



Aicardi Sendromlu Kardeşler: Olgu Sunumu

Veysel Kaplanoğlu¹, Hatice Kaplanoğlu², Havva Akmaz Ünlü³

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji, Ankara, Türkiye ORCID: 0000-0002-1376-0469

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji, Ankara, Türkiye ORCID: 0000-0003-1874-8167

3 Sağlık Bilimleri Üniv Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araş Hastanesi, Radyoloji, Ankara, Türkiye ORCID: 0000-0002-0291-3589

Geliş:19.03.2019; Revizyon: 04.04.2019; Kabul Tarihi: 24.04.2019

Öz

Aicardi sendromu infantil spazm, korpus kallozum agenezisi, koryoretinallakün başta olmak üzere oküler anormalliklerle motor mentalretardasyonla karakterize ciddi doğumsal bir sendromdur. Hastalığın tanısı klinik bulgular ile konulmaktadır. Elektroensefalografi, manyetik rezonans görüntüleme bulguları ve oftalmolojik muayene tanıya yardımcıdır.