

OLGU SUNUMU

CASE REPORT

PSÖDOKSANTOMA ELASTİKUMDA SEREBRAL TUTULUM: OLGU SUNUMU

Eylem DEĞİRMENCİ, Çağdaş ERDOĞAN, Attila OĞUZHANOĞLU

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

ÖZET

Psödoksantoma elastikum (PXE), elastik liflerin progresif fragmantasyonu ve kalsifikasyonu ile karakterize, nadir görülen bir konnektif doku hastalığıdır. Genellikle kutanöz, oküler ve vasküler sistem tutulumu ile karakterizedir ve nörolojik komplikasyonlar sıklıkla vasküler yetmezliğe ikincil gelişir. Kırk üç yaşında, erkek hasta dizartri, ataksi ve görme kaybı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Muayenesinde bilateral aksillar bölge ve boyun bölgesinde gevşek deri ile gövdede atrofik, soluk viyole maküler lezyonlar izlendi. Fundus muayenesinde damarsal çizgilenmeler izlenen olgunun cilt biyopsisinde orta ve derin dermiste, kalsifiye, dejenere elastik fibriller saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde ise yaygın beyaz cevher lezyonları mevcuttu. Nadir görülen hastalıkların tanısının akılda tutulması, tanı ve tedavide gecikme yaşanmaması, sistemik komplikasyonların azaltılması ve hatta önlenmesi açısından öneme sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Psödoksantoma elastikum, serebral tutulum, iskemik inme.

CEREBRAL INVOLVEMENT IN PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM: CASE REPORT

ABSTRACT

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is a rarely seen connective tissue disease which is characterized by progressive fragmentation and calcification of elastic fibers. Generally it is characterized by cutaneous, ocular and vascular system involvement and neurological complications are usually secondary to vascular insufficiency. 43 years old male patient had a progressive dysarthria, ataxia and vision loss which started many years ago referred to our clinic. Loose skin was seen on bilateral his axillar region and neck with atrophic, pale viola macular lesions on his body. There was "angioid streaks" on fundus examination and skin biopsy showed calcified degenerated elastic fibers on middle and deep dermis. Diffuse white matter lesions were determined on cranial imaging. To keep in mind the diagnosis of rare diseases would be helpful in early diagnosis and treatment, reducing and even preventing systemic complications.

Key Words: Pseudoxanthoma elasticum, cerebral involvement, ischemic stroke.

GİRİŞ

Psödoksantoma elastikum (PXE), elastik liflerin progresif fragmantasyonu ve kalsifikasyonu ile karakterize, nadir görülen bir konnektif doku hastalığıdır. Genellikle kutanöz, oküler ve vasküler sistem tutulumu ile karakterizedir. Nörolojik komplikasyonlar vasküler yetmezlik, multipl laküner infaktlar, anevrizmalar, subaraknoid ve intraserebral kanamalar ve ilerleyici mental kayıplar şeklinde sıralanabilir. Hastalığın nörolojik komplikasyonlarından sorumlu ana mekanizmalar ise arterial dejenerasyon ve oklüzyon, sistemik hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalığa ikincil gelişen serebral vasküler olaylardır (1-6).

Psödoksantoma elastikum tanılı 100 hastanın 17 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada sekiz hastada iskemik inme geliştiği bildirilmiştir (2).

Grönblad-Strandberg sendromu olarak da adlandırılan PXE otozomal geçişli elastik doku hastalığıdır ve 16.kromozom (16p13.1) üzerinde bulunan ABCC6 geninin mutasyonu sonucu ortaya çıkar. ABCC6 geni proteinlerin ATP-bağlayıcı kaskat ailesinin bir üyesi olan multidrug-rezistans protein 6'yı (MRP6) kodlar. MRP6 normal fonksiyonunun vücudun bazı spesifik bölgelerinde ekstrasellüler matriks depozisyonu veya döngüsünde kritik olduğu düşünülen bir transmembran taşıyıcısıdır.

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Eylem Değirmenci Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Denizli.

Tel: 0258 4440728/5677 **E-posta:** eylemteke@yahoo.com

Geliş Tarihi: 30.07.2012 **Kabul Tarihi:** 05.12.2012

Received: 30.07.2012 **Accepted:** 05.12.2012

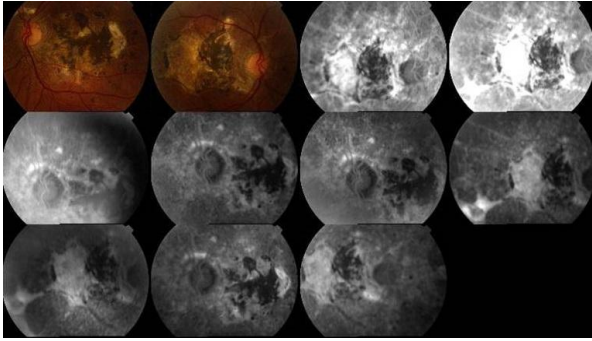
Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Değirmenci E, Erdoğan Ç, Oğuzhanoglu A. Psödoksantoma elastikumda serebral tutulum. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2013; 19 (2): 72-75 doi: 10.5505/tbdhd.2013.70299.

