

Two newborn case reports diagnosed as Walker Warburg syndrome

Walker Warburg sendromu: İki yenidoğan olgusu

Selma AKTAŞ¹®, Tuba Leman KARAKURT²®, Kürşad AYDIN³, Esra ÖNAL⁴

ABSTRACT

Walker-Warburg Syndrome (WWS) is an inherited autosomal recessive congenital muscular atrophy characterized by retinal and cerebral anomalies. In this report two cases who had history of consanguineous marriage diagnosed as WWS according to findings of hypotonia, typical MR images and high creatinine phosphokinase levels, were presented. The aim of presenting these cases was to emphasize the characteristic and diagnostic MR findings for WWS, to distract attention of radiologists and pediatricians to this rarely seen syndrome and to emphasize the genetic counseling of families due to autosomal recessive inheritance of WWS.

Keywords: Walker Warburg Syndrome, newborn, congenital muscular dystrophy

ÖZ

Walker-Warburg sendromu (WWS) otozomal resesif (OR) geçiş gösteren, retinal ve serebral anomaliler ile karakterize bir konjenital muskuler distrofidir. Bu makalede, öyküde akraba evliliği olan hipotoni, makrosefali, tipik MR bulguları ve yüksek kreatinin kinaz düzeyi ile WWS tanısı koyduğumuz iki olgu sunulacaktır. Bu olguların sunulmasındaki amaç WWS için karakteristik ve diagnostik olan MR bulgularını vurgulamak, nadir görülen bu sendrom için pediatristlerin yanı sıra radyologların da dikkatini çekmek, OR geçiş göstermesi nedeniyle aileye verilecek danışmanlığın önemini vurgulamaktır.

Anahtar kelimeler: Walker Warburg sendromu, yenidoğan, konjenital muskuler distrofi

GİRİŞ

Walker-Warburg sendromu (WWS) göz ve serebral anomalilerin eşlik ettiği, yüksek kreatinin fosfokinaz düzeyi ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren, lethal seyreden bir konjenital muskuler distrofidir^{1,2}.

Tip 2 lizensefali, hidrosefali, pontin ve serebellar hipoplazi (sıklıkla vermis hipoplazisi), serebellar kist, korpus kallozum agenezisi/hipoplazisi gibi serebral anomaliler; mikroftalmi, katarakt, retinada displas-

tik değişiklikler, nadir olarak glokom, buftalmus gibi göz anomalileri ve konjenital muskuler distrofi tanısallı bulgularıdır³. Manyetik Rezonans görüntüleme (MR) bulguları olan beyaz cevherde hipomyelinizasyon, lizensefali, hidrosefali, serebellar kist, serebellar hipoplazi/agenesi sendrom için tanısaldır. En karakteristik MR bulgusu; pons/serebellum hipoplazisi ve ponsmezensefalon bileşke yerinde dirseklenmedir⁴⁻⁷.

Sunacağımız 2 olguya klinik bulguların yanı sıra tipik MR bulguları ile tanı konulmuştur. Bu makale ile WWS

Received: 08.02.2018

Accepted: 03.04.2018

¹Department of Neonatology, Acıbadem University, İstanbul, Turkey

²Department of Pediatrics, Gaziosmanpaşa Taksim Training And Research Hospital, İstanbul, Turkey

³Department of Pediatric Neurology, Medipol University, İstanbul, Turkey

⁴Department of Neonatology, Gazi University, Ankara, Turkey

Corresponding author: Tuba Leman Karakurt, Department of Pediatrics, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

e-mail: tuubakaya@yahoo.com

ORCID ID's:

S.A. 0000-0001-7858-7292, T.L.K. 0000-0003-0818-8063

için karakteristik olan MR bulgularını vurgulamayı, nadir görülen bu sendrom için pediatriklerin yanı sıra radyologların da dikkatini çekmeyi amaçladık.

