Johanson Blizzard Sendromun'da Göz Bulguları

Ayşegül Mavi Yıldız¹, Ali Olgun², Ayşe Burcu Dirim², Ali Atakhan Yıldız², Dilek Güven²

ÖZET:

Johanson Blizzard Sendromun'da göz bulguları

Johanson-Blizzard Sendromu (JBS) nadir görülen otozomal resesif kalıtmıli multisistemik bir hastalıktır. En karakteristik fenotipik özelliği ekzokrin pankreas yetersizliğidir. Bundan başka sıklık sırasına göre; burun kanadı hipo-aplazisine bağlı küçük gaga benzeri burun, dental anomaliler, kafa derisinde orta hat defektleri, sensörinöral tip işitme kaybı, büyüme gelişme geriliği, psikomotor retardasyon, hipotiroidi, kardiyovasküler ve genitoüriner sistem anomalilerine de rastlanmaktadır. En sık görülen oftalmolojik manifestasyon kutaneolakrimal fistüldür. Sendroma eşlik eden nazolakrimal malformasyonlar bir hayli sık iken intraoküler malformasyonlara neredeyse hiç rastlanmaması sendromun bir yüzey ektodermal displazi oluşu hipotezini desteklemektedir. Gözlerde sulanma nedeniyle kliniğimize refere edilen JBS'lu erkek bir bebeğe bilateral punktum dilatasyonu ve nazolakrimal probing uygulanmış ve JBS sendromunun ender görülmesi nedeniyle bu vakanın sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Johanson blizzard sendromu, kutanöz fistül, nazolakrimal kanal

ABSTRACT:

Eye symptoms in Johanson Blizzard Syndrome

Johanson-Blizzard Syndrome (JBS) is a rare, autosomal recessive disease with multi-system involvement and characteristic exocrine pancreatic insufficiency. Other typical clinical features of JBS are the following (with decreasing frequency); hypoplasia/aplasia of the alae nasi (beak like small nose), dental anomalies, congenital scalp defects, sensorineural hearing loss, growth retardation, psychomotor retardation, hypothyroidism, cardiovascular and genitourinary anomalies. The most common ophthalmologic manifestation is lacrimal cutaneous fistula. The syndrome is often accompanied with nasolacrimal malformations however, intraocular malformations are almost never coincide with syndrome, supports the hypothesis that syndrome is a surface ectodermal dysplasia. We performed bilateral dilatation of puncta and nasolacrimal probing to a male infant with JBS who had been referred to our clinic with constant and excessive tearing of both eyes. Due to the rare incidence of the syndrome we aimed to report this case.

Key words: Johanson blizzard syndrome, nasolacrimal duct, cutaneous fistula

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(3):224-7

¹Bahçelievler Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul - Türkiye
²Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Ali Olgun,
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-505-496-5196

E-posta / E-mail:
draliolgun@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
4 Haziran 2014 / June 4, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:
25 Mart 2015 / March 25, 2015

GİRİŞ

Johanson-Blizzard Sendromu (JBS) ilk defa 1971'de Johanson ve Blizzard tarafından tanımlanmıştır (1). Nadir görülen otozomal resesif kalıtmıli multisistemik bir hastalıktır (2). En karakteristik fenotipik özelliği ekzokrin pankreas yetersizliğidir. Bundan başka sıklık sırasına göre burun kanadı hipo-aplazisine bağlı küçük gaga benzeri burun, dental anomaliler, kafa derisinde orta hat defektleri, sensörinöral tip işitme kaybı, büyüme gelişme geriliği, psi-

komotor retardasyon, hipotiroidi, kardiyovasküler ve genitoüriner sistem anomalilerine de rastlanmaktadır. Etkilenen hastalar, genellikle serum protein düzeylerinde düşüklük ve infeksiyon sıklığı nedeniyle yaşamın erken döneminde kaybedilirler (3).

Gelişme geriliği intrauterin dönemde başlar ve çocukluk çağı boyunca devam eder. Ekzokrin pankreas yetersizliği ve malabsorbsiyonun bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Başlangıçta Langerhans adacıkları (pankreasın endokrin fonksiyonu) korunarak sadece asiner hücreler (pankreasın ekzok-

rin fonksiyonu) etkilenirken ileri çocukluk döneminde diabet de gelişebilmektedir (4-7).

En sık görülen oftalmolojik manifestasyon ise neredeyse literatürdeki olguların yarısında saptanmış olan kutaneolakrimal fistüldür (8). Sendroma eşlik eden nazolakrimal malformasyonlar bir hayli sık iken intraoküler malformasyonlara neredeyse hiç rastlanmaması sendromun bir yüzey ektodermal displazi oluşu hipotezini desteklemektedir.

