



İnme Risk Faktörleri Arasında Genetiğin Yeri; Nadir Görülen İki Sendromun İnmeyle Birlikteliğinin Tartışılması ve Literatür Taraması

The Role of Genetics Among Stroke Risk Factors: Discussion of Two Rare Genetic Syndromes Associated with Stroke and Literature Review

Eda Kılıç Çoban, Nilüfer Kale İçen, Mesude Özerden Acar, Melek Çolak Atmaca, Aysun Soysal
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

İnme akut gelişen, serebral işlevlerin fokal, kimi zaman global kaybına bağlı klinik semptom ve/veya bulgularıdır. İnmede değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, ırk, cinsiyet olarak sıralanırken, kazanılmış risk faktörleri arasında sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, obezite ön sıralarda yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda bu risk faktörlerinin yaklaşık %50'sinin etiolojide inme nedeni olduğu, geri kalan nedenler arasında genetik nedenlerin de önemli rol aldığı vurgulanmıştır. Bu yazımızda nadir görülen genetik sendromlardan Marfan sendromu ve Robinow sendromu tanısı ile takip edilmekte olan ve inme için başka bir risk faktörü saptanmamış iki olgumuzu sunarak, genetik sendromların inme etiolojisindeki rolüne dikkat çekmeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Marfan, Robinow, sendrom, inme, genetik

Summary

Stroke is defined as a focal or global neurologic impairment of sudden onset that lasts more than 24 hours or leads to death. The non-modifiable risk factors of stroke include age, race, and sex, and modifiable risk factors include smoking, hypertension, diabetes, and obesity. Previous studies have shown that these risk factors may be responsible for approximately 50% of patients who present with stroke. However, no risk factors were identified in the remaining half, and genetics may have been responsible for this group. In this manuscript, we present 2 patients with rare genetic syndromes, Marfan's syndrome and Robinow syndrome, who were referred to our clinic with stroke and had no other identifiable risk factors, and highlight the role of genetic syndromes in stroke etiology.

Keywords: Marfan, Robinow, syndrome, stroke, genetics

Giriş

İnme serebral işlevlerin akut olarak fokal, nadiren global kaybına bağlı klinik semptom ve/veya bulgularıdır. İnmede semptomlar 24 saatten uzun sürer yada ölüm gelişir ve vasküler orijin dışında bir neden saptanamaz (1). İnmede değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, ırk, cinsiyet olarak sıralanırken, kazanılmış risk faktörleri arasında sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet ve obezite ön sıralarda yer almaktadır. 1989 yılında Sacco ve ark.'nın (2) 1805 inme hastasında yaptıkları prospektif bir çalışmada bu risk faktörlerinin hastaların %50'sinde görüldüğü, geri kalan grupta genetik nedenlerin rol aldığı vurgulanmıştır. Heterojen etiyopatogenezi nedeniyle inmede genetik etkenlerin rolü tartışmalıdır; aile

öyküsü, ikiz çalışmaları ve yapılan gen incelemeleri farklı sonuçlar doğurmuştur (3). İnmeye neden olan genetik bozukluklar tek gen bozuklukları ya da poligenik bozukluklar olarak sınıflanmaktadır. Literatürde inme için potansiyel risk oluşturan genlerle ilgili çok sayıda çalışma olmasına karşın en büyük gelişmeler tek gen bozuklukları ile ilgilidir. Bunlar arasında CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy), CARASIL (Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy), Moya-Moya hastalığı, Fabry hastalığı, orak hücreli anemi, homosistinüri, MELAS (mitokondriyal myopati, ensefalopati, laktik asidoz ve inme), Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Eda Kılıç Çoban, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 409 15 15-18 40 E-posta: eda_coban@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 05.03.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.10.2014

tip IV bulunmaktadır (2,4). Genetik kökenli bu hastalıkların bir kısmı aile öyküsü ve anamnez vasıtası ile akla gelirken bir kısmında ise fenotipik özellikler tanıda uyarıcı olmaktadır.

