



Chanarin Dorfman Sendromu: Olgu Sunumu

Chanarin Dorfman Syndrome: A Case Report

Yasemin Özkale¹, İlknur Erol², Oğuz Canan³, Murat Durdu⁴

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Pediyatrik Nöroloji Bilim Dalı, ³Pediyatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, ⁴Dermatoloji Anabilim Dalı, ADANA

Cukurova Medical Journal 2015;40(3):614-618.

ABSTRACT

Chanarin Dorfman Syndrome is a multisystem inherited metabolic disorder associated with congenital ichthyosis and accumulation of lipid droplets in various types of cells. Observation of lipid vacuoles in neutrophils (Jordan's anomaly) in peripheral blood smears in patients with ichthyosis is diagnostic for Chanarin Dorfman Syndrome. Since the initial case was reported by Dorfman in 1974, nearly 50 cases have been reported in the literature, and the majority were from Middle East countries. In this report we presented a 5 year old patient who admitted to our hospital for creatine kinase elevation and diagnosed as Chanarin Dorfman Syndrome with clinical and laboratory findings.

Key words: Ichthyosis, myopathy, vacuoles in neutrophils, neutral lipid storage disease, Chanarin Dorfman Syndrome

ÖZET

Chanarin Dorfman Sendromu multisistemik genetik geçişli metabolik hastalık olup konjenital iktiyozis ve çeşitli hücrelerde lipid depolanması ile ilişkilidir. İktiyozisli hastalarda periferik kan yaymasında nötrofillerde lipid vakuollerinin (Jordan's anomalisi) gözlenmesi tanı için diagnostiktir. 1974 yılında Dorfman tarafından bildirilen ilk vakadan bu yana, literatürde büyük çoğunluğu Orta doğu ülkelerinden yaklaşık 50 vaka bildirilmiştir. Bu yazıda 5 yaşında kreatin kinaz yüksekliği nedeniyle hastanemize başvuran, klinik ve laboratuvar bulguları ile Chanarin Dorfman Sendromu tanısı konulan bir vaka sunulmuştur.

Anahtar Kelime: İktiyozis, myopati, nötrofil vakuloizasyonu, nötral lipid depo hastalığı, Chanarin Dorfman Sendromu

GİRİŞ

Nötral lipid depo hastalığı (NLDH) olarak da bilinen Chanarin Dorfman Sendromu (CDS), vücudun değişik hücrelerinde sitoplazmik nötral lipid birikimi ve ciltte iktiyozis ile karakterize, otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir lipid metabolizma bozukluğudur¹. Sendromdaki esas metabolik defekt, 3 kromozomun kısa kolunda yer alan ABHD5/CG158 genindeki mutasyona bağlıdır. Bu mutasyona bağlı olarak kas, karaciğer, göz, kulak, santral sinir sistemi, iskelet kası, kemik iliği gibi pek çok organda ve granülositlerde hücre içi

lipid depolanması oluşur. Sendromun tanısı klinik şüphe varlığında periferik kan yayma incelemesinde nötrofillerde lipid vakuollerinin gösterilmesi ile konur²⁻⁴. Klinik olarak sadece izole cilt bulgularıyla seyredebileceği gibi eşlik eden multi organ tutulumu da görülebilir^{3,4}. Bu yazıda kreatin kinaz yüksekliği nedeni ile hastanemize yönlendirilen, fizik muayenede iktiyozisi tespit edilen, periferik kan yaymasında nötrofillerde lipid vakuollerinin saptanması ile CDS tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