Sendromun genetik haritasıyla ilgili olarak 2005'te kromozom 15q15-21'de 'ubiquitin ligase'ı kodlayan UBR1 geninde mutasyon saptanmıştır (9-11). UBR 1 geni 'ubiquitin ligase'ı kodlamaktadır. Yarı ömrü dolan hücre içi proteinler hücre tarafından tanınmakta ve 'ubiquitin ligase'ı da içeren kompleks bir proteolitik sistem tarafından küçük peptidlere parçalanmaktadır. Böylece hücre içi birçok fonksiyonda görev alan çeşitli proteinlerin devir daimi sağlanmaktadır. 'Ubiquitin ligase'ın nazolakrimal sistemin gelişimdeki rolü net olarak bilinmemektedir.

Bu sunumda bir vaka münasebetiyle JBS'ünü oftalmolojik malformasyonlar ve tedavileri açısından irdelemeyi amaçladık.

OLGU SUNUMU

Olgumuz 15 aylık erkek bebektir. Yirmi üç yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden, 41. gestasyon haftasında, vajinal yolla 3800 gram doğmuştu. Öykü-

Resim 1: Her iki gözde sulanma ile birlikte JBS için tipik olan küçük gaga benzeri burun, alına uzanan dik ve kuru saçlar, üçgen şeklinde üst dudak eşliğinde düz filtrum ve mikrognatizm (ailenin izni ile) görülmektedir.

Resim 2: HGenel anestezi altında nazolakrimal lavaj esnasında, sağ medial kantusun yaklaşık 5mm inferiorunda kutaneolakrimal fistülden sıvı drenajı izlenmektedir.

sünden anne ve babanın kuzen oldukları, ilk çocuklarının üç yaşında ve sağlıklı olduğu öğrenilmişti. Hastanemiz Çocuk Hastalıkları Kliniği tarafından JBS tanısı ile takip edilmekte olan hasta, gözlerde sulanma şikayeti sebebiyle tarafımıza yönlendirilmişti.

Fizik muayenede epifora, bilateral sığ orbita, her iki burun kanadında hipoplazi, düz filtrum ve mikrognatizm saptandı (Resim 1). Ayrıca her iki gözde alt kapak inferomedialinde, nazolakrimal kanal ya da lakrimal keseden cilde uzandığı düşünülen fistül mevcudiyeti görüldü (Resim 2). Primer pozisyonda ortofori mevcuttu. Işık takibi müsbetti, glob hareketleri her yöne serbest, direkt ve indirekt ışık refleksi normaldi. Glob ön ve arka segment muayenesi normal sınırlar içerisinde idi.

Doğumda oksipital bölgede 3X3 cm'lik cilt ve kemik deformitesi saptanması üzerine Çocuk Hastalıkları Kliniği'nce istenen kraniyal ultrasonografide ön fontanel açıklığının posterior oksipital kemik alt ucuna kadar devam etmekte olduğu ve bu alanda kemik doku izlenmediği belirtilmişti. Nöroşirurji Kliniği tarafından değerlendirildikten sonra çekilen beyin tomografisinde parankim defekti görülmemesi üzerine defektin takibi önerilmişti. Tıbbi Genetik Kliniği tarafından değerlendirilen hastanın kromozom analizi 46 XY olarak rapor edilmiş idi. 'Ubiquitin-protein ligase E3 component n-recogin 1' enzimini kodlayan ve 15'inci kromozomda bulunan UBR1

geninde, homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyon tespit edilmişti. Mutasyon açısından anne ve baba heterozigot iken hasta homozigot idi. Bu bulgular doğrultusunda hasta otozomal resesif kalıtmı JBS, ebeveynler ise heterozigot taşıyıcı olarak değerlendirildi. Sendromun ekzokrin pankreas yetersizliğiyle birlikteliğinin olması ve hastada sık dışkılamakusma şikayetlerinin olması üzerine Gastroenteroloji ile konsulte edilmiş ve pankreas ekzokrin fonksiyon bozukluğu saptanmış idi. Burun kanadı hipoplazisi için Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi tarafından takip önerilmiş, cerrahi girişim düşünülmemiştir.

Yapılan işitme testi sonucu bilateral sensörinöral tipte işitme defekti saptanmış idi. Hipospadias için 6-18 ay arasında elektif şartlarda cerrahi planlanan hastanın batin ultrasonografisi ve ekokardiografi sonuçları normal sınırlar içinde saptanmıştı.