Bu yazıda nadir görülen genetik sendromlardan Marfan sendromu ve Robinow sendromu tanısı ile takip edilmekte olan ve inme için başka bir risk faktörü saptanmamış iki olgu sunarak, genetik sendromların inme etiyojisindeki rolüne dikkat çekmeyi amaçladık.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Kırk beş yaşındaki erkek hasta acil nöroloji polikliniğimize sağ kolda güçsüzlük konuşma ve anlama bozukluğu şikayetleri ile başvurdu. Hastanın özgeçmişinde hipertansiyon varlığı, aort anevrizması nedeni ile opere olduğu, abdominal aortadan iliak arterlere uzanan diseksiyon öyküsü olduğu ve koroner by-pass geçirdiği öğrenildi. Hasta düzenli olarak metoprolol 50 mg/gün, ramipril 5 mg/gün, asetilsalisilik asit 100 mg/gün kullanmaktaydı. Hastanın fizik muayenesinde tipik marfanoid görünüm saptandı (Şekil 1a, 1b, 1c). Hastanın kan basıncı 140/90 mmHg olarak ölçüldü. Nörolojik muayenesinde konuşması dizartrikti, sağ kol ve bacakta früst parezisi (Medical Research Council (MRC) -5/5) mevcuttu. Hastanın kranyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) akut sol MCA enfarktı tespit edildi (Şekil 2a, 2b). Etiyolojik inceleme amaçlı yapılan transtorasik ekokardiyografisinde (EKO) orta derecede aort yetersizliği saptandı. Bilateral karotis ve



Şekil 1a. Marfan sendromunda uzun kemiklerin lineer uzaması nedeniyle gözlenen uzun ekstremiteler

vertebral arter Doppler ultrason görüntülemesinde (USG) özellikli saptanmazken kranyal MR anjiyografisinde vertebral arterde kontür düzensizliği, sağ vertebral arter V2 segmentte psödoanevrizma varlığı tespit edildi. Hastanın genç inme testleri ve vaskülit belirteçleri normal sınırlarda idi (homosistein, lupus eritematozus hücresi, lupus antikoagülanı, anti-trombin III, fibrinojen, protein C aktivitesi, protein S aktivitesi, antikardiyolipin IgM, antikardiyolipin IgG, antinükleer antikor, anti-nötrofil sitoplazmik antikor, p-ANCA, ENA profili, kompleman C3, kompleman C4, protrombin gen II mutasyonu, faktör V Leiden mutasyonu). Hastanın göz muayenesi normaldi. Yapılan kardiyoji konsültasyonu sonucunda, diseksiyon açısından riskli olabileceği düşünülerek transözafajial EKO (TEE) önerilmedi. Hastaya ek olarak oral antikoagülan tedavi önerilmedi. Hastanın tedavisi klopidogrel 75 mg/gün olarak düzenlendi, nöroloji poliklinik ve kardioloji takipleri önerildi.

Olgu 2

Yirmi dört yaşında erkek hasta acil polikliniğimize sağ kol ve bacakta güçsüzlük şikayetleri nedeni ile başvurdu. Hastanın öz ve soygeçmişinde kendisinin ve erkek kardeşinin Robinow sendromu tanısı aldığı ve çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı genetik bölümü tarafından tedavisiz takip edilmekte olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde fetüse benzer yüz görünümü, hipertelorizm, basık burun, kısa boy, ön kol ve ellerde kısalık mevcuttu (Şekil 3a, 3b). Nörolojik muayenesinde sağ hemiparezi (MRC -5/5) saptanan hastanın kranyal MR'sinde akut sol MCA



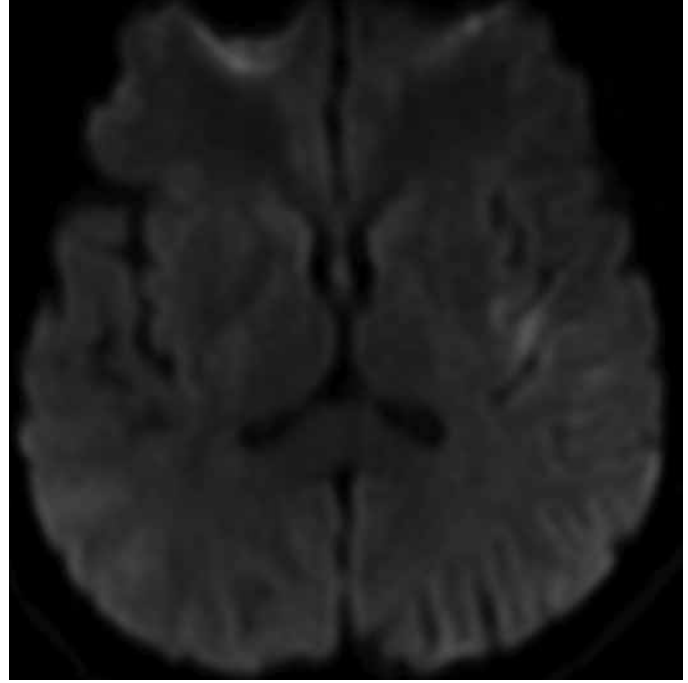
Şekil 1b. Marfan sendromunda uzun ve dar yüz görünümü

