

Stargardt Hastalığı ve Peutz-Jeghers Sendromu Birlikteliği Gösteren Bir Olgu

İnci ULU GÜNGÖR¹, Nurşen ARITÜRK², İhsan ÖGE³

ÖZET

Stargardt Hastalığı ve Peutz-Jeghers Sendromunun her ikisi de genetik geçişli ve pigment metabolizmasında bozukluk gösteren klinik durumlardır. Literatürde, bu iki hastalığı birlikte bulunduran bir vaka bildirilmemiştir. Hastamızda bu birlikteliğin bulunmasından yola çıkarak, her iki hastalığın genetik zemin ve pigment metabolizması açısından ortak bir özellik taşıyıp taşımadıklarını tartıştık.

Anahtar Kelimeler: Stargardt Hastalığı, Peutz-Jeghers Sendromu, Genetik.

A CASE OF STARGARDT DISEASE TOGETHER WITH PEUTZ-JEGHERS SYNDROME

SUMMARY

Both, Stargardt Disease and Peutz-Jeghers Syndrome are genetic disorders which are related to deficiencies in pigment metabolism. In the literature, there is no accompanience of these two diseases. In the

aspect of our patient having the diagnosis of both diseases, we discussed the possibility of a common genetical basis or pathogenesis about pigment metabolism, between these two disorders.

Ret - Vit 2002; 10 : 278-282

Key Words: Stargardt Disease, Peutz-Jeghers' Syndrome, Genetic.

GİRİŞ

Stargardt Hastalığı genellikle otozomal resesif nadiren de otozomal dominant kalıtımla geçen bir maküler distrofi formudur. Çocukluk çağındaki retinal distrofilerin yaklaşık %7'sinden sorumludur¹. Otozomal resesif formu 1 numaralı kromozomun kısa kolunda, otozomal dominant formu ise 13 numaralı kromozomun uzun kolunda haritalanmıştır. Bulguları çocukluk çağında başlar ve genellikle ilk ya da ikinci dekatta görme azalması semptomu ile kendini belli eder.

1. Uzm. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, Samsun.

2. Doç. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, Samsun

3. Prof.Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, Samsun.

Klinikte özellikle arka kutupta makula bölgesinde toplanmış karakteristik beneklenmelerle tanımlanır. Bu hastalığın yetişkinlik çağında başlayan ve karakteristik beneklerin tüm fundusa yayıldığı formu, fundus flavimaculatus olarak adlandırılır. Fundus floresein anjiyografide (FFA) en karakteristik bulgu, sessiz ya da karanlık koroid olarak bilinen görünümdür. Bu görünüm devam eden retinal sirkülasyona karşılık, hipofloresan kalan koroidden kaynaklanır². Patolojik incelemeler, retina pigment epiteli (RPE) içinde lipofuksin pigmenti birikimini göstermektedir^{2,3}. Başlangıçta elektoretinogram (ERG) normal olabilir. Ancak ilerlemiş dönemlerde, hem ERG hem de elektrookülogramda (EOG) bozulmalar olabilir. Bu hastalarda, renkli görme de etkilenebilir.

Peutz-Jeghers sendromu ise, özellikle ince barsaklarda hamartomatöz polipler ile dudaklar, bukkal mukoza, avuç içi ve ayak tabanlarında melanin pigmentasyonları bulgularıyla karakterize, otozomal dominant geçişli ailesel polipozis sendromlarından biridir⁴. Polipler, histolojik olarak hamartomatöz yapıdadır ve düşük derecede malignleşme eğilimi gösterirler, çoğunlukla ince barsaklarda yerleşmiş olmakla birlikte, kolonda da görülebilir ve çocukluk çağından itibaren gelişmeye başlarlar⁵.

Biz, olgumuzda bu iki genetik hastalığın birlikte görülmesi nedeniyle aralarında bir bağlantı olup olmayacağını tartışmak istedik.