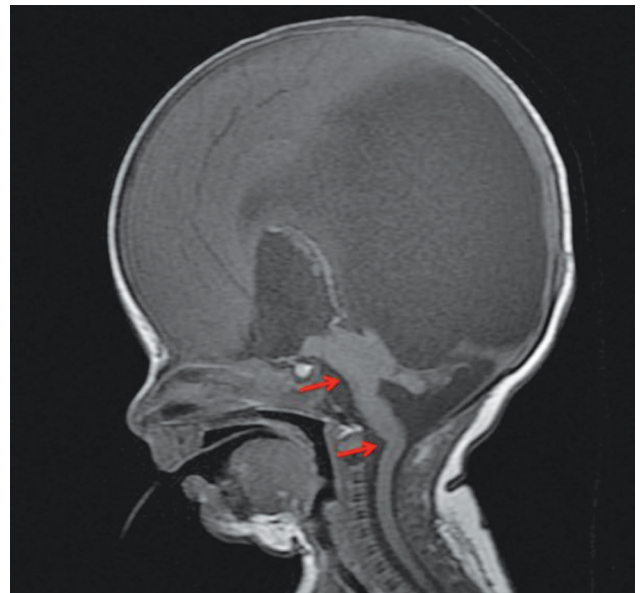
OLGU 1

Otuz dört yaşındaki annenin 6. gebeliğinden 4. yaşayan olarak 37. gebelik haftasında sezaryen ile APGAR 7/9 olarak doğan bebeğin intrauterin 24. haftadan itibaren bilinen hidrosefali tanısı mevcut idi. Fizik muayenesinde tartı: 2,570 g (25-50 p), boy: 46 cm (25-50 p), baş çevresi: 37,5 cm (>90 p) idi. Aksiyel hipotonisite mevcuttu, yenidoğan refleksleri alınmadı, ön ve arka fontanel geniş, sagittal sutur açıktı ve göz muayenesinde bilateral korneal opasite belirlendi. Soygeçmişinde akraba evliliği (anne ve baba teyze çocukları), 1 abortus, 1 tane hidrosefali nedeniyle tahliye edilen bebek öyküsü vardı. Transfontanel ultrasonografi (TFUSG), 4. ventrikül belirgin, 3. ve lateral ventrikül dilate ve serebral parankim incelmış olarak rapor edildi. Aynı gün çekilen kranial bilgisayarlı tomografi (BT), TFUSG ile uyumlu idi. Hastaya ek anomali birlikteliği açısından yapılan abdominal USG normal idi, ekokardiyografide sekundum ASD,

ince PDA ve sol periferik pulmoner stenoz belirlendi. Kromozom analizi 46,XX olarak rapor edildi. Hastaya 6. gününde hidrosefali nedeni ile şant takıldı. Korneal opasite nedeni ile istenen göz konsültasyonunda katarakt ve buftalmus, takiben yapılan göz USG'de glokom tanısı koyuldu. Doğum sonrası 9. gün çekilen MR'da 4. ventrikülde dilatasyon, triventriküler hidrosefali, serebellar (özellikle vermis) ve pontin hipoplazi, mezensefalon-pons ve medulla oblongata- spinal kord bileşke yerinde dirseklenme, cerebellar kistler, agiri (Figür 1a, 1b, 1c) görüldü. İntrauterin enfeksiyon açısından TORCH IgM ve IgG gönderildi. Rubella IgG ve CMV IgG pozitif, anne ve bebeğin TORCH IgM negatifti. CMV PCR negatifti. Tarama için alınan tiroid fonksiyon testinde TSH: 120, St4: 0.57 Uıu/mL idi. Annede bilinen hipotiroidi öyküsü yoktu ancak anneden tiroid fonksiyon testleri ve idrar iyot düzeyi gönderilemedi. Santral hipotiroidiyi ekarte etmek için hastadan gönderilen diğer hipofiz hormon düzeyleri normal aralıkta idi. Hastaya hipotiroidi için 12 mcg/kg'dan levotiroksin başlandı. Hidrosefali ile seyreden metabolik hastalıklardan mukopolisakkaridozlar ve Gaucher hastalığı için tetkik edildi, sonuçlar normal olarak değerlendirildi. Konjenital muskuler distrofi



Figür 1a. Cerebellar kistler.



Figür 1b. Beyin sapı (pons, cerebellar ve özellikle vermis hipoplazisi), corpus callosum hipoplazisi, pons-mezensefalon ve mezensefalon-spinal kord birleşke bölgesinde dirseklenme (kırmızı oklar ile işaretlendi), agiri.



Figür 1c. Ventriküler dilatasyon, hipomyelinizasyon.