Değirmenci ve ark.

Psödoksantoma elastikum hastalarında inme riskinin üç ila altı kat daha fazla olduğu bildirilmekle (3) birlikte özellikle ülkemizde PXE hastalarında inme riski ile ilişkili veri bulunmamaktadır. Bu yazıda tipik cilt bulguları olmasına rağmen santral sinir sistemi tutulumuna dair yakınmalarda başvuran bir olgu sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

Kırk üç yaşında, erkek hasta dört yıl önce başlayan, ilerleyici seyreden dizartri, ataksi ve 20 yaşından sonra başlayan ilerleyici görme kaybı ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünde bir yıl önce, bu yakınmalarının üzerine eklenen ani başlayan ve yaklaşık olarak bir hafta süren dengesizlik yakınmasının olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenede direkt ve indirekt ışık refleksi her iki gözde alınıyordu, düzeltilmiş görme keskinliği sağ gözde 0,1, sol gözde 0,05 olarak ölçüldü. Göz dibi incelemesinde her iki gözde damarsal çizgilenmeler ve maküler skarlar izlendi (Şekil 1).



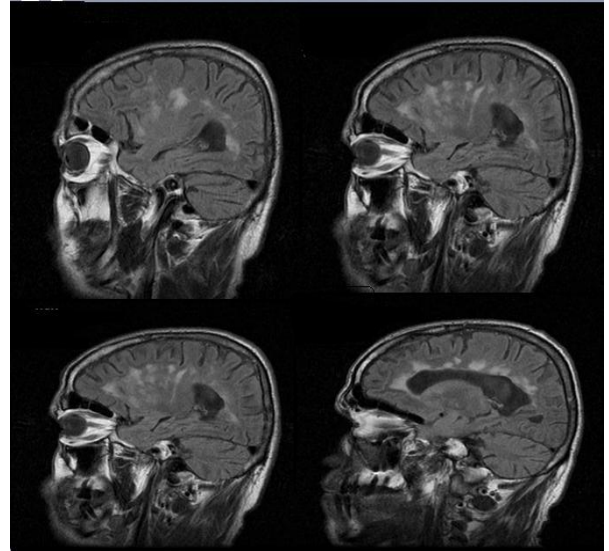
Şekil 1. Göz dibi incelemesi; Her iki gözde damarsal çizgilenmeler ve maküler skarlar.

Serebellar muayenesinde dizarti, bilateral dismetri ve disdiadokinezi saptanan olgunun yürüyüşü ataksik olarak değerlendirildi. Ekstremitelerde kas güçsüzlüğü yoktu. Derin tendon refleksi alt ve üst ekstremitelerde hiperaktif ve bilateral alt ekstremitelerde Aschil klonusu mevcuttu. Yüzeysel ve derin duyu muayeneleri ise normaldi. Hastanın fizik muayenesinde bilateral aksilla ve boyun bölgesinde gevşek deri ile gövdede atrofik soluk viyole maküler lezyonlar izlendi (Şekil 2). Soy geçmişinde bir özellik saptanmadı. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sentrum semiovale düzeyinde ve periventriküler alanda beyaz cevher lokalizasyonlarında yaygın konflüans gösteren, kalloza septal hatta dik uzanımı bulunan lezyonlar



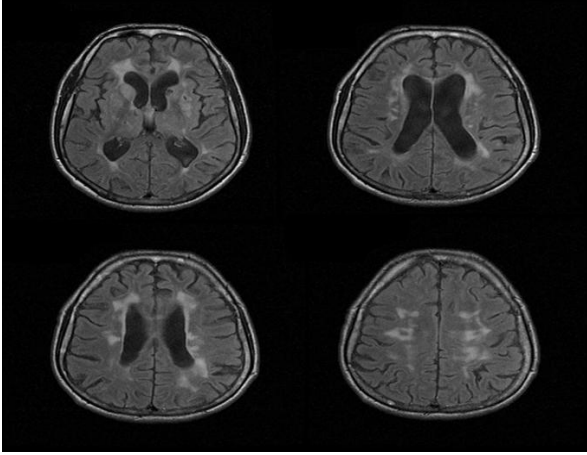
Şekil 2. Fizik muayene; Bilateral aksilla ve boyun bölgesinde gevşek deri ile gövdede atrofik, soluk viyole maküler lezyonlar.

izlendi. Pons inferioru kesiminde, sol korona radiata düzeyinde, sol paraventriküler alanda, sağ talamus posterioru komşuluğunda da milimetrik boyutlu periferlerinde T2 FLAIR sekanslarda hiperintens gliosis alanı bulunan milimetrik boyutlu kronik laküner enfarkt alanları izlendi (Şekil 3 ve 4). Bu hastalıkta intrakraniyal anevrizmaların daha sık izlenmesi nedeniyle planlanan beyin bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografisi ise normal olarak değerlendirildi.