OLGU

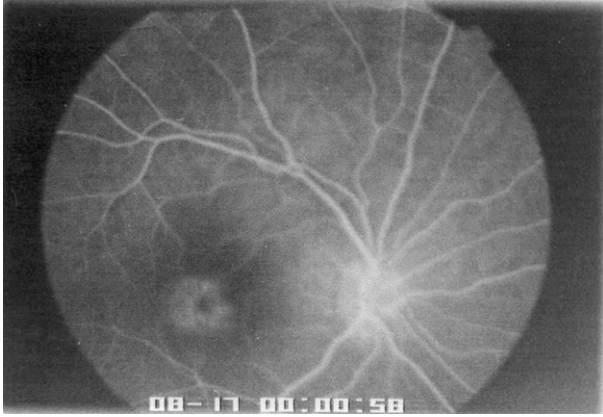
14 yaşındaki kız hasta, 5 aydan beri uzağı net görememe şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Öyküsünden, daha önce oral steroid tedavisi aldığı ancak şikayetinde iyileşme olmadığı öğrenildi. Muayenesinde, her iki

gözün görmesi 1/10 düzeyinde, ön segmentler ve göz içi basınç ölçümleri normaldi. Fundus muayenesinde, her iki tarafta papilla sınırları nazalde hafif silikti, sağ gözde daha belirgin olmak üzere her iki gözün makulalarında pigment değişikliği ile birlikte ödemli görünüm mevcuttu (Resim 1). Işık refleksi her iki gözde normal alınmakta idi ve afferent pupil defekti yoktu. Renkli görme muayenesinde Ishiara eşelini biraz zorlanmakla birlikte doğru okuyabiliyor, renk yumaklarını rahatlıkla ayırdedebiliyordu. Renkli görmede ve gece görmede herhangi bir zorlanma tariflemiyordu. FFA'de sağ gözde daha belirgin olmak üzere, her iki gözün makula bölgesinde, foveayı çevreleyen ve retina pigment epitelinde atrofik değişiklikleri temsil eden, anjiyografinin ilerleyen dakikalarında boyutları değişmeyen hiperfloresans tespit edildi (Resim 2,3).

Yapılan fizik muayenesinde, göz çevresinde, dudak ve ağız mukozasında pigmentasyon (Resim 4,5), batında geçirilmiş operasyona ait skar dışında belirgin patoloji saptanmadı. Yedi yaşında geçirilmiş bir intestinal operasyon öyküsü mevcuttu. Ailesinde ve kan bağıyla bağlı olduğu akrabalarında göz hastalığı olan başka kimse



Resim-1: Sağ göz renkli fundus fotoğrafında fovea çevresinde hale şeklinde renk değişikliği ve ödemli görünüm izlenmektedir.



Resim-2: Sağ göz erken dönem FFA görüntüsünde, foveayı çevreleyen, retina pigment epitelinde atrofik değişiklikleri temsil eden hiperfloresans.

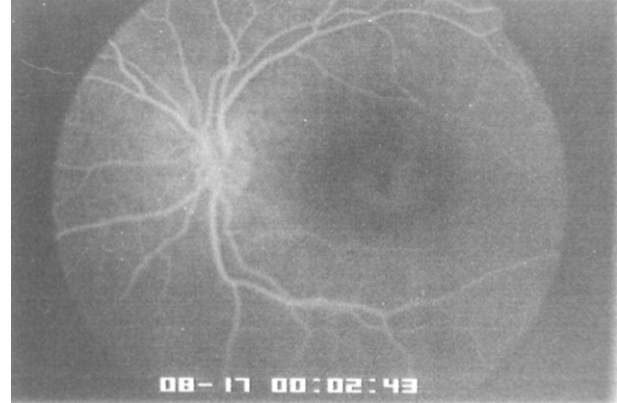
yoktu. Babaannesi, amcalarından birisi ve bu amcasının bir erkek çocuğunda barsak hastalığı öyküsü mevcut olup, yine babaannesi, babası, bir amcası ve bu amcasının iki çocuğunda dudaklarda pigmentasyon vardı.

Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı ve kan elektrolitleri normaldi. ASO 874 IU/ml (normali 0-200 IU/ml) dışında akut faz reaktanları normaldi. Akciğer grafisi, elektrokardiografisi, orbita ve beyin tomografileri ve özefagus-mide-duodenum grafisi normaldi. Baryumlu gastrointestinal sistem grafisinde, inen kolon proksimalinde 5 mm. boyutlu geniş tabanlı polip izlendi.

Hasta, pediatrik gastroenteroloji ve çocuk cerrahisi bölümleri tarafından konsülte edildi. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ışığında Peutz-Jeghers Sendromu tanısı ile hasta takibe alındı.

TARTIŞMA

Biz bu olguda, göz muayenesi ve FFA sonucunda Stargardt Hastalığı tanısına vardık. Yapılan soygeçmiş sorgulamasında, ailede



Resim-3: Sol göz erken dönem FFA görüntüsü.

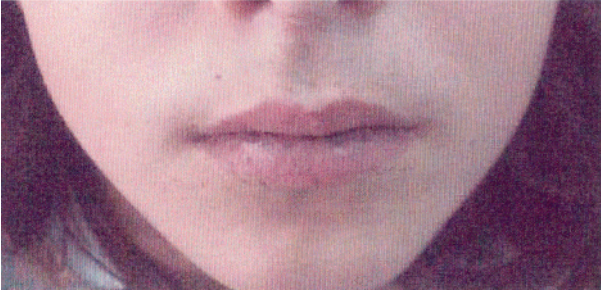
göz hastalığı olan başka birey yoktu. Ebeveynlerde akraba evliliği öyküsü de alınmadı. Bu nedenle olgunun, otozomal resessif ya da otozomal dominant kalıtım tiplerinden biriyle uyumluluğu tespit edilemedi.

Stargardt hastalığının histopatolojik incelemesinde, makula bölgesinde, retina pigment epiteli seviyesinde lipofuksin benzeri bir maddenin biriktiği belirlenmiştir^{2,3}. Bu hastalıkta, değişik oranlarda elektrofizyolojik bozuklukların olduğu birçok çalışmada saptanmıştır¹. Bunun nedeni muhtemelen, madde birikiminin yol açtığı retina fonksiyon bozukluğudur.

Stargardt hastalarında, renkli görme normal ya da değişik derecelerde bozulmuş olabilir. Armstrong ve ark.¹, yaptıkları çalışmada, 10 vakanın 5 tanesinde renkli görmede orta dereceli nonspesifik fonksiyon bozukluğu saptamışlardır. Bizim olgumuz da lshara eşelini okumada zorlanmakla birlikte, renk ayırımını doğru yapmaktadır.

Hastanın çekilen FFA'de özellikle sağ gözde belirgin olmak üzere, foveal koroidal kapiller atrofi ve çevresinde sızıntılı hiperfloresan lekeler mevcuttu.

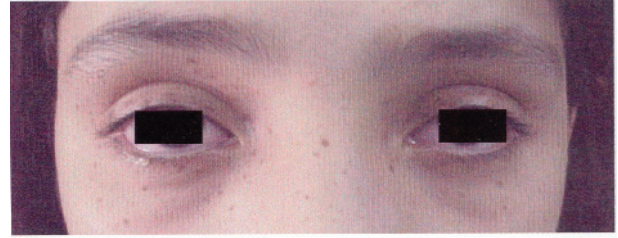
Peutz-Jeghers Sendromu, otozomal



Resim-4: Peutz-Jeghers'e ait dudaklarda gözlenen pigmentasyonlar.