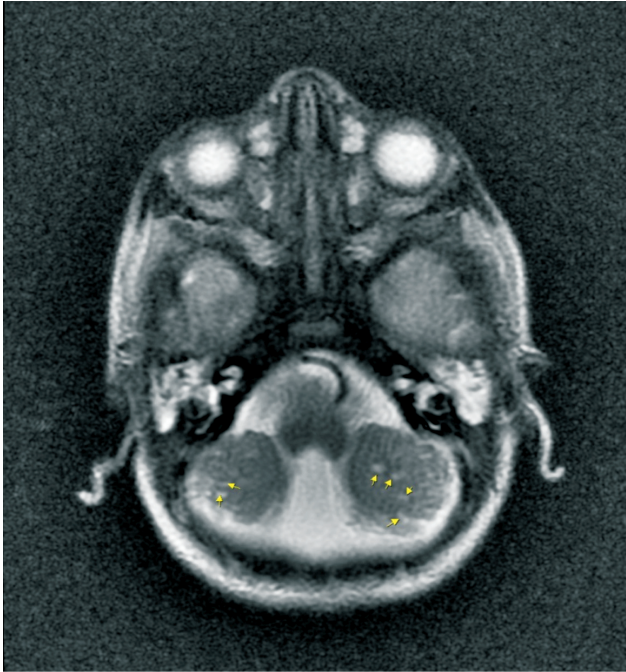
Figür 2a. Pons hipoplazi, Mezensefalon-pons bileşke düzeyinde posteriora açılma ve buna bağlı dorsal kink ve medulla oblongata-servikal kord bileşkesinde posteriora açılma (kırmızı oklar), Posteriora serebellar hipoplazi, corpus callosum gövde ve splenium izlenmiyor (sarı oklar).

Ön tanısı ile alınan kreatinin kinaz (CK) yüksekti. Hastaya hidrosefali, göz bulguları, hipotonisite, yüksek CK düzeyi ve tipik MR bulguları ile WWS tanısı koyuldu. Tarafımızdan takip edilen ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile yineleyen hastane yatışları olan hasta 9 aylıkken kaybedildi.

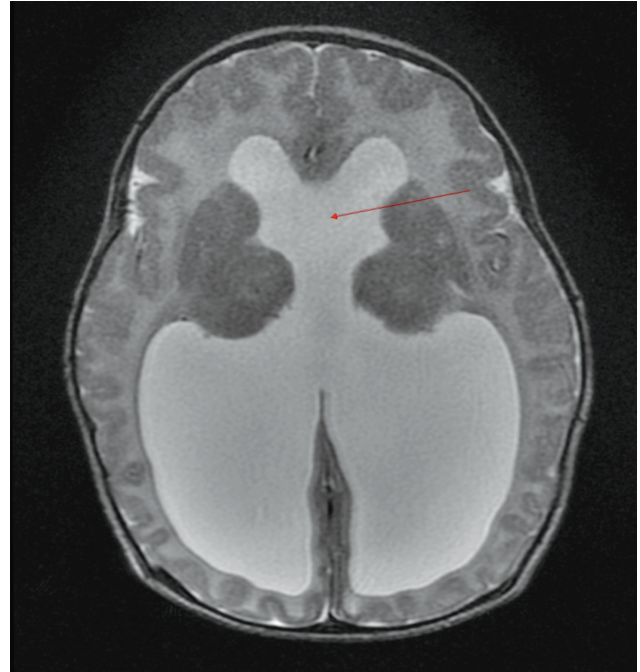
OLGU 2

Otuz yedi yaşındaki annenin 6. gebeliğinden 6. yaşayan olarak 36 hafta 4 günlükken sezaryen ile APGAR 8/9 olarak doğan bebek, 4. gün omfalit nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Soygeçmişinde anne-baba arasında akrabalık (amca çocukları) ve 1 kardeşinde serebral palsi öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde tartı: 2,550 g (25-50p), boy: 48 cm (25-50p) ve baş çevresi: 36,5 cm (>90p) idi. Ön ve arka fontanel geniş açıktı. Hipotonisitesi mevcuttu. Hemogram ve biyokimyasal değerlerinde anormal bulguya rastlanmayan hastanın kreatin kinaz (CK) düzeyi 1842 U/L saptandı. Tiroid fonksiyon testleri ve TORCH IgM/IgG normaldi. Baş çevresi büyüklüğü ve