Ebeveynler, hastalık ve tedavisi hakkında bilgilendirildikten sonra uygulanması planlanan nazolakrimal cerrahi için rızaları alınarak aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Hastaya elektif şartlarda doğumsal nazolakrimal kanal tıkanıklığı ön tanısı ile genel anestezi ve lokal antisepsi altında bilateral punktum dilatasyonu ve nazolakrimal problema uygulandı. Bilateral alt ve üst punktum mevcuttu. Punktum dilatasyonu sonrası yapılan nazolakrimal lavajda her iki tarafta da kutanöz fistülden sıvı gelişi gözlemlendi. Bowman prob ile problema sırasında yine her iki tarafta nazolakrimal kanalın nazal mukozada kör bir ucla sonlandığı görüldü. Alt meatusların dar olması nedeniyle her iki alt konkaya elevator yardımı medializasyon uygulandı. Prob ile nazal kaviteye girildiği hissedilince metal-metal teması ile işlemin başarısı doğrulandı. Her iki göze %0.3 tobramisin göz pomadı (TOBREX® steril oftalmik pomad, ALCON) uygulanarak operasyon sonlandırıldı. Aynı gün taburculuğu yapılan hastaya 1 hafta süreyle, günde 4 defa netilmisin sülfat (NETİRA 5ml göz damlası, TEKA) kullanması önerildi.

Postoperatif 1. gün ve 2. hafta kontrollerinde gözlerde sulanma şikayetinin olmadığı ancak her iki fistül alanından ara ara sulu akıntının devam ettiği öğrenildi. Fistülün patent olması sebebiyle akut dakriyosistit ya da selülit gibi enfeksiyonlara sebep olmayaacağı düşünülerek, fistül obliterasyonun ileriki bir tarihte Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi ile birlikte yapılması planlandı.

TARTIŞMA

Johanson Blizzard Sendromu çok sayıda konjenital anomali ile birlikte olabilen multisistemik, otozomal resesif kalıtmı ender bir hastalıktır. İlk tanımlandığı zamandan bu yana 46 vaka bildirilmiş olup, vakaların tümünde burun kanatlarında az gelişmişlik, pankreasın dış salgı işlevlerinde yetersizlik ve büyüme geriliği izlenmiştir. Literatürde JBS'a eşlik eden oftalmolojik bulgular; nazolakrimal sistem malformasyonları (konjenital nazolakrimal kanal tıkanıklığı, kutaneolakrimal fistül, üst punktum aplazisi), yukarı eğimli palpebral fissür, göz kapağı kolobomu, hipertelorizm, strabismus, ptozis, epikantal kıvrım ve konjenital katarakt şeklindedir (12). En sık görülen oftalmolojik manifestasyon kutaneolakrimal fistüldür. Fistülün boyu ve şekli olgular arasında farklılık gösterebilmektedir. Cheung ve arkadaşlarının yaptığı literatür taramasında JBS'nun en sık oküler manifestasyonunun nazolakrimal sistem malformasyonları olduğu, intraoküler anomalilerin ise sendroma nadiren eşlik ettiğinden bahsedilmektedir (8). Lakrimal drenaj sistemindeki anomalilerin yüksek insidanstaki çeşitliliği göz önüne alındığında tam ve doğru bir rekonstrüksiyon için plastik cerrahi ile işbirliği içinde çalışılması gerekmektedir.

Hastamızda küçük gaga benzeri burun, ekzokrin pankreas yetersizliği, sensörinöral işitme defekti, konjenital skalp aplazisi, hipospadias, nazolakrimal kanal tıkanıklığı ve kutaneolakrimal fistül mevcut idi. Godbole ve arkadaşlarının bildirdiği olgu sunumunda; yenidoğan döneminde gaga benzeri burun, hipoplastik alae nasi, ince üst dudakla birlikte uzun filtrum ve frontal hirsutizmi içeren tipik yüz görünümü olan bir kız bebekten bahsedilmiştir (16). İlerleyen aylarda bilateral işitme azlığı, hipotiroidizm ve JBS'nun karakteristiği olan pankreas yetersizliği de saptanmış, genetik doğrulama ile JBS tanısı kesinleştirilmiştir.

Sistemik manifestasyonlar açısından bakıldığında; hastamızda pankreas ekzokrin fonksiyon bozukluğu ile birlikte kranyal kemik deformitesi, hipospadias ve sensörinöral tipte işitme defekti mevcut idi. Bunun dışında literatürde hipotiroidizm, atrial septal defekt başta olmak üzere kardiyak anomaliler, hipopituitarizm, anemi-trombositopeni birlikteliklerinden de

bahsedilmektedir (12). Ayrıca Ramos S ve arkadaşları, JBS'lu bir olguda dış kulak kanal atrezisi birlikteliğini rapor etmişlerdir (15).

