes a case which is characterized by neuropathy, myopathy, ichthyosis, cardiomyopathy, hepatosteatoz, sensorineural hearing loss, bilateral optic atrophy, lipid-loaded vacuoles in peripheral blood without family history finally diagnosed as Chanarin Dorfman Syndrome. This case is presented to emphasize that neutral lipid storage disorder is a rare disease that should be considered in differential diagnosis in the late life period.

Keywords: *Ichthyosis, myopathy; Vacuolated leukocytes; Neutral lipid storage disease; Chanarin dorfman syndrome*

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabil Dalı, Kayseri

Ömer Faruk BOLATTÜRK, Uzm. Dr.
Mehmet Fatih GÖL, Arş. Gör. Dr.
Mehmet Fatih YETKİN, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Arş. Gör. Dr. Mehmet Fatih GÖL,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabil Dalı, Kayseri

Tel: +90-5548270372

e-mail:

m-fatih-gol@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 08.11.2017

Kabul tarihi/Accepted: 20.03.2018

DOI: 10.16919/bozoktip.349928

Bozok Tıp Derg 2018;8(2):104-7
Bozok Med J 2018;8(2):104-7

GİRİŞ

Nötral lipit depo hastalığı (NLDH), deri, kas, karaciğer, santral sinir sistemi ve kan lökositlerinde olmak üzere çoklu dokularda sistemik triaçilgliserol (TG) birikimi ile karakterize nadir görülen bir non-lizozomal, otozomal resesif geçişli lipit depolama bozukluğudur(1). Bugüne kadar, NLDH'nin iki ayrı klinik fenotipi tanımlanmıştır. Birincisi, klinik olarak iktiyozis ile hafif iskelet miyopatisi, sıklıkla merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ile karakterize olan Chanarin-Dorfman sendromu (CDS), iktiyozis ile birliktelik gösteren nötral lipit depo hastalığı (NLDHI) olarak da bilinmektedir. İkincisi, klinik olarak iktiyozis içermeyen ilerleyici iskelet ve kalp kası tutulumu ile karakterize edilen NLDH miyopati (NLDHM) 'dir(2). Tanı, yaygın iktiyoziform dermatoz olması ve periferik kan yaymasında monosit veya granülositlerde lipit vakuollerinin (Jordan's anomalisi) saptanması ile konur(3). Bu sendromda, 3. kromozomdaki p kolunun ABHD5/CG158 genindeki mutasyona sekonder olarak, ana metabolik defekt ortaya çıkar. Klinik şüphe varlığında periferik yaymada nötrofillerde lipit vakuollerinin gösterilmesi ile bu sendromun tanısı konur (3-5). Sistemik bulgu olarak hepatosplenomegali, katarakt, büyüme geriliği, miyopati, ataksi, mental retardasyon, sensörinöral işitme kaybı ve horizontal nistagmus izlenebilir. NLS'D'de görülen iktiyoz klinik özellikler açısından, eritemli zeminde hafif pullanma ile görülebilen nonbüllöz konjenital iktiyoziform eritrodermi ile benzerdir. Ancak sık rastlanmamakla birlikte, NLS'D'de nonspesifik iktiyoz gibi diğer deri tutulumu da görülebilmektedir(3). Bu yazıda jeneralize güçsüzlük, kreatin kinaz (CK) yüksekliği ve iktiyozu olan CDS tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

68 yaşında kadın hasta, birkaç yıldır artan genel halsizlik, yürümekte güçlük ve ellerini kullanmada zorluk yakınmalarıyla tarafımıza başvurdu. Hastanın son zamanlarda şikayetleri giderek artış göstermiş. Çabuk yorulma, ellerde ve ayaklarda kuvvetsizlik, başını tutmada zorluk hissettiğinden ve öne eğik olarak yürüdüğünden günlük işlerini yapamamaya başlamış. Öz geçmişinde hipertansiyon dışında herhangi bir bilinen hastalığı olmayan olgunun anne-babası ikinci dereceden akraba idi.