geniş fontaneler nedeniyle yapılan TFUSG lateral ventriküllerin ileri derece dilate olduğu ve septum pellucidumun seçilemediği şeklinde raporlandı. Yoğun bakım izleminde konjonktivit bulgularının dirençli seyretmesi ve muayenesinde ışık reflekslerinin net alınamaması üzerine yapılan göz muayenesinde sağ göz korneada ön sineşiye bağlı korneal kesafet, infernazal iris kornea ile yapışık, iriste limbusa yakın bölgede multiple küçük çapta translüminasyon defekti, sol gözde kornea santralinde 1 mm haze, perifer iriste limbusla birleşme bölgesinde küçük çaplı iris translüminasyon defekti olduğu belirtildi. Hastada göz bulguları, hidrosefali, hipotonisite ve yüksek CK nedeniyle ön tanıda Walker Warburg sendromu düşünüldü. İleri görüntüleme olarak çekilen kranial-spinal MR görüntülemesinde her iki serebellum volümünün azalmış olduğu, serebellar hemisferlerde milimetrik boyutlarda hipoplazi ve displazi lehine değerlendirilebilecek kistik görünümünün, mezensefalon-pons ve medulla oblongata-spinal kord bileşke düzeyinde posteriora açılmanın, ayrıca pons volumünde azalmanın dikkati çektiği (Figür 2a, 2b, 2c) ve radyolojik



Figür 2b. Her iki serebellum volumu azalmış olup, serebellar hemisferlerde milimetrik boyutlarda T2 ağırlıklı serilerde hiperintens izlenen kistik görünümler (sarı oklar) dikkati çekmektedir (cerebellar malformasyonlar; hipoplazi ve displazi).



Figür 2c: Belirgin hidrocefali, orta hat yapılarında septum pellucidum izlenmiyor (kırmızı ok).

bulguların WWS ön tanısını desteklemekte olduğu belirtildi. Yapılan batın USG'de karaciğer ve dalak normal olarak değerlendirildi, ancak renal USG'de bilateral grade 3 hidronefroz belirlendi, hasta taburcu edilirken Pediatrik Nefroloji Bölümüne yönlendirildi. Genel durumu düzelen, vital bulguları stabil seyreden hasta takipli olduğu bölümlerin poliklinik kontrollerine gelmek üzere yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu edildi.

TARTIŞMA

WWS hastalar doğumda semptomatikler; jeneralize hipotoni, güçsüzlük ve makrosefali tipik özellikleridir. Migrasyon anomalileri grubunda nadir görülen bir hastalık olan WWS'un tanı kriterleri tip 2 lizensefali, serebellar malformasyon, retinal malformasyon ve konjenital muskuler distrofidir². Bu bulgular hastaların neredeyse tamamında görülürken Dobyns ve ark.'nın² 21'i kendi hastaları olmak üzere 63 WWS'lu olguyu derledikleri makalede, ön boşluk malformasyonları (korneal opasite, iridokorneal açıda darlık,

glokom, katarakt), mikroftalmi, kolobom, ventriküler dilatasyon/hidrocefali, Dandy-Walker malformasyonu, makrosefali, posterior ensefalosel, konjenital kontraktürler ve yarı damak-dudak görülen diğer bulgular olarak belirtilmiştir. WWS'nun dünyadaki insidansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak kuzey doğu İtalya'dan bir yayında insidans 100.000 canlı doğumda 1,2 olarak verilmiştir⁸.

Ayırıcı tanıda birbirine çok benzeyen, konjenital muskuler distrofinin, göz ve beyin anomalilerinin eşlik ettiği Fukuyama tipi konjenital muskuler distrofi ve Muscle-Eye-Brain hastalığı düşünülmelidir^{1,4,9}.

Yapılan çalışmalarda, WWS için protein O-mannosyltransferase 1 ve 2 (POMT 1 ve POMT 2), Fukuyama için Fukutin-related protein (FKRP)'de, MEB için POMGnT1 protein geninde mutasyon gösterilmiştir^{10,11}. Gen tarama testlerinin maliyetinin çok yüksek olması, ülkemizde yapılamaması, mutasyonun ancak olguların %10-20'de gösterilebilmesi nedeniyle olgularımızda gen analizi yapılamadı.

Konjenital muskuler distrofi ile karakterize hastalıklarda bir kas enzimi olan CK genellikle yüksektir¹. Her iki olgumuzda da belirgin kreatin kinaz yüksekliği saptandı.