enfarktı tespit edildi (Şekil 4a, 4b, 4c). Transtorasik EKO incelemesi normaldi. Servikal damarların Doppler USG incelemesinde minimal aterosklerotik değişiklikler dışında patolojiye rastlanmadı. MR anjiyografileri normaldi. Ayırıcı tanı amaçlı yapılan genç inme testleri ve vaskülit belirteçleri normal sınırlarda saptandı. Hastaya yapılan ritm Holter monitorizasyonda temel olarak ritm sinüzoidal saptandı. İleri değerlendirme için yapılan TEE normal olarak değerlendirildi. Hastaya antiagregan tedavi (asetilsalisilik asit 300 mg/gün) başlandı. Nörolojik bulguları düzelen hasta nöroloji polikliniğinden takibi önerilerek taburcu edildi.

Tartışma

Marfan sendromu 15. kromozomu kodlayan fibrilin genindeki mutasyon nedeniyle gelişen otozomal dominant kalıtmı, iskelet, göz ve kardiyovasküler sistemi etkileyen bağ dokusu hastalığıdır (5). Hastalığın patofizyolojisinde, orta ve geniş çaplı damarlarda gelişen fibrillin defekti sonucu elastik liflerde harabiyet ortaya çıkmakta ve bunun sonucunda anevrizma oluşumuna ve arteryel diseksiyona neden olabilmektedir. Bu vasküler bozukluklar serebral ve spinal iskemi ya da kanamaya yol açabilmektedir (6). Ancak Marfan sendromlu hastalarda nörovasküler komplikasyonlar nadirdir. 2002 yılında Wityk ve ark.'nın (6) Marfan sendromlu hastalarda yaptığı 8 yıllık izlem sonunda hastaların sadece %3,5'unda nörovasküler bir olay yaşandığını; bunların yaklaşık %65'nin geçici iskemik atak, %10'unun serebral enfarkt, %10'unun spinal kord enfarktı,

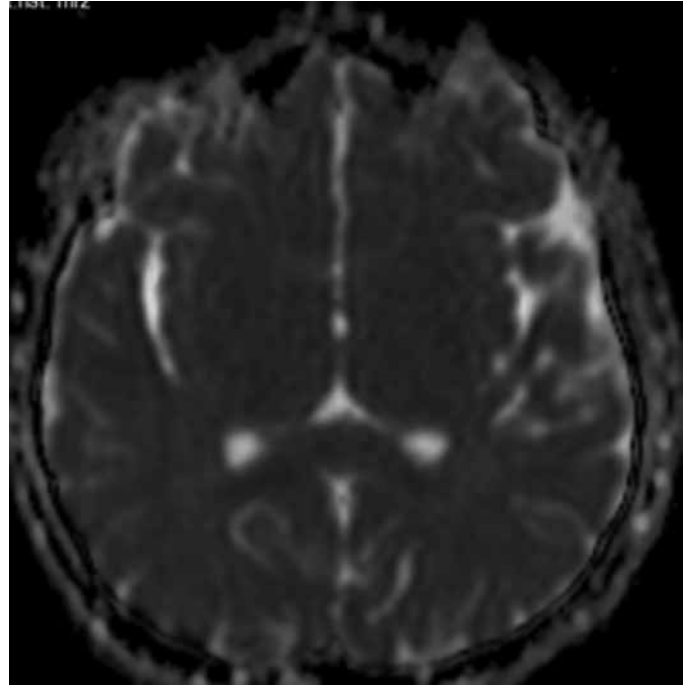
%10'unun subdural kanama ve %5'inin spinal subaraknoid kanama olduğunu tespit etmişlerdir. Serebral enfarkt geçirmiş 13 hastanın 12'sinde kardiyoembolik bir kaynak tanımlanmıştır. Wityk ve ark.'nın (6) 513 Marfan sendromlu hastada yaptığı bir incelemede hastaların yaş ortalamaları 40 yaş altı olmakla birlikte