Fizik muayene bulgularında ekstremitelerde proksimallerinde belirgin jeneralize 1/5 kuvvet kaybı(KK), spinal kas kuvvetsizliğine bağlı fleksiyon postüründe yürüyüş, duymada belirgin azalma, tüm vücut derisinde hiperkeratozu izlendi. Hastanın laboratuvar tetkikleri CK: 116 IU/L (normal: ≤ 171), Trigliserit:200 mg/dl (normal: 35-150) değerlerindedi. Elektromiyografi incelemesinde spontan aktivite izlenmeksizin miyojenik motor ünite potansiyelleri ile birlikte erken katılım paterni izlendi (Resim 1). Ayrıca bilateral alt ekstremitelerde motor ve duysal sinir ileti hızları normalden düşük elde edildi. İktiyoz ve miyopati bulguları elde edilen hastadan NLDHI ön tanısı ile periferik yayma yapıldı. Kan yaymasında lipit yüklü vakuoller görüldü. Ekokardiyografisinde hipertrofik kardiyomiyopati bulguları saptandı. Batın ultrasonografisinde karaciğerde artmış steatoz izlendi. İşitme testinde bilateral ileri derecede sensörinöral işitme kaybı izlendi. Cilt biyopsisi alınan hastada epidermiste hiperkeratoz, düzensiz akantoz bazal hücre dejenerasyonu ve yüzeysel perivasküler lenfosit infiltrasyonu izlendi. Mevcut bulgularla hastaya NLDHI tanısı konularak takibe alınan hastadan genetik tahlil sosyal sebeplerden dolayı istenemedi. Hastanın diyeti orta zincirli trigliseritli diyet olarak düzenlendi. Ağır fiziksel aktivite öncesi karbonhidrattan zengin diyet ve rehabilitasyon önerildi.

TARTIŞMA

Chanarin Dorfman Sendromu Dorfman ve arkadaşları 1974 yılında, multisistemik lipit metabolizma bozukluğu olarak, iki hastada tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda Chanarin ve arkadaşları, Dorfman'ın tanımladığı hastalara benzer bulguları olan bir başka hastayı tanımlamış ve bu hastalarda intraselüler trigliserit metabolizmasındaki bozukluğa dikkat çekmişlerdir(6, 7). Hastalarda yapısal olarak mitokondrial yağ asidi oksidasyon defekti olduğu ve triaçilgliserolün fosfolidlere dönüşüm yolunda problem olduğu ileri sürülmüştür(8). Deri, kas, karaciğer, santral sinir sistemi ve kan lökositlerinde olmak üzere çoklu dokularda sistemik triaçilgliserol (TG) birikimi ile karakterize nadir görülen bir non-lizozomal, otozomal resesif geçişli lipit depolama bozukluğudur(1). Esas metabolik defekt yağ dokusunda triaçilgliserolün hidrolizinde rol alan ve trigliserit lipaz aktivasyonundan sorumlu ABHD5/

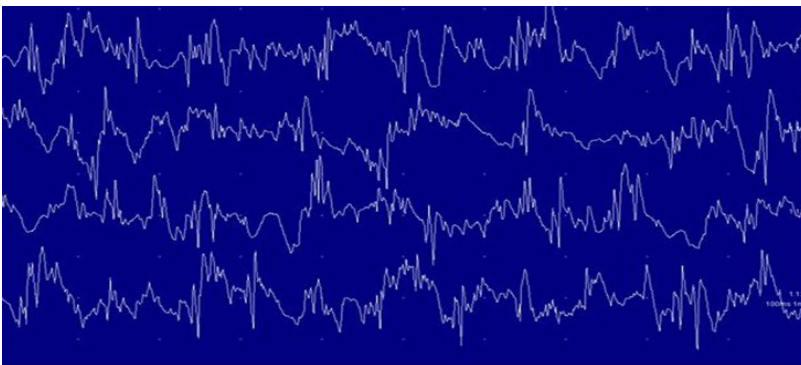
CG158 genindeki mutasyona bağlıdır(4). Hastalık özellikle akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkelerde daha sık görülmektedir. Bizim hastamızda da anne baba akrabalığı bulunmaktaydı. Çeşitli enzim defektleri ile ortaya çıkan lipit metabolizma bozukluklarının klinik seyri değişkenlik gösterir. Erişkin bireylerde progresif proksimal güçsüzlük, yoğun fiziksel aktivite ve uzun süren açlıkta ortaya çıkan rabdomiyoliz /miyoglobini, tekrarlayan güçsüzlük atakları olabilir(3). Bizim hastamızda da ilerleyen güçsüzlük, proksimal kaslarda belirgin kuvvet kaybı olmasının yanında spinal kaslarda güçsüzlüğe bağlı minimal fleksiyon postüründe yürüyüş ve boyun kaslarında kuvvetsizlik eşlik ediyordu. NLDHI hastalarında en önemli klinik bulgulardan biri de iktiyozdur. Klinikte hafif veya orta derecede nonbüllöz iktiyoz izole olarak veya multiorgan tutulumu ile birlikte görülür. Vücudun katlantı yerlerinde, saçlı deride ve yüzde hafif beyaz pullanmanın olduğu yaygın eritematöz iktiyoz gözlenmektedir(9). Bizim hastamızda tüm vücutta yaygın iktiyozis ile uyumluydu ve ciltte belirgin kuruluk vardı. Ayrıca hastamızda EMG’de miyojenik motor ünite potansiyelleri ve sensorimotor nöropati bulguları izlendi.