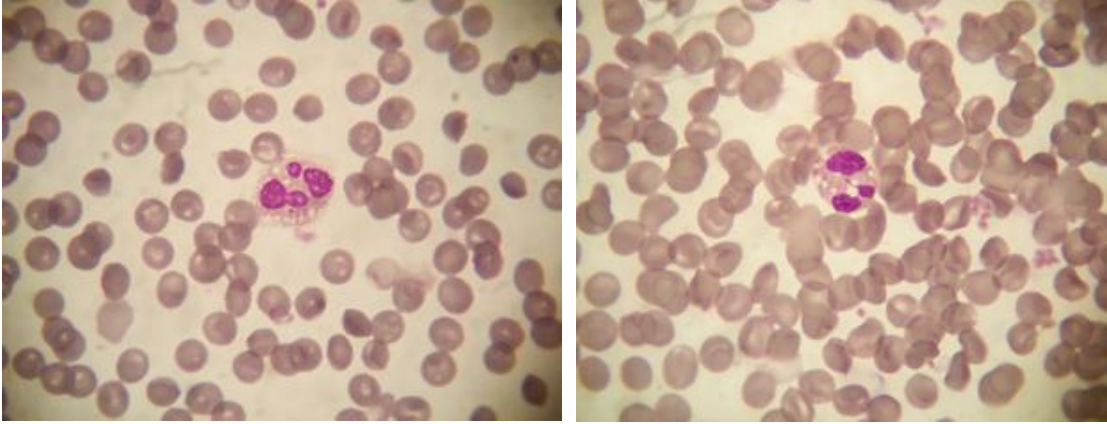
OLGU SUNUMU

Beş yaş kız hasta dış merkezden kreatin kinaz (CK) yüksekliği sebebiyle polikliniğimize yönlendirilmişti. Öyküsünden aralarında ikinci derece akrabalık bulunan anne ile babanın üçüncü çocuğu olduğu; sorunsuz bir gebelik sonrasında miadında normal vajinal yolla 3400 gram olarak doğduğu, konjenital katarakt sebebi ile ameliyat geçirdiği, ailede babanın hafif mental geri olduğu, dedesinde ise ismini bilmedikleri bir kas hastalığı olduğu öğrenildi. Fizik incelemede; vücut ağırlığı 21kg (75-90 p), boy 107 cm (25-50 p), baş çevresi 48cm idi. Cildinde belirgin kuruluk, sırt ve gövdede yer yer hiperpigmente skuamöz lezyonlar, tüm vücut derisinde hiperkeratoz dışında diğer sistem muayeneleri doğaldı (Resim 1a,1b). Dermatoloji bölümüne danışılan hastada mevcut cilt bulguları ile iktiyozis düşünüldü. Laboratuvar incelemesinde; patolojik olarak CK 1677 IU/L (normal: 22-200),

trigliserid 460mg/dl (normal: 35-130), total kolesterol 135 mg/dl (normal: 110-200) idi. Periferik kan yaymasında nötrofillerde belirgin vakuolizasyon saptandı (Resim2a,2b). Batın ultrasonografisi ve ekokardiografisi normal olan hastanın metabolik tarama testlerinde patoloji tespit edilmedi. Elektromyografi (EMG) incelemesi miyopati ile uyumlu idi. Cilt bulgularına eşlik eden CK ve serum lipidlerinde yükseklik, nötrofillerde belirgin vakuolizasyon olan hastaya CDS tanısı konularak takibe alındı. Sosyal nedenlerden dolayı genetik inceleme yapılamayan hastamıza kas biopsisi önerildi ancak aile işlemi red etti. Pediatrik gastroenteroloji, hepatoloji ve beslenme bölümüne danışılarak orta zincirli yağ asitlerinden zengin diyet başlanan hastamız aynı bölümde izleme alındı. Hastamız halen düzensiz aralıklarla çocuk gastroenteroloji polikliniğinde takip edilmektedir.