Şekil 3. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme; T2A FLAIR sagittal kesitlerde kalloza septal hatta dik uzanımı bulunan, periventriküler alanlarda beyaz cevher lokalizasyonlarında yaygın, yer yer konflüans gösteren lezyonlar.

Fundus muayenesinde damarsal çizgilenmeler izlenmesi üzerine deri lezyonlarından alınan biyopsi örneğinde, orta ve derin dermiste, kalsifiye dejenere elastik fibriller saptandı (Resim 4) ve olgumuz tipik göz ve deri bulguları ile PXE tanısı aldı.



Şekil 4. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme; T2A transverse kesitlerde periventriküler alanlarda, solda korona radiata düzeyinde, sol paraventriküler alanda, sağ talamus posterioru komşuluğunda milimetrik boyutlu lezyonlar ve hiperintens gliosis alanı bulunan kronik laküner enfarkt alanları.

Kraniyal görüntüleme incelemeleri sonucunda saptanan yaygın beyaz cevher lezyonları ve kronik laküner infarkt alanlarının PXE'nin vasküler tutulumuna bağlı geliştiği düşünülerek takibe alındı. Küçük damar hastalığının diğer risk faktörlerine yönelik tetkikleri tamamlandı, hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi saptanmadı. PXE'nin diğer sistem tutuluşlarına yönelik, kardiyolojik, gastrenterolojik, endokrinolojik ve ortopedik muayene ve tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Olgunun asıl yakınmalarından biri olan bilateral görme kaybına yönelik intravitreal vasküler endotelial büyüme faktörü antagonisti tedavisi açısından göz hastalıkları bölümünce değerlendirildi ve hastanın geniş maküler skarlarının olması nedeniyle uygun bulunmadığı belirtilerek izlem önerildi. Tüm sonuçları ile tıbbi genetik hastalıklar bölümünce de değerlendirilen hastaya bilgi verilerek izleme alındı.

TARTIŞMA

Psödoksantoma elastikum 1/100000 sıklıkta görülür, genellikle otozomal resesif geçiş (%90) saptanmakla birlikte, otozomal dominant ve

sporadik olgular da görülebilir (4-7). Kadınlarda iki kat fazla görüldüğü bildirilmekle birlikte belirgin bir coğrafi ve ırk dağılımı tanımlanmamıştır. ABCC6 (MRP6) transmembran transporter proteinini kodlayan gendeki mutasyonun PXE'ye neden olabileceği bildirilmiştir (5,6,8,9).

Hastalar, kalsifiye olmaya meyilli anormal elastik fibrillerin varlığı nedeniyle daha çok arteriyel okluziv küçük damar hastalığına bağlı olarak; ortaya çıkan deri lezyonları, görme kaybı, kardiyovasküler sistem yakınmaları, gastrointestinal sistemde ciddi kanamalar, intermitant kladikasyon şikayetleri ve nörolojik komplikasyonlar ile doktora başvururlar (1,2).

Olgumuz progresif seyreden dizatri, ataksi ve 20 yaşından sonra başlayan ilerleyici görme kaybı ile başvurmuştu. Fundus muayenesinde damarsal çizgilenmeler saptandı. Bu lezyonlar optik diski çevreleyen ve retinal damarlar altında uzanan gri kırmızı kestane renkli lineer çizgiler şeklinde izlenirler ve retina pigment epiteli ile choroidea arasında uzanan Bruch membranının, elastinden zengin dış tabakasının yırtılmaları ve kalsifikasyonu neticesinde oluşurlar (2,3). Damarsal çizgilenmeler PXE yanı sıra Paget hastalığında (osteitis deformans), Marfan sendromunda ve Ehlers-Danlos sendromunda görülebilir (6). Olgumuzda bu hastalıklara yönelik yapılan ortopedik değerlendirmede herhangi bir patoloji saptanmamıştı.