Şekil 2a. Kranyal manyetik rezonans diffüzyon sekansında izlenen sol MCA akut enfarkt



Şekil 1c. Marfan sendromunda anormal kol mesafesi, artmış kulaç-boy oranı



Şekil 2b. ADC sekansında sol MCA akut enfarktı

genel aterosklerotik inme ile ilgili risk faktörleri az sayıda tespit edilmiştir. Bu hasta grubunda prostetik kalp kapağı, atriyal fibrilasyon, mitral kapak prolapsusu, aort kökü genişlemesi gibi kardiyak anomaliler daha sık gözlenmiştir.

Marfan sendromu ile ateroskleroz ilişkisi şu şekilde açıklanmaktadır; Fibrilin-1 eksikliği aortanın elastik laminasını etkileyerek elastoliziste görevli matris metalloprotein aktivitesini artırarak aort diseksiyonuna öncülük etmektedir. Marfan sendromunda homosistein yüksekliği, ekstrasellüler matris anormal glikozaminoglikan birikimine yol açarak elastik lamina bütünlüğünü bozmakta ve erken ateroskleroz plak oluşumuna neden olmaktadır (7). Aterosklerozun aort diseksiyonuna neden olan faktör olduğu düşünülmekle birlikte ancak küçük bir grup hastada ateroskleroz ile diseksiyon lokalizasyonu arasında bir ilişki gösterilebilmiştir (8).

Bizim hastamız bize başvurusundan önce aort anevrizması nedeni ile opere olmuş, koroner bypass geçirmiş, abdominal aortadan iliak arterlere uzanan diseksiyon tespit edilmiş ancak müdahale edilmemişti. Tetkikleri sırasında kranyal MR anjiyografide vertebral arter V2 segmentte saptanan psödoanevrizma görünümü ayrıca hastanın geçmişte kliniğe yansımamış bir vertebral arter diseksiyonu da geçirmiş olabileceğini düşündürdü. Hastanın kranyal MR'sinde büyük damar aterosklerozunu düşündürülen bir bulguya rastlanmadı. Hastamıza TEE dışında tüm inme etiyojisine yönelik tetkikler yapıldı, ancak bir patolojiye

rastlanmadı. Hastada ılımlı hipertansiyon dışında nörovasküler bir risk faktörü mevcut değildi. Mevcut tetkiklerle kardiyak kaynaklı bir anomali de tespit edilmedi. Ancak diseksiyona neden olabileceği düşünülerek önerilmeyen TEE'nin yapılamaması incelemelerde eksiklik oluşturdu. Koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi iskemik inme geçiren bir hastada mevcut aterosklerotik risk faktörlerinin bu hastanın klinik sendromuna sekonder olarak geliştiği düşünüldü. Hastamıza ekonomik nedenlerden dolayı gen analizi yapılamadı ancak teşhis için Gent kriterleri kullanıldı (9) (Tablo 1).

Gent kriterlerine göre Marfan Sendromu tanısı için sistemlerin en az ikisinde majör bulgular olmalı ve/veya bir majör ve 2 minör bulguyu içermelidir (10). Buna göre hastamız iskelet ve kardiyovasküler sisteme ait majör bulguların varlığı ile Marfan sendromu tanısı aldı.