Hastalığın major göz bulguları korneal opasite, mikroftalmi, katarakt, optik sinir hipoplazisi, kolobomlar, glokom ve hipertelorizmdir^{2,12}. Hakim ve ark.¹³ tarafından 2018 yılında yayınlanan olguda, WWS'da nadir görülen bilateral retina dekolmanı bildirilmiştir. Ayvaz ve ark.¹⁴, 3 WWS olguyu değerlendirdikleri makalede, olgulardan birinde bilateral subretinal kanama rapor etmişlerdir. Her iki olgumuzda da literatürle uyumlu olarak hastalığın göz bulguları mevcuttu.

Serebral bulgular radyolojik görüntüleme (TFUSG, BT, MR) ile tanı alır. Bu sendrom için MR bulguları oldukça tanısaldır. En sık izlenen beyin anomalileri tip 2 lizensefali, hidrosefali, serebellar hipoplazi, serebellar kist, korpus kallozum hipoplazisi ya da agenezisi, hipomiyelinizasyon, alt beyin sapı hipoplazisi, oksipital ensefalosel veya meningoseldir. MR bulguları içinde WWS için en tipik olanlar pons-mezensefalon, medulla oblongata-spinal kord bileşke bölgesinde açılanma, tip 2 lizensefali, serebellar hipoplazi, korpus kallozum hipoplazisi ve serebellar kistlerdir⁵. Semerci ve ark.¹⁵ ile Kırıl ve ark.¹⁶ bildirdikleri olgu sunumlarında, literatür ile benzer serebral MR bulgularını vurgulamışlardır. Her iki olgumuzun MR görüntülemesinde pons-mezensefalon, medulla oblongata-spinal kord bileşke bölgesinde açılanma, serebellar/pons/korpus kallozum hipoplazisi ve serebellar kistler görüldü.

WWS renal tutulumu ile ilgili literatürde sınırlı sayıda olgu bulunmaktadır. Prenatal tanı alan 3 WWS'lu fetusun bildirildiği makalede fetusların birinin otopsi bulgularında renal kistler ve üreteropelvik bileşke darlığı gösterilmiştir¹⁷. ISPD gen mutasyonu gösterilen diğer bir WWS'lu fetusta multistik sol böbrek olduğu raporlanmıştır¹⁸. Nabhan ve ark.¹⁹ POMT2 gen mutasyonu belirlenen ve WWS tanısı alan 4 kardeşteki fenotipik değişkenliği literatür eşliğinde gözden geçirdikleri makalede kardeşlerden ikisinde bilateral kistik böbreğe bağlı renomegali bildirmişlerdir. Bizim de olgularımızın birinde bilateral grade 3 hidronefroz belirlendi.

WWS olgularının çoğunluğu solunum yetmezliği, pnömoni, nöbet geçirme, hipertermi ve/veya ventriküler fibrilasyon nedeniyle ilk 1 yılda kaybedilir. %5-10 hasta 5 yaşını geçer, bu olguların mental ve motor gelişimi daha iyidir². İlk olgumuz yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonları sonrası 9. ayında kaybedilmiştir, diğer olgumuzun takip ve tedavileri devam etmektedir.

WWS otozomal resesif geçiş göstermesi nedeniyle öyküde akraba evliliği önemlidir¹⁰. Taşıyıcı olan çiftin her gebelikte WWS'lu bebek sahibi olma olasılığı %25'tir. Prenatal tanı genellikle ailede indeks olgu öyküsü varlığında tipik USG bulguları ile konulur. Ailelere prekonsepsiyonel genetik danışmanlık verilmelidir. Anöploidiyi dışlamak ve indeks olgunun genetik mutasyonu biliniyorsa mutasyon varlığını araştırmak için amniyosentez önerilebilir²⁰. Her 2 olgumuzun da anne ve babası arasında akrabalık mevcuttu. Ailelere taburculuk öncesi bu hastalığın diğer gebeliklerde yineleyebileceği, gebelik durumunda hekimin indeks olgu ile ilgili bilgilendirilmesi gerektiği anlatıldı.