dominant geçişli, 1/120000 oranında görülen, gastrointestinal sistemde hamartomatöz polipler, dudaklarda ve ağız mukozasında, göz çevresi gibi bazı cilt bölgelerinde siyah renkli pigmentasyonlarla seyreden bir klinik durum olarak tanımlanmıştır⁶. Sendromun bu iki özelliği dışında, az da olsa poliplerde malignleşme potansiyeli ve mide, meme, testis, over, uterus ve pankreas tümörleri ile ilişkisi üzerine yayınlanmış pek çok çalışma mevcuttur^{6,7}. Bu çalışmalarda, Peutz-Jeghers Sendromlu hastaların tüm bu klinik durumlara yatkınlıklarının, normal popülasyona göre arttığı ileri sürülmektedir. Ancak, Peutz-Jeghers Sendromu ile herhangi bir göz hastalığı arasında şimdiye kadar bir ilişki ya da birliktelik bildirilmemiştir.

Bizim vakamızdaki birliktelik, tamamen rastlantısal olabileceği gibi, genetik ya da metabolik bir bozukluğun ortak sonucu da olabilir. Peutz-Jeghers Sendromu, otozomal dominant kalıtımla aktarıldığı kesin olarak kabul edilen ancak hangi kromozomla kalıtıldığı konusunda halen araştırmaların devam ettiği bir klinik durumdur. 19. kromozomun kısa kolu üzerinde olduğunu ileri süren çalışmalar vardır^{5,6}. Tomlinson ve ark.⁸ yaptıkları bir genetik çalışmada, Peutz-Jeghers Sendromu ile ilişkili olduğu düşünülen bazı gen bölgelerini araştırmışlardır. Birinci



Resim-5: Peutz-Jeghers'e ait göz çevresi pigmentasyonları.

kromozomun kısa kolundaki bölgeler (1p31,1p32) ve 6. kromozomun uzun kolundaki 6q25 bölgesi ile ilişki bulunamamıştır. Ancak 6. kromozomun kısa kolundaki 6p11-cen bölgesi ile ilişkili olduğunu düşündüren bulgular elde edilmiştir. Stargardt Hastalığının da otozomal dominant geçişli formları vardır^{2,9}. Stargardt Hastalığının otozomal dominant geçişli formu için yapılan genetik araştırmalar, ilgili genin 13. kromozomun uzun kolu (13q34) üzerinde ya da 6. kromozomun uzun kolu üzerinde birkaç ayrı lokusda (6q13, 6q14, 6q15, 6q16) yerleşmiş olabileceğini göstermektedir^{2,9-13}. Tomlinson ve ark.⁸ çalışmasında, Peutz-Jeghers Sendromu ile ilişkili olabilecek 6p11-cen bölgesi, sentromere yakın, kromozomal kırılma alanı olarak tarif edilmiştir. Stone¹⁴ ise, Stargardt benzeri, ilerleyici dominant maküler distrofi tipleri ile ilgili bir genetik çalışmada, bu klinik durumun, 6. kromozomun uzun kolu üzerinde (6q) sentromere yakın bir lokusda haritalandığını gösteren bulgular elde etmiştir. Böylece, her ikisi de sentromere yakın olmak üzere, Stargardt Hastalığı 6. kromozomun uzun kolu, Peutz-Jeghers Sendromu ise kısa kolunda yerleşmiş lokuslarla ilgili görünmektedir. Sonuç olarak, bu iki ayrı klinik durumun, aynı kromozomun farklı bölgelerinde kalıtılmış olabileceğine ilişkin bulgular mevcuttur.

Yine, Griesinger'in¹³ çalışmasında, rod-

kon distrofisi, North Carolina maküler distrofisi, progresif bifokal korioretinal atrofi ve Stargardt hastalığının da içinde bulunduğu otozomal dominant maküler atrofi gibi klinik tablolar, içiçe geçmiş tablolar olarak tanımlanmış ve hepsinin birden, 6. kromozom üzerinde, 6p11-6q16 noktaları arasında, 30-cM bölgesi içinde uzanmış olduğu bildirilmiştir.

