

Serebello-Okülo-Renal Sendrom ve Mikroftalmi Birlikteliği

İrem GÜNEŞ*, Ahmet ÖZKAĞNICI*, Gülfidan BİTİRGEN*, Emine TINKIR KAYITMAZBATIR**
Hüseyin ÇAKSEN***

ÖZET

Serebello-okülo-renal sendrom, hipotoni, ataksi, anormal solunum paterni ve gelişme geriliği ile karakterize konjenital nöro-gelişimsel bir bozukluk olan Joubert sendromunun bir varyantıdır ve Joubert sendromu bulgularına renal tutulumun eklenmesiyle tanımlanır. Beyin manyetik rezonans görüntülemesindeki "molar diş" görünümü hastalık için patognomoniktir. Bu çalışmada göz teması kuramama şikayetiyle ailesi tarafından kliniğimize getirilen serebello-okülo-renal sendrom tanılı 6 aylık kız olgunun klinik özellikleri ve bilateral mikroftalmi birlikteliği sunulmaktadır. Serebello-okülo-renal sendroma eşlik edebilen çok sayıda oküler anomaliden biri olan mikroftalmide, erken refraktif düzeltme ile ambliyopi riski azaltılabilir. Bu da hayatın ilk aylarında yapılan oftalmolojik muayenenin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Serebello-okülo-renal sendrom, Göz bulguları, Mikroftalmi

Concurrent Cerebello-Oculo-Renal Syndrome and Microphthalmia

ABSTRACT

Cerebello-oculo-renal syndrome is a clinical variant of Joubert syndrome, which is a congenital neurodevelopmental disorder, characterized by hypotonia, abnormal respiration pattern, ataxia and developmental delay. Cerebello-oculo-renal syndrome is defined by the features of Joubert syndrome with the addition of renal involvement. "Molar tooth" sign on the brain magnetic resonance imaging is pathognomonic for the disease. In this study we present a 6-months old girl with cerebello-oculo-renal syndrome, who was brought to our clinic with the complaints of not establishing eye contact with her family. We present the association between cerebello-oculo-renal syndrome and bilateral microphthalmia, with other ophthalmic and systemic findings in our patient. The risk of amblyopia in microphthalmia; which is one of the ocular abnormalities associated with cerebello-oculo-renal syndrome, can be reduced with early refractive correction. This emphasizes the importance of ophthalmic examination in the first months of life.

Keywords: Cerebello-oculo-renal syndrome, Microphthalmia, Ocular findings

* Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya. ** Sorgun Devlet Hastanesi, Yozgat.

*** Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Konya

Yazışma Adresi: İrem Güneş, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya

e-posta: driremgunes@gmail.com

Geliş Tarihi: 15.12.2017 Kabul Tarihi: 29.01.2018

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • e-posta: oftalmoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Güneş İ. Özkağnıcı A. Bitirgen G. Tinkır Kayıtmazbatır E. Çaksen H. Serebello-Okülo-Renal Sendrom ve Mikroftalmi Birlikteliği. MN Oftalmoloji 2018;25(3):183-185

Giriş

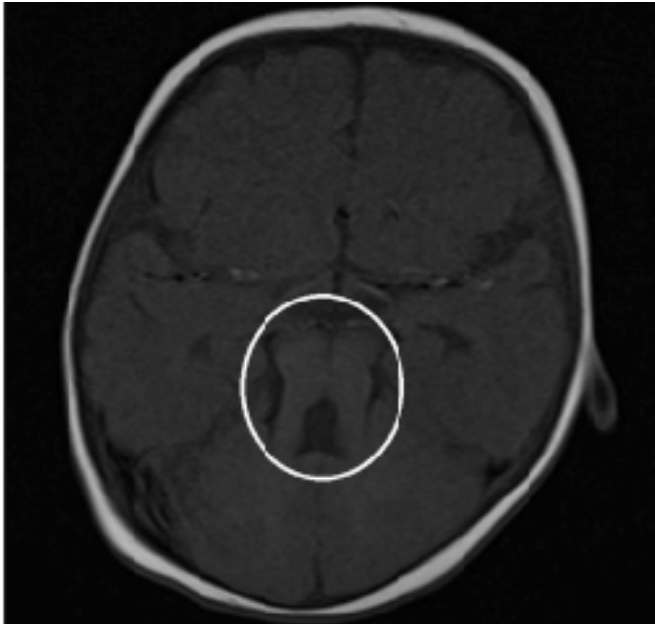
Serebello-okülo-renal sendrom ilk olarak 1999 yılında Satran ve ark.¹ tarafından tanımlanmıştır. Serebello-okülo-renal sendrom, Joubert Sendromu klinik özelliklerine renal tutulumun da eklendiği, Joubert sendromu tip B ismiyle de anılan, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır.² Joubert sendromu hipotoni, ataksi, hiperpne-apne atakları ile seyreden anormal solunum paterni, gelişme geriliği ile karakterize nadir görülen genetik bir hastalıktır.³ Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) serebellar verminin yokluğu, superior serebellar pedinküllerin anormal konfigürasyonu ve 4. ventrikülde genişleme ile ortaya çıkan "molar diş" görünümü patognomoniktir.⁴ Joubert sendromu başlangıçta nörolojik

özelliklere dayanarak tanımlanmış olsa da Joubert sendromu ilişkili hastalıklar nörolojik özelliklere ek olarak oküler, renal, hepatik tutulum, kas-iskelet sistemi tutulumu gibi santral sinir sistemi dışındaki organların da etkilenmesiyle karakterizedir.²

Literatürde bildirilen oftalmik bulgular arasında nistagmus, şaşılık, kolobom, pitozis, pigmenter retinopati ve Leber'in konjenital amorozisi yer almaktadır.^{1,3-5} Tek gözünde mikroftalmi olan bir olgu⁶ dışında Joubert sendromu veya ilişkili hastalıklar ile mikroftalmi birlikteliği bildirilmemiştir. Bu çalışmada serebello-okülo-renal sendrom tanısı olan ve göz muayenesinde bilateral mikroftalmi, üst göz kapağı pitozisi ve nistagmus tespit edilen bir olgunun sunumu amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Otuz yaşında annenin 3. gebeliğinden 3. canlı doğanı olarak 35. haftada sezaryen ile 3060 gr doğmuş olan kız olgu 6. ayında ailesi tarafından göz teması kurmama şikayeti ile kliniğimize getirildi. Anamnez ve soygeçmiş sorgulamasında ailenin ilk çocuğuna hidrosefali nedeniyle şant operasyonu yapıldığı ve 9 aylıkken ex olduğu, ikinci çocuğun nefrotik sendrom nedeniyle takipli olduğu öğrenildi. Anne ve baba uzak akraba idi. Olgunun antenatal dönemde yapılan ultrasonografisinde (USG) hidronefroz tespit edildiği öğrenildi. Dosya kayıtlarının incelenmesiyle doğum sonrası ilk muayenesinde vücut ağırlığının 3060 gr (75-90p), boyunun 49.5 cm (75-90p), baş çevresinin 31.5 cm (25-50p) olarak ölçüldüğü ve hiperpne/apne epizodları, interkostal çekilme ve satürasyon düşüklüğü nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edildiği görüldü. Batın USG’de polikistik böbrek hastalığı tespit edildiği, 4 aylıkken hipotoni ve gelişme geriliği mevcut olduğu, başını dik tutamadığı, hiperpne/apne ataklarının azalarak devam ettiği öğrenildi. Beyin MRG görüntülemesinde inferior serebral pedinküllerin vertikal seyirli olup “molar diş” görünümünde olduğu (Resim 1), serebellar hemisferlerin inferomedial kısımlarında kortikal displastik değişiklikler olduğu izlendi.



Resim 1: Olgunun beyin manyetik rezonans görüntülemesinde vertikal seyirli inferior serebral pedinküllerin yol açtığı “molar diş” görünümü

Oftalmolojik muayenede ışık-obje takibinin olmadığı görüldü. Her iki gözde ışık reaksiyonları doğal olup pupiller izokorikti. Bilateral üst göz kapağında ptozis, horizontal nistagmus ve arayıcı göz hareketleri mevcuttu. Biyomikroskopik muayenede ön segment yapılarının doğal olduğu, fundus muayenesinde optik disk, maküla ve diğer retina alanlarının doğal görünümde olduğu izlendi. Sikloplejik refraksiyon muayenesinde her iki gözde retinoskopi ile +10,0 D refraktif kusur saptandı. Aksiyel uzunluk sağ göze 17,34 mm, sol gözde 17,35 mm olarak ölçüldü. Görsel uyarılmış

potansiyel (VEP) testinde bilateral yanıt elde edilemedi. Olguda ayrıca gelişme geriliği, anormal dil hareketleri, düşük yerleşimli kulakların olduğu görüldü. Mevcut klinik bulgular ve beyin MRG’indeki karakteristik görünüm sonucu serebello-okülo-renal sendromu teşhisi konulan olgu halen Çocuk Hastalıkları departmanında takip edilmektedir.

Tartışma

Joubert sendromu ilişkili hastalıklara neden olan 27’den fazla genetik mutasyon tanımlanmıştır, bu mutasyonlar retinal fotoreseptörler, nöronlar, böbrek tübülü epitel hücreleri ve safra kanalı gibi çoklu organ sistemlerinin gelişimi ve fonksiyonunda gerekli olan silyum proteinlerini kodlayan genlerdedir.⁶ Serebello-okülo-renal sendromda CEP290, TMEM216, NPHP1, NPHP4 ve RPGRIP1L genlerinde mutasyonlar tanımlanmıştır.^{2,7} Serebello-okülo-renal sendrom hastalarında sık rastlanan CEP290 mutasyonu nörolojik, retinal ve renal tutulumla ilişkili bulunmuştur. RPGRIP1L mutasyonu özellikle nörolojik ve renal tutulumla daha nadir olarak da retinal tutulumla, NPHP1 mutasyonu renal ve retinal tutulumla, NPHP4 mutasyonu renal tutulumla ilişkili bulunmuştur.⁸ Hastalarda hipotoni, ataksi, gelişme geriliği, kısa apne/hiperpne atakları tipiktir ve anormal solunum paterni genellikle 6. ayda kaybolur.^{1,4,9} Bu çalışmada sunulan olguda hipotoni, gelişme geriliği, takiplerinde düzelmekte olan apne/hiperpne atakları izlenmiştir.

Serebello-okülo-renal sendromda renal tutulum sıklıkla, polikistik böbrek hastalığı veya nefronofitizis şeklindedir.^{1,4} Joubert sendromu ilişkili hastalıklarda; hipertelorizm, derin yerleşimli gözler, ptozis, açık ağız, düşük yerleşimli kulaklar ile karakterize olan tipik yüz özellikleri izlenir.¹⁰ Bu çalışmada sunduğumuz olguda polikistik böbrek hastalığı, düşük kulak ve açık ağız görünümü mevcuttu.

Bu olgularda çok sayıda oküler ve okülmotor anormallikler görülebilir. Eşlik ettiği bildirilen oküler anomaliler arasında kolo-bom, ptozis, pigmenter retinopati, hipermetropi; okülmotor anomaliler arasında ise şaşılık, nistagmus ve konjenital okülmotor apraksi yer almaktadır.^{1,3-6,10} Fotoreseptörlerde progresif dejenerasyona bağlı retinal distrofi gelişimi bildirilmiştir.^{4,9} Serebello-okülo-renal sendrom olgularında bilateral mikroftalmi daha önce literatürde tanımlanmamıştır. Vilboux ve ark.⁶ sol gözünde mikroftalmi ve bilateral miyopik astigmatizm tespit edilen Joubert sendromlu bir olgu bildirmişlerdir. Bu çalışmada sunulan olguda ise bilateral mikroftalmi, üst kapak ptozisi ve nistagmus mevcuttu ve her iki gözde +10 D refraktif kusur saptandı.

Serebello-okülo-renal sendromlu olgularda tekrarlayan uzun süreli apne atakları hayatı tehdit edici olabilmekte ve ventilasyon desteği gerekebilmektedir. İlerleyen zamanlarda ise prognoz çoğunlukla renal ve hepatik komplikasyonlara bağlı olarak kötüdür.⁹ Eşlik eden çok sayıda oküler anomali olduğu için bu hastalarda hayatın ilk aylarında oftalmolojik muayene büyük önem taşımaktadır. Bilateral mikroftalmi tespit ettiğimiz hastamızda da erken refraktif düzeltme sağlanarak ambliyopi gelişim riskini azaltmak mümkün olabilir.

Kaynaklar

1. Satran D, Pierpont ME, Dobyns WB, Cerebello-oculo-renal syndromes including Arima, SenioreLoken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1999;86:459-69.
 2. Delous M, Baala L, Salomon R, et al. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nat Genet* 2007;39:875-81.
 3. Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ, et al. "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997;12:423-30.
 4. Sattar S, Gleeson JG. The ciliopathies in neuronal development: a clinical approach to investigation of Joubert syndrome and Joubert syndrome-related disorders. *Dev Med Child Neurol* 2011 Sep;53:793-8.
 5. Houdou S, Ohno K, Takashima S, Takeshita K. Joubert syndrome associated with unilateral ptosis and Leber congenital amaurosis. *Pediatr Neurol* 1986;2:102-5.
 6. Vilboux T, Malicdan MC, Roney JC, et al. CELSR2, encoding a planar cell polarity protein, is a putative gene in Joubert syndrome with cortical heterotopia, microphthalmia, and growth hormone deficiency. *Am J Med Genet A* 2017;173:661-6.
 7. Alazami AM, Alshammari MJ, Baig M, Salih MA, Hassan HH, Alkuraya FS. NPHP4 mutation is linked to cerebello-oculo-renal syndrome and male infertility. *Clin Genet* 2014;85:371-5.
 8. Valente EM, Brancati F, Dallapiccola B. Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders. *Eur J Med Genet* 2008;51:1-23.
 9. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:20.
 10. Boycott KM, Parboosingh JS, Scott JN. et al. Meckel syndrome in the Hutterite population is actually a Joubert-related cerebello-oculo-renal syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143:1715-25.
-

Toplantılar

Yurt İçi

29 Eylül 2018	Ankara	TODEM BAK: Oküler Yüzey İnflamatuvar Hastalıklarında Tedavi Yaklaşımı
30 Eylül 2018	Ankara	TODEM BAK: Kornea Ektazilerinde Çapraz Bağlama
05-07 Ekim 2018	Kuşadası	Aydın. TR VRC UB Birimleri Aktif Üye Toplantısı
06 Ekim 2018	İstanbul	TODEM BAK: Kontakt Lens Uygulamaları
06 Ekim 2018	Ankara	TODEM BAK: Temel Şaşılık Muayenesi Yöntemleri
07 Ekim 2018	İstanbul	TODEM BAK: Perioküler kozmetik yaklaşımlar: Botulinum Toksin ve Dolgu uygulamaları
13- 14 Ekim 2018	Ankara	BAK: 19. Esat Işık Kursu
21 Ekim 2018	Ankara	TODEM BAK: Keratitli Olgularda Medikal ve Cerrahi Yaklaşım
21 Ekim 2018	İstanbul	TODEM BAL: Göz İçi Sütürasyon Teknikleri
14 - 18 Kasım 2018	Antalya	TOD 52. Ulusal Kongresi
18 - 20 Ocak 2019	Eskişehir	40. TOD Kış Sempozyumu: Refraksiyonda Uygulamalar: Gözlükten Cerrahiye
15 - 16 Mart 2019	Erzurum	16. TOD Mart Sempozyumu: Kornea ve Oküler Yüzey
05 - 07 Nisan 2019	Ankara	39. TOD Nisan Kursu
10 - 12 Mayıs 2019	İstanbul	42. Bahar Sempozyumu

Yurt Dışı

13 - 15 Eylül 2018	Bükreş, Romanya	37. ESOPRS (Avrupa Oftalmik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi) Toplantısı
20 - 23 Eylül 2018	Wien, Avusturya	EURETINA 2018
22 - 26 Eylül 2018	Wien, Avusturya	ESCRS 2018
03 - 06 Ekim 2018	Sinaia, Romanya	Romanian Society of Ophthalmology 17 th National Congress (RSO 2018)
25 -26 Ekim 2018	Chicago, USA	49. ASOPRS (Amerikan Oftalmik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi) Toplantısı
27 - 30 Ekim 2018	Chicago, USA	AAO 2018
28 Nisan - 02 Mayıs 2019	Vancouver, Kanada	ARVO 2019
03 - 07 Mayıs 2019	Kaliforniya, USA	ASCRS 2019



**Medical
Network**

Mebas Medikal Basın Yayın ve Tanıtım Ajans San. ve Tic. Ltd. Şti.
THE GLOBAL INFORMATION RESOURCE FOR MEDICINE AND SCIENCE

2018 yılında yayınlanacak dergiler grubundan aşağıda işaretlediğim dergi/dergilere abone olmak istiyorum.

Abone Bilgileri

Adı : Soyadı : Branşı :
Adres (Ev) :
Adres (İş) :
e-posta : GSM (Tel) : Tel (İş) :
Teslim Adresi (Ev) : ☐ (İş) : ☐

Dergi Grubu	Periyodu	Tek Sayı	Öğrenci	Doktor	Kurum
Actual Medicine	6	☐ 30.-TL.	☐ 60.-TL.	☐ 80.-TL.	☐ 180.-TL.
Kardiyoloji	4	☐ 20.-TL.	☐ 60.-TL.	☐ 70.-TL.	☐ 80.-TL.
Oftalmoloji	4	☐ 20.-TL.	☐ 60.-TL.	☐ 70.-TL.	☐ 80.-TL.
Gorm	3	☐ 20.-TL.	☐ 40.-TL.	☐ 50.-TL.	☐ 60.-TL.

Abone olmak isteyen okuyucularımızın, MEBAS Medikal Basın Yayın ve Tanıtım Ajans San. ve Tic.Ltd.Şti.'ne ait aşağıdaki banka hesap numaralarından birine gerekli abone bedelini yatırıp, ödeme dekontunun fotokopisi veya faksını tarafımıza göndermeleri, www.medicalnetwork.com.tr adresinden veya muhasebe@mebas.com.tr posta adresine mesaj iletmeleri yeterlidir.

Hesap Numaramız:

Garanti Bankası Halaskargazi Şubesi (701) 6299433 IBAN TR63 0006 2000 7010 0006 2994 33 Şişli/İstanbul

Not: Gönderdiğiniz havalenin geri dönmemesi için lütfen dekonta (aşağıda örnekte görüldüğü gibi) yayınevinin adını ve hangi dergi için havale yapıldığını belirtiniz

Abone olmak için göndereceğiniz havale DEKONT ÖRNEĞİ

Alıcı veya Alacak Hesap	: Mebas Medikal Basın Yayın Ltd.Şti.
Hesap No:IBAN	: TR63 0006 2000 7010 0006 2994 33
Açıklama	: (Abonenin Adı Soyadı)