Resim1a, 1b. Sırt ve yüz bölgesinde iktiyozis



Resim 2a, 2b. Giemsa ile boyanan periferik kan yaymasında nötrofillerde belirgin vakuolizasyon ,X100

TARTIŞMA

Chanarin Dorfman Sendromu (CDS) ilk kez 1974 yılında, Dorfman ve arkadaşları tarafından multisistemik lipid metabolizma bozukluğu olarak iki hastada tanımlanmış, bir yıl sonra Chanarin ve arkadaşları, Dorfman'ın tanımladığı hastalara benzer bulguları olan bir başka hastayı tanımlamış ve bu hastalarda intraselüler trigliserid metabolizmasındaki bozukluğa dikkat çekmişlerdir^{5,6}. Hastalarda yapısal olarak mitokondrial yağ asidi oksidasyon defekti olduğu ve triaçilgliserolün fosfolidlere dönüşüm yolunda bozukluk olduğu ileri sürülmüştür⁷. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, 2010 yılına kadar literatürde bildirilen vaka sayısı yaklaşık olarak 55'dir. Sendrom Akdeniz ve Orta doğu ülkelerinde özellikle Fas, Cezayir, Fransa ve akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde daha sık görülmektedir Bizim hastamız da, aralarında ikinci derece akrabalık bulunan anne ile babanın üçüncü çocuğu idi.

Chanarin Dorfman Sendromu; kemik iliği ve nötrofiller, kas, karaciğer, göz, kulak, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, iskelet kası, kalp kası, gibi pek çok organda lipid depolanması ve özellikle ciltte iktiyoziform döküntüler ile karakterize, nadir görülen bir nötral lipid metabolizması bozukluğudur⁷⁻⁹. Otozomal resesif geçişli olan bu sendromdaki esas metabolik defekt

yağ dokusunda triaçilgliserolün hidrolizinde rol oynayan ve trigliserid lipaz aktivasyonundan sorumlu ABHD5/CG158 genindeki mutasyona bağlıdır². Triaçilgliserolün vücudun değişik hücrelerinde birikmesi sonucu klinikte iktiyozis, sinirsel işitme kaybı, hepatomegali, splenomegali, katarakt, miyopati ve mental retardasyon görülür¹⁰. Nötral lipid depo hastalığı 2 farklı klinik tipte görülmektedir. İlk tipi klinikte nötral lipid depo hastalığının iktiyozis (NLSDI) ile birlikte olan formu olup CDS olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda kas güçsüzlüğü, ataksi, işitme kaybı, katarakt ve mental retardasyon eşlik eden diğer bulgulardır. Hastalığın miyopati ile birlikte olan diğer tipinde (NLSDM) ise hastaların 11. kromozomda yer alan PNPLA2 geninde mutasyon vardır ve bu hastalarda ilerleyici miyopati, kardiyomiyopati ve kreatin kinaz yüksekliği ön planda olup daha az sıklıkta hepatomegali ve diabetes mellitus eşlik eder¹¹. Ülkemizden yapılan bir çalışmada CDS tanısı alan hastaların %55.8'de N209X mutasyonu saptanmıştır, hastaların 4'ünde homozigot N209X mutasyonu, 1 hastada ise heterozigot N209X mutasyonu tespit edilmiştir¹². Bizim hastamızda ise sosyal nedenlerden dolayı genetik çalışma yapılamamıştır.

Chanarin Dorfman Sendromunda klinik olarak en önemli bulgulardan birisi konjenital iktiyozistir. Hastalarda hafif veya orta derecede non bülöz iktiyoz izole olarak veya multi organ tutulumu ile

birlikte görülür¹³. Kollodion bebek görünümü doğumda sık görülen bir klinik bulgudur ancak genellikle saç, tırnak, mukoza ve diş tutulumu eşlik etmez⁹. Vücudun katlantı yerlerinde, saçlı deride ve yüzde hafif beyaz pullanmanın olduğu yaygın eritematöz iktiyoz gözlenmektedir. Hastamızın cildinde iktiyozis ile uyumlu belirgin kuruluk vardı. Sırt ve gövdede ise yer yer hiperpigmente skuamöz lezyonlar, tüm vücut derisinde hiperkeratozu mevcuttu. Kolin kinaz beta (CHKB) mutasyonuna bağlı görülen megakonial konjenital mükümler distrofide olguların yaklaşık %30'da iktiyoz benzeri cilt bulguları izlenmiştir. Her ne kadar cilt bulguları nedeni açıklanamamış olsa bile değişik etnisiteden hastalarda görülmüş olması nedeni ile, cilt bulgularının hastalığın klinik bulgularından olduğu düşünülmektedir¹⁴. Olgumuzda CK yüksekliği ve EMG'de miyopati izlenmiş olmakla birlikte klinik olarak kas güçsüzlüğü ve miyopati bulguları izlenmedi. Bu nedenle CHKB mutasyonuna bağlı görülen megakonial konjenital mükümler distrofi düşünülmüdü.