Bu hastalığa bağlı göz semptomları sık görülmektedir. En sık katarakt görülmekle birlikte nistagmus, şaşılık, retina disfonksiyonu ve hafif derecede ekotropion gibi diğer göz bulguları izlenebilir(8). Bizim hastamızda da ekotropion ve koryoretinal atrofi mevcuttu. Karaciğer tutulumu da hastalığa sık eşlik eden kliniklerden birisidir. Hastalarda hepatomegali, steatoz ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma izlenebilir. Bizim

hastamızda karaciğerde steatoz izlendi. Hastaların %25’ inde işitme kaybı, nöropati, kısa iskelet sistemi izlenmektedir (10). Bizim hastamızda da nöropati ve bilateral ileri derecede sensörinöral işitme kaybı izlendi.

Klinik, laboratuvar ve histokimyasal özellikler dikkate alınarak tanı konur(8). Yaygın iktiyoziform dermatoz olması ve periferik yaymada monosit ve granüositlerde lipit vakuollerinin saptanması tanı için spesifiktir. Bizim vakamızda periferik yaymada nötrofillerde ve bazı monositlerde belirgin vakuolizasyon izlendi. Klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde hastaya NLDHI tanısı konuldu. Hastaya orta zincirli trigliseritli diyet, ağır efor öncesi karbonhidrattan zengin diyet ve rehabilitasyon önerildi.

Kas biyopsisi ve iyi bir klinikopatolojik korelasyon, lipit depo miyopatisi tanısında önem arz etmektedir. Erken tanı ve uygun beslenme ile cilt bulgularının düzelebileceği, sistemik bulguların ise ortaya çıkmasının engellenebileceği bildirilmektedir. Özellikle uzun zincirli yağ asitlerinden fakir, orta zincirli yağ asitlerinden zengin diyet ile cilt ve karaciğer bulguları önlenilmektedir (9). Sık görülmemesi nedeniyle, nötral lipit depo hastalıkları kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. İktiyozu ve miyopatisi olan hastalarda periferik kan yayması incelenmeli ve ayırıcı tanıda NLDH düşünülmelidir. Sonuç olarak miyopatik hastalarda tanıda nötral lipit depo hastalığı geç dönemde de ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken nadir görülen bir hastalıktır ve hastalar bu yönden mutlaka araştırılmalıdır.



Resim 1: İğne EMG’ de sağ vastus medialis kasında polifazik, düşük amplitüdümlü miyojenik motor ünite potansiyelleri izlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Peña-Penabad C, Almagro M, Martinez W, García-Silva J, Del Pozo J, Yebra M, et al. Dorfman–Chanarin syndrome (neutral lipid storage disease): new clinical features. *British J Dermatol.* 2001;144(2):430-2.
2. Kaneko K, Kuroda H, Izumi R, Tateyama M, Kato M, Sugimura K, et al. A novel mutation in PNPLA2 causes neutral lipid storage disease with myopathy and triglyceride deposit cardiomyovascu-
lopathy: a case report and literature review. *Neuromusc Disorders.* 2014;24(7):634-41.
3. Pujol R, Gilaberte M, Toll A, Florensa L, Lloreta J, González-
Enseñat M, et al. Erythrokeratoderma variabilis-like ichthyosis in
Chanarin–Dorfman syndrome. *British J Dermatol.* 2005;153(4):838-41.
4. Çamlar SA, Gençpınar P, Makay B, Yüzbaşıoğlu A, Arslan N,
Dökmeci SE, et al. Chanarin-dorfman syndrome with multi-system
involvement in two siblings. *Tur J Hematol.* 2013;30(1):72.
5. Wollenberg A, Geiger E, Schaller M, Wolff H. Dorfman-Chanarin
syndrome in a Turkish kindred: conductor diagnosis requires analy-
sis of multiple eosinophils. *Acta Derm Venereol.* 2000;80(1):39-43.
6. Dorfman ML, Hershko C, Eisenberg S, Sagher F. Ichthyosiform
dermatosis with systemic lipodosis. *Arch of dermatol.* 1974;110(2):261-6.
7. Chanarin I, Patel A, Slavin G, Wills E, Andrews T, Stewart G.
Neutral-lipid storage disease: a new disorder of lipid metabolism.
British med j. 1975;1(5957):553.
8. Gurakan F, Kaymaz F, Kocak N, Ors U, Yuce A, Atakan N. Case
Report: A Cause of Fatty Liver: Neutral Lipid Storage Disease with
Ichthyosis—Electron Microscopic Findings. *Digestive diseases and
sciences.* 1999;44(11):2214-7.
9. Özkale Y, Erol İ, Canan O, Durdu M. Chanarin Dorfman Sendromu:
Olgu Sunumu. *Cukurova Med J.* 2015;40(3):614-8. Turkish.
10. Bilge S, Çınar SM, Aykaç S, Eyiipgil T. Myopatili Nötral Lipit Depo
Hastalığı Olgu Sunumu. *Turgut Özal Tıp Merk Derg.* 2009;16(2). Turk-
ish.