Nadir bir sendrom olan Robinow sendromu mezomelik ekstremiteler kısıklığı, fetüse benzer yüz görünümü ve genital hipoplazi ile karakterizedir. Otozomal dominant ve resesif formları bulunmaktadır (11). Robinow sendromu ile ilişkili otozomal resesif formdan sorumlu genin 9q22 nolu kromozomun uzun kolunda lokalize olduğu ve ROR2 tirozin kinazın patogeneze sorumlu enzim olduğu bildirilmektedir. Dominant formda ROR2 tirozin kinazın majör rolünü destekleyen bulgu yoktur (11,12). Sendromun coğrafi bölge açısından göreceli olarak sık görüldüğü ülkelerden

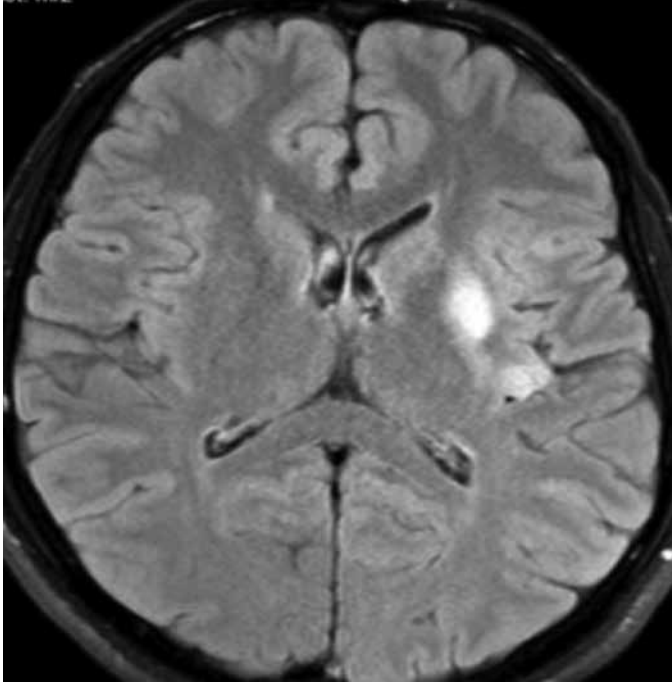


Şekil 3a. Robinow sendromunda mezomelik ekstremiteler kısıklığı

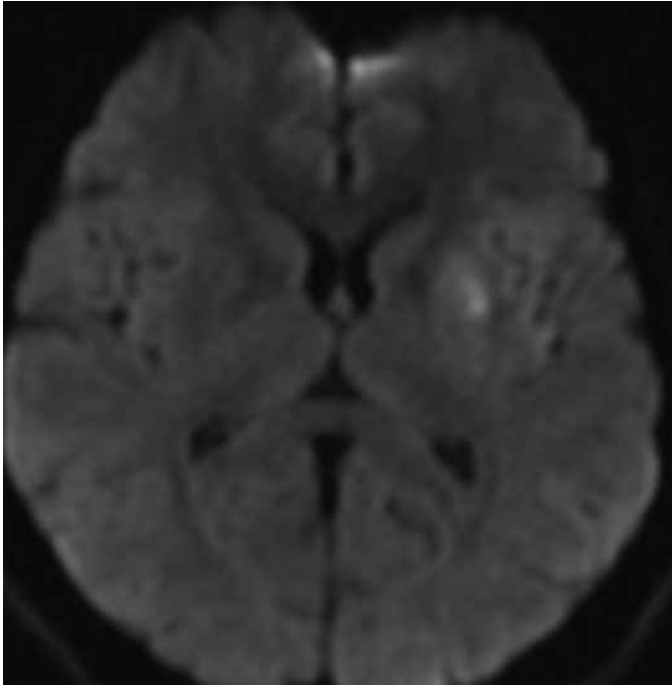


Şekil 3b. Robinow sendromunda fetüse benzer yüz görünümü, hipertelorizm, basık burun

birisi de Türkiye'dir. Sendromun özellikle resesif formuna Türkiye'de sık rastlandığı bildirilmektedir (12). Akşit ve ark. (13) dünyada bildirilen 80 olgunun 20'sinin Türkiye'den olduğunu, Türkiye'de bu sendromun insidansının yüksek olmasının nedeninin bu olgularda bildirilen %21 oranında akraba evliliği ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bizim olgumuz, bize başvurusundan önce Robinow