Hastalarda tanı kriterlerinden bir tanesi olan karaciğer tulumu literatürde bildirilen olguların yaklaşık %50'sine eşlik etmektedir. Klinikte; hepatomegali, yağlı karaciğer ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk en sık görülen bulgulardır. Nadiren splenomegalinin görüldüğü olgular da bildirilmiştir¹³. Bizim vakamızda eşlik eden hepatosplenomegali yoktu.

Hastalığın en önemli bulgulardan birisi göz bulgularıdır ve olguların %46'sında katarakt görülmektedir. Nistagmus, şaşılık, retina disfonksiyonu ve hafif derecede ektropion bildirilen diğer göz bulgularıdır⁷. Hastamız da konjenital katarakt nedeni ile bebeklik döneminde amaliyat olmuştu.

Chanarin Dorfman Sendromunlu hastaların %69'unda kas fibrinlerinde lipid birikimine bağlı miyopati görülmektedir⁷. Kalp kası tutulumuna bağlı; kardiyomiyopati, aort yetmezliği, sağ ventrikül disfonksiyonu ve elektrokardiyografi anormallikleri görülürken, santral sinir tutulumuna

bağlı; ataksi, öğrenme güçlüğü, gelişme geriliği, mikrosefali ve mental retardasyon izlenmektedir^{5,15}. Kardiyak tutulumu olmayan hastamızın eşlik eden CK yüksekliği ve EMG inceleme ile gösterdiğimiz miyopatisi mevcuttu.

Hastamızda olduğu gibi serum lipidlerinde yükseklik ise sadece bir kaç vakada tanımlanmıştır. Williams ve arkadaşları yüksek çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyine sahip bir vaka bildirirken, Düzovalı ve arkadaşları total kolesterol, trigliserid, VLDL yüksekliği olan ancak HDL düzeyi düşük bir başka vaka bildirmişlerdir^{16,17}.

Sendromun tanısı; klinik, laboratuvar ve histokimyasal özelliklere dayanarak konur⁷. Yaygın iktiyoziform dermatoz olması ve periferik kan yaymasında monosit ve granülositlerde lipid vakuollerinin saptanması tanı için spesifiktir. Hastamızın periferik kan yaymasında nötrofillerde belirgin vakuolizasyon olması ve klinik bulguları ile CDS tanısı kondu.

Erken tanı ve uygun beslenme ile cilt bulgularının düzelebileceği, sistemik bulguların önenebileceği bildirilmektedir. Özellikle uzun zincirli yağ asitelerinden fakir, orta zincirli yağ asitelerinden zengin diyet ile cilt ve karaciğer bulguları önenebilmektedir¹⁷.

Konjenital katarakt nedeni ile operasyon öyküsü olan hastamıza; fizik muayenede iktiyozisinin tespit edilmesi, laboratuvar tetkiklerinde trigliserid, kolesterol ve kreatin kinaz yüksekliği olması ayrıca periferik kan yaymasında nötrofillerde belirgin vakuolizasyon tespit edilmesi ile CDS tanısı konuldu. Bu hasta ile miyopati nedeniyle incelenen hastaların cilt muayenelerinin titizlikle yapılması gerektiğini, ayırıcı tanıda CDS düşünülerek kolay ve ucuz bir tetkik olan periferik kan yaymasının incelenmesi gerektiğini hatırlatmak istedik.

KAYNAKLAR

1. Selimoglu MA, Esrefoglu M, Gul M, Gungor S, Yildirim C, Seyhan M. Chanarin-Dorfman syndrome: clinical features of a rare lipid metabolism disorder. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:40-3.