Sonuç olarak, hidrosefali saptanan yenidoğanlarda göz muayenesi ayrıntılı yapılmalı, MR görüntüleri dikkatli değerlendirilmeli ve akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde otozomal resesif geçiş gösteren WWS akıldan tutulmalıdır, tanısı doğrulanan olguların ebeveynleri diğer gebeliklerde hastalığın yineleyebileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Vajsar J, Schachter H. Walker-Warburg syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006;1:29. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-29>
2. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. Am J Med Genet. 1989;32:195-210. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320320213>
3. Zaleski CG, Abdenour GE. Pediatric case of the day. Walker-Warburg syndrome (cerebro-ocular dysplasia-muscular dystrophy). Radiographics 1997;17:1319-23. <https://doi.org/10.1148/radiographics.17.5.9308119>
4. Barkovich AJ. Neuroimaging manifestations and classification of congenital muscular dystrophies. Am J Neuroradiol.

- 1998;19:1389-96.
5. Van der Knaap MS, Smit LM, Barth PG, et al. Magnetic resonance imaging in classification of congenital muscular dystrophies with brain abnormalities. *Ann Neurol*. 1997;42:50-9. <https://doi.org/10.1002/ana.410420110>
 6. Valanne L, Pihko H, Katevuo K, et al. MRI of the brain in muscle-eye-brain (MEB) disease. *Neuroradiology* 1994;36:473-6. <https://doi.org/10.1007/BF00593687>
 7. Altınok D, Dinçer A, Yıldız YT, Tacal T. Walker-Warburg Sendromu: MRG bulguları. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2000;6:233-6.
 8. Mostacciolo ML., Miorin M, Martinello F, et al. Genetic epidemiology of congenital muscular dystrophy in a sample from the north-east Italy. *Hum Genet*. 1996;97:277-9. <https://doi.org/10.1007/BF02185752>
 9. Toda T, Yoshioka M, Nakahori Y, et al. Genetic identity of fukuyama-type congenital muscular dystrophy and Walker-Warburg syndrome. *Ann Neurol*. 1995;37:99-101. <https://doi.org/10.1002/ana.410370118>
 10. Ohtsuka, Y, Kanagawa, M, Yu C, et al. Fukutin is prerequisite to ameliorate muscular dystrophic phenotype by myofiber-selective large expression. *Sci Rep*. 2015;5:8316. <https://doi.org/10.1038/srep08316>
 11. Van Reeuwijk J, Janssen M, van den Elzen C, et al. POMT2 mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet*. 2005;42:907-12. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.031963>
 12. Gerding H, Gullotta F, Kuchelmeister K, Busse H. Ocular findings in Walker-Warburg syndrome. *Child Nerv Syst*. 1993;9:418-20. <https://doi.org/10.1007/BF00306196>
 13. Hakim N, Soare C, Hakim J. Bilateral total retinal detachment at birth: a case report of Walker-Warburg syndrome. *Int Med Case Rep J*. 2018;11:1-4. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S154223>
 14. Ayvaz A, Atalar M, Koçak O, İçağasıoğlu FD. Three Cases of Walker Warburg Syndrome. *J Clin Anal Med*. 2014;5:338-30. <https://doi.org/10.4328/JCAM.833>
 15. Semerci C, Şenel S, Okumuş N ve ark. Bir olgu nedeniyle Walker Warburg sendromu ve yeni görüşler. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003;45:213-7.
 16. Kıral A, Yılmaz B, Zara Z, İşgüven P. Nadir Görülen Bir Hipotoni Olgusu: Walker-Warburg Sendromu. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2013; 7:11-15.
 17. Gasser B, Lindner V, Dreyfus M, et al. Prenatal diagnosis of Walker-Warburg syndrome in three sibs. *Am J Med Genet*. 1998;5:107-110. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980305\)76:2<107::AID-AJMG1>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980305)76:2<107::AID-AJMG1>3.0.CO;2-Q)
 18. Trkova M, Krutikova V, Smetanova D, et al. ISPD gene homozygous deletion identified by SNP array confirms prenatal manifestation of Walker-Warburg syndrome. *Eur J Med Genet*. 2015;58:372-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.05.004>
 19. Nabhan MM, ElKhateeb N, Braun DA, et al. Cystic kidneys in fetal Walker-Warburg syndrome with POMT2 mutation: Intrafamilial phenotypic variability in four siblings and review of literature. *Am J Med Genet A*. 2017;173:2697-702. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38393>
 20. Tuuli MG, Odibo AO. Walker-Warburg Syndrome. In: D'alton ME, Odibo AO, Feltovich H, editors. *Obstetric Imaging Fetal Diagnosis and Care*. 2nd ed Philadelphia: Elsevier; 2018. p189-190. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44548-1.00038-3>