Alkhoury ve arkadaşlarının yayınladığı oldu sunumunda; büyüme gelişme geriliği sebebiyle tetkik edilen 7 yaşındaki bir kız hastadan bahsedilmektedir (2). Yapılan tetkiklerin yağ malabsorbsiyonuna işaret etmesi üzerine pankreas yetersizliği nedenleri (çölyak hastalığı, kistik fibrozis, Shwachman-Diamond sendromu vb.) araştırılmış fakat sonuçlar negatif gelmiştir. Bu sırada okulda yapılan bir taramada işitme azlığı saptanması üzerine JBS akla gelmiş ve genetik tanı ile doğrulanmıştır. Bu olguda sendromun tipik yüz bulgularının (anormal saç paterni, ince üst dudak, küçük dişler... vb) dikkatli bakılmadığında gözden kaçacak derecede hafif olduğundan bahsedilmektedir.

Sendromun sıklıkla otozomal resesif olarak kalıtıldığı bilinmektedir (13,16). Vakaların tamamına yakınında anne- baba arasında akrabalık saptanmıştır. Hastamızdan alınan aile anamnezinde, anne ve babanın birinci dereceden kuzen olduğu, öğrenil-

miştir. Gebeliğin 2. ayında düşük tehdidi meydana gelmiş, 7. ayda ise ultrasonografik incelemede gelişme geriliği saptanmış ancak aile ileri tanı ve tetkike rıza göstermemiştir.

Mental retardasyon gelişimi açısından önemli risk faktörü olan hipotiroidizm ve ekzokrin pankreas yetersizliğinin erken teşhisi önem arz etmektedir (14). Prenatal USG sendromun tipik bulgularını saptamada oldukça yararlıdır. Bu açıdan özellikle akraba evliliklerinden beklenen bebeklerde düzenli USG, erken tanıya imkân sağlaması açısından önem arz etmektedir.

Bugüne kadar bildirilen en uzun yaşam süresi 18 yaş olup ölümlerin çoğu kanda protein düzeyi düşüklüğü ve sık enfeksiyon nedeniyle olmaktadır (15).

Sonuç olarak, JBS ender görülen, tanısı ancak ileri genetik ve klinik araştırma ile konulabilen bir durumdur. Erken tanı yaşam süresi ve kalitesini artırmada önem arz etmektedir. Sendromun oftalmolojik manifestasyonları da olması sebebiyle oftalmologlar tarafından tanınması erken tanı açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Johanson A, Blizzard R. A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth, and malabsorption. *J Pediatr* 1971; 79: 982-7.
2. Alkhoury N, Kaplan B, Kay M, Shealy A, Crowe C, Bauhuber S, et al. Johanson-Blizzard syndrome with mild phenotypic features confirmed by UBR1 gene testing. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14: 6863-6.
3. Mardini MK, Ghandown I, Sakati NA, Nyhan WL. Johanson-Blizzard syndrome in a large inbred kindred with three involved members. *Clin Genet* 1978; 14: 247-50.
4. Jones NL, Hofley PM, Durie PR. Pathophysiology of the pancreatic defect in Johanson-Blizzard syndrome: a disorder of acinar development. *J Pediatr* 1994; 125: 406-8.
5. Daentl DL, Frias JL, Gilbert EF, Opitz JM. The Johanson-Blizzard syndrome: case report and autopsy findings. *Am J Med Genet* 1979; 3: 29-135.
6. Steinbach WJ, Hintz RL. Diabetes mellitus and profound insulin resistance in Johanson-Blizzard syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1633-6.
7. Trellis DR, Clouse RE. Johanson-Blizzard syndrome. Progression of pancreatic involvement in adulthood. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 365-9.
8. Cheung JC, Thomson H, Buncic JR, Heon E, Levin AV. Ocular manifestations of the Johanson-Blizzard syndrome. *J AAPOS* 2009; 13: 512-4.
9. Ciechanover A, Schwartz AL. The ubiquitin system: pathogenesis of human diseases and drug targeting. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1695: 3-17.
10. Pickart CM. Back to the future with ubiquitin. *Cell* 2004; 116: 181-90.
11. Herskho A, Ciechanover A, Varshavsky A. Basic Medical Research Award. The ubiquitin system. *Nat Med* 2000; 6: 1073-81.
12. Almashraki N, Abdulnabee MZ, Sukalo M, Alrajoudi A, Sharafadeen I, Zenker M. Johanson-Blizzard syndrome. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4247-50.
13. Wettke-Schafer R, Kantner G. X-linked dominant inherited disease with lethality in hemizygous males. *Human Genetics* 1983; 64: 1-23.
14. Moeschler JB, Lubinsky MS. Johanson-Blizzard syndrome with normal intelligence. *Am J Med Genet* 1995; 22: 69-73.
15. Ramos S, Ramos HF, Ramos RF, Peixoto CA, Ramos BF. Johanson-Blizzard syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010; 76: 794.
16. Godbole K, Maja S, Leena H, Martin Z. Johanson-Blizzard Syndrome. *Indian Pediatr* 2013; 50: 510-2.