Şekil 4a. Sol MCA akut enfarkt

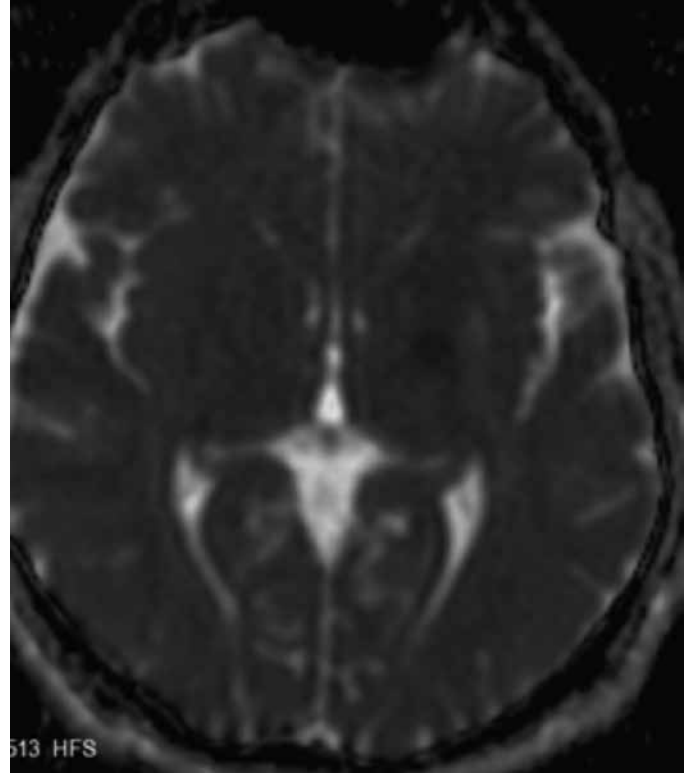


Şekil 4b. Diffüzyon sekansında akut sol MCA enfarktı

sendrom tanısını almış, anne ve babası arasında 2. derece akraba evliliği öyküsü olan ve kardeşinde de aynı sendrom teşhisi koyulmuş bir hastaydı. Hastanın nörovasküler risk faktörü bulunmamaktaydı, ayrıca inme etiyojisine yönelik yapılan araştırmalarında herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Literatürde Robinow sendromu ile direkt ilişkili bir inme olgusuna rastlanmamıştır. Ancak Oguri ve ark.'nın (14) kronik böbrek yetersizliği olup iskemik inme geçiren Japonlarda yapmış olduğu bir çalışmada hipertansiyon, diyabet, cinsiyet, yaş ve ROR2 genotip varlığı (resesif tip) iskemik inme ile ilişkili faktörler olarak tespit edilmiştir. Ayrıca literatürde tekrarlayan geçici iskemik ataklarla seyreden bir Robinow sendromlu 13 yaşında bir çocuk olguda Moyamoya hastalığı tespit edilmiştir (15). Literatürde Robinow sendromunun nörovasküler hastalıklarla ilişkisi bu çalışmalarla sınırlıdır.

Sonuç olarak, iskemik inmede bilinen risk faktörlerine ek olarak değiştirilemeyen risk faktörleri arasında genetik sendromlar da girmektedir. Bu sendromlar içinde Marfan sendromu fenotipik özellikleri nedeni ile daha çok tanınan, başta diseksiyon olmak üzere iskemik inmelere de yol açabilen bir bağ dokusu hastalığı iken, Robinow sendromu daha nadir görülen inme ile ilişkisi daha çok yapılacak çalışma ve olgu sunumları ile ortaya çıkacak bir sendromdur.

Bu iki olgudan yola çıkarak inme ünitemize başvuran hastalarda dikkat çekici fenotipik özellikler varlığında genetik nedenlerin de gözden geçirilmesi vurgulanmak istenmiş, dolayısıyla mevcut inme risk faktörlerine eklenebilecek yeni genetik sendromların varlığının ortaya çıkarılması ve bu doğrultuda genetik danışmanlık hizmetleri ile yeni kuşaklarda nörovasküler olayların önüne geçilmesi amaçlanmıştır.