Olgumuzda alınan cilt biyopsisi örneğinin patolojik incelemesi de PXE ile uyumlu bulunmuştu. Psödoksantoma elastikum olgularında deri lezyonları sıktır ve ortalama 20-25 yaşları arasında, hastalığın erken döneminde görülür. Deri, genel olarak gevşek ve kırışık bir görünümde (4,7). Olgumuz, deri lezyonlarının ne zaman başladığını tam olarak hatırlayamamaktadır. Lezyonlar, sıklıkla antekübital ve popliteal fossa ile inguinal bölge ve periumblikal alanlarda birkaç milimetre çapında sarımsı papüller şeklinde izlenir (6,7). Daha az sıklıkla ise yüz, dudak, oral mukoza, yumuşak damak ve burun mukozası tutulabilir.

Kardiyovasküler sistem bulguları, göz ve deri bulguları kadar semptomatik olmayabilir. Klinik olarak, koroner arter ve periferik büyük arterlerde internal ve eksternal elastik laminanın birlikte etkilenmesi sonucu angina pectoris ve intermitant kladikasyon görülmesi yanı sıra mide mukozasındaki ince duvarlı damarlarda sadece internal elastik membranın dejenerasyonu sonucu hematokezya veya melena saptanabilir (2,6,7,9). Olgumuzun

Değirmenci ve ark.

angina pektoris, hematokezya veya melenaj yönünde bir bulgusu yoktu.

Bu olgularda nörolojik komplikasyonlar vasküler yetmezliğe sekonder olarak gelişir. Arteriyel dejenerasyon ve oklüzyon sonucu veya indirekt olarak sistemik hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalığa bağlı olarak oluşur. Psödoksantoma elastikum, iskemik inme ve beyaz cevher lezyonlarının yaygın olmayan bir nedenidir ve 65 yaş altı PXE olgularında, küçük damar hastalığına bağlı iskemik serebrovasküler hastalığın genel popülasyona göre üç kat fazla geliştiği bildirilmiştir (2). Yapılan kranial görüntüleme incelemeleri sonucunda olgumuzda saptanan yaygın beyaz cevher lezyonları ve kronik laküner infarkt alanlarının PXE'nin vasküler tutulumuna bağlı geliştiği düşünülmüştür.

Psödoksantoma elastikumun serebral tutulumuna bağlı intrakranial anevrizma, intrakranial ve subaraknoid kanamanın yanı sıra olgumuza benzer şekilde multiple laküner lezyonları da olan olgular bildirilmiştir (2,3,10,11). Ancak, bu olguda hastalığın ekstraserebral belirti ve bulgularının uzun yıllardır var olması ve hatta ilerleme göstermesine rağmen tanı ancak serebral belirti ve bulgular ortaya çıktıktan sonra koyulmuştur. Nöroloji pratiğinde oldukça nadir görülen inme nedenlerinden PXE'nin akılda tutulması tanı ve tedavide gecikme yaşanmaması, sistemik komplikasyonların azaltılması ve hatta önlenmesi açısından öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Iqbal A, Alter M, Lee SH. Pseudoxanthoma elasticum: a review of neurological complications. *Ann Neurol*. 1978;4:18-20.
2. Van den Berg JS, Hennekam RC, Cruysberg JR, "et al." Prevalence of symptomatic intracranial aneurysm and ischaemic stroke in pseudoxanthoma elasticum. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:315-319.
3. Pavlovic A, Milovic M, Dragan M, "et al." Cerebral Small Vessel Disease in Pseudoxanthoma Elasticum: Three Cases. *Can J Neurol Sci*. 2005;32:115-118.
4. Doğan G, Oram Y, Karıncaoğlu Y. Psödoksantoma Elastikum: Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi. 1999;9:159-163.
5. Çeliker Ü, Yılmaz Ş, Özarcın İ, "ve ark." Psödoksantoma Elastikum ve Göz: MN-Oftalmoloji Dergisi. 2000;7:299-302.
6. Hu X, Plomp AS, van Soest S, "et al." Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, histopathological, and molecular update. *Surv Ophthalmol*. 2003;48:424-438.
7. Torchia D, Romanelli P, Schachner LA. Disseminated superficial actinic porokeratosis associated with pseudoxanthoma elasticum. *Eur J Dermatol*. 2011;21:600-601.
8. Uitto J. Pseudoxanthoma Elasticum-A Connective Tissue Disease or a Metabolic Disorder at the Genome/Environment Interface?. *J Invest Dermatol*. 2004;122:608-609.
9. Uitto J, Pulkkinen L, Ringpfeil F. Molecular Genetics of Pseudoxanthoma Elasticum: Metabolic Disorder at the Environment-Genome Interface?. *Trends Mol Med*. 2001;7:13-17.
10. Bock A, Schwegler G. Intracerebral haemorrhage as first manifestation of Pseudoxanthoma elasticum. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2008;110:262-26.
11. Kelten E, Demirkan N, Ergin Ş, "ve ark.". Psödoksantoma Elastikum: *Firat Tıp Dergisi* 2005;10:83-85.