2. Arslansoyu Çamlar S, Gençpınar P, Makay B, Yüzbaşıoğlu A, Arslan N, Emre Dökmeçi S et al. Chanarin-dorfman syndrome with multi-system involvement in two sibilings. *Turk J Haematol*. 2013;30:72-5.
3. Wollenberg A, Geiger E, Schaller M, Wolff H. Dorfman-Chanarin syndrome in a Turkish kindred: conductor diagnosis requires analysis of multiple eosinophils. *Acta Derm Venereo*. 2000;80:39-43.
4. Pujol RM, Gilaberte M, Toll A, Florensa L, Lloreta J, González-Enseñat MA et al. Erythrokeratoderma variabilis-like ichthyosis in Chanarin-Dorfman syndrome. *Brit J Dermatol*. 2005;153:838-41.
5. Dorfman ML, Hershko C, Eisenberg S, Sagher F. Ichthyosiform dermatosis with systemic lipidosis. *Arch Dermatol*. 1974;110:261-6.
6. Chanarin I, Patel A, Slavin G, Wills EJ, Andrews TM, Stewart G. Neutral lipid storage disease: a new disorder of lipid metabolism. *Br Med J*. 1975;8:553-5.
7. Gürakan F, Kaymaz F, Koçak N, Örs Ü, Yüce A, Atakan N. A cause of fatty liver: neutral lipid storage disease with ichthyosis-electron microscopic findings. *Digest Dis Sci*. 1999;44:2214-7.
8. Lefevre C, Jobard F, Caux F, Bouadjar B, Karaduman A, Heilig R, et al: Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/thioesterase subfamily, in Chanarin-Dorfman syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001;69:1002-12.
9. Ersoy O, Alkım C, Onuk MD, Demirsoy H, Argon D. A rare cause of Fatty liver and elevated aminotransferase levels: chanarin-dorfman syndrome: a case report. *Int J Hepatol* 2011; 341372 doi:10.4061/2011/341372.
10. Israeli S, Pessach Y, Sarig O, Goldberg I, Sprecher E. Beneficial effect of acitretin in Chanarin-Dorfman syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:31-3.
11. Tavian D, Missaglia S, DiMauro S, Bruno C, Pegoraro E, Cenacchi G et al. A Late-Onset Case of Neutral Lipid Storage Disease with Myopathy, Dropped Head Syndrome, and Peripheral Nerve Involvement. *J Genet Syndr Gene Ther*. 2013;4:198-202
12. Emre S, Unver N, Evans SE, Yüzbaşıoğlu A, Gürakan F, Gümrük F et al. Molecular analysis of Chanarin-Dorfman syndrome (CDS) patients: Identification of novel mutations in the ABHD5 gene. *Eur J Med Genet*. 2010;53:141-4.
13. Methre ST, Godbole RR, Nayar PS, Manchanda RV. Dorfman-chanarin syndrome: a case report. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012;28:50-3.
14. Mitsuhashi S, Nishino I. Megaconial congenital muscular dystrophy due to loss-of-function mutations in choline kinase β . *Curr Opin Neurol*. 2013;26:536-43.
15. Musumeci S, D'Agata A, Romano C, Patané R, Cutrona D. Ichthyosis and neutral lipid storage disease. *Am J Med Genet*. 1988;29:377-82.
16. Williams ML, Koch TK, O'Donnell JJ, Frost PH, Epstein LB, Grizzard WS et al. Ichthyosis and neutral lipid storage disease. *Am J Med Genet*. 1985;20:711-26.
17. Düzövali O, İkizoğlu G, Turhan AH, Yılğör E. Dorfman-Chanarin syndrome: a case with hyperlipidemia. *Turk J Pediatr*. 2006;48:263-5.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Yasemin Özkale
Baskent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ADANA
Tel: 90 322 4586868
E-mail: dryaseminozkale@gmail.com

Geliş tarihi/Received on : 22.01.2015

Kabul tarihi/Accepted on: 26.02.2015