Şekil 4c. ADC sekansında sol MCA akut enfarkt görünümü

Tablo 1. Gent kriterleri		
	Majör Kriterler	Minör Kriterler
İskelet sistemi	Pektus karinatum Pektus ekskavatum (cerrahi) Anormal kol mesafesi/uzunluk oranı Bilek, başparmak işareti Artmış skolyoz ve spondilolistezis Azalmış dirsek ekstansiyonu Mediyal malleolusun mediyal çıkığı Asetabuler protrüzyon	Pektus ekskavatum (orta) Hiper mobil eklemler Çok sayıda diş ile yüksek damak Tipik yüz görünümü
Oküler sistem		Artmış globe uzunluğu İris ve silier adale hipoplazisi
Kardiyo-vasküler sistem	Asendan aort dilatasyonu ± aort yetmezlik Valsalva sinüs tutulumu Tip A diseksiyonu	Mitral kapak prolapsusu ± mitral yetmezlik Pulmoner arterin dilatasyonu ± pulmoner darlık Kalsifiye mitral anulus (<40 yaş) Abdominal veya desendan aortada anevrizma / diseksiyon (<50 yaş)
Dura	Dural ektazi	
Pulmoner sistem		Spontan pnömotoraks Apikal blebler
Deri		Sitria (gebelik olabilir/olmayabilir) Rekürren ve insizyonel herni
Genetik	Fibrillin-1 mutasyonu, DNA Haplotipinin kalıtımı ailesel marfan ile ilişkilidir	
DNA: Deoksiribonükleik asit		

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. (Fotoğraf ve yazı için hasta onayı alındı.), **Konsept:** Eda Kılıç Çoban, Nilüfer Kale İçen, Mesude Özerden, Melek Çolak Atmaca, Aysun Soysal, **Dizayn:** Eda Kılıç Çoban, Nilüfer Kale İçen, Mesude Özerden, Melek Çolak Atmaca, Aysun Soysal, **Veri Toplama veya İşleme:** Eda Kılıç Çoban, Melek Çolak Atmaca, **Analiz veya Yorumlama:** Eda Kılıç Çoban, **Literatür Arama:** Eda Kılıç Çoban, **Yazan:** Eda Kılıç Çoban, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- World Health Organisation. The WHO STEP wise approach to stroke surveillance. Geneva: WHO,2005.
- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. I Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. Ann Neurol 1989;25:382-390.
- Razvi SSM, Bone I. Single gene disorders causing ischaemic stroke. J Neurol 2006;253:685-700.
- Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. Lancet Neurol 2007;6:149-161.
- Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders: a review. Stroke 1994;25:889-903.
- Wityk RJ, Zanferrari C, Oppenheimer S. Neurovascular complications of marfan syndrome: a retrospective, hospital-based study. Stroke 2002;33:680-684.
- McCully KS. Homocysteine, marfan syndrome and arteriosclerosis. Eur Heart J 2003;24:1995-1996.
- Macura KJ, Corl FM, Fishman EK, Bluemke DA. Pathogenesis in acute aortic syndromes: aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating atherosclerotic aortic ulcer AJR Am J Roentgenol 2003;181:309-316.
- Erentuğ V, Polat A, Kırallı K, Akıncı E, Yakut C. Marfan sendromunda kardiyovasküler tutulum ve tedavi. Anadolu Kardiyol Derg 2005;5:46-52.
- De Paeppe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996;62:417-426.
- Patton MA, Afzal AR. Robinow syndrome. J Med Genet 2002;39:305-310.
- van Bokhoven H, Celli J, Kayserili H, van Beusekom E, Balci S, Brussel W, Skovby F, Kerr B, Percin EF, Akarsu N, Brunner HG. Mutation of the gene encoding the ROR2 tyrosine kinase causes autosomal recessive Robinow syndrome. Nat Genet 2000;25:423-426.
- Akşit S, Aydınlioglu H, Dizdärer G, Çağlayan S, Bektaşlar D, Cin A. Is the frequency of Robinow syndrome relatively high in Turkey? Four more case reports. Clin Genet 1997; 52:226-230.
- Oguri M, Nagahiro T, Kamiya H, Ohno M, Kato K, Yokoi K, Yoshida T, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Nozowa Y, Yamada Y. Association of a polymorphism of ROR2 and ischemic stroke in Japanese individuals with chronic kidney disease. Experiment and Therapeutic Medicine 2010;1:377-384.
- Qaiser R, Scott RM, Smith ER. Identification of an association between robinow syndrome and moyamoya. Pediatr Neurosurg 2009;45:69-72.