Bu iki klinik durum için ortak sayılabilecek bir başka özellik de, hücrel pigment birikimi göstermeleridir. Stargardt hastalığında, retina pigment epiteli hücreleri içinde, lipofuksin benzeri bir maddenin birikimi söz konusu iken; Peutz-Jeghers Sendromunda ağız mukozası, dudaklar ve bazı cilt bölgelerinde, epidermal-dermal birleşim yerinde bazal hücrelerde melanin pigmenti artmaktadır^{6,8,10}. Bu durum, her iki hastalığın bazı semptomlarının gelişiminde, pigment metabolizmasını etkileyen ortak bir bozukluğun olup olamayacağı sorusunu akla getirmektedir. Bizim olgumuz, mevcut bilgiler ışığında, büyük olasılıkla rastlantısal olarak bu iki klinik durumu aynı anda taşımaktadır. Ancak, daha önce böyle bir birlikteliğin bildirilmemiş olması dolayısıyla da ilginç bir olgu gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Armstrong JD, Meyer D, Xu S, et al: Long-term Follow-up of Stargardt's Disease and Fundus Flavimaculatus. *Ophthalmolog.* 1998;105: 448-457.
- 2- Parnell J R, Small K W.: Macular Dystrophies. In: Duker J S, Yanoff M (ed) *Ophthalmology* (1 st ed). London, UK, 1999; 8: 12,1-2.
- 3- Moloney J B M, Moloney D J, O'Connor M A.: Retinal function in Stargardt's Disease and Fundus Flavimaculatus. *Am J Ophthalmol*, 1983; 96: 57-65.
- 4- Bass M N, Smith L H, Van Dyke R W.: Neoplasms of the Gastrointestinal Tract. In: Andreoli T E (ed) *Cecil Essentials of Medicine*. (2 nd ed). Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1990; 297-303.
- 5- Baumgartner G, Neuweiler J, Herzog D.: Peutz-Jeghers Syndrome: Is Family Screening Needed ? *Pediatr Surg Int.* 2000; 16: 437-439.
- 6- McGarrity T J, Kulin H E, Zaino R J. Peutz-Jeghers Syndrome *Am J Gasroenterol* 2000; 95: 596-604.
- 7- Miyaki M. Peutz-Jeghers Syndrome. *Nippon Rinsho* 2000; 58: 1400-4.
- 8- Tomlinson IP, Olschwang S, Abelovitch D, et al: Testing Candidate Loci on Chromosomes 1 and 6 for Genetic Linkage to Peutz-Jeghers' Disease. *Ann Hum Genet* 1996; 60: 377-384.
- 9- Donoso LA, Frost A T, Stone E M, et al: Autosomal Dominant Stargardt-like Macular Dystrophy. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 564-570.
- 10- Zhang K, Bither PP, Park R, et al.: A Dominant Stargardt's Macular Dystrophy Locus Maps to Chromosome 13q34. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 759-764.
- 11- Gehrig A, Felbor U, Kessel RE, et al: Assessment of the Interphotoreceptor Matrix Proteoglycan-1 (IMPG1) Gene Localised to 6q13-q15 in Autosomal Dominant Stargardt-like Disease (ADSTGD), Progressive Bifocal Chorioretinal Atrophy (PBCRA), and North Carolina Macular Dystrophy (MCDR1). *J Med Genet* 1998; 35: 641-645.
- 12- Edwards A O, Miedziak A, Vrabec T, et al: Autosomal Dominant Stargardt-like Macular Dystrophy: I. Clinical Characterization, Longitudinal Follow-up, and Evidence for a Common Ancestry in Families Linked to Chromosome 6q14. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 426-435.
- 13- Griesinger IB, Sieving PA, Ayyagari R.: Autosomal Dominant Macular Atrophy at 6q14 excludes CORD7 and MCDR1/PBCRA loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 248-255.
- 14- Stone EM, Nichols BE, Kimura AE, et al: Clinical Features of a Stargardt-like Dominant Progressive Macular Dystrophy with Genetic Linkage to Chromosome 6q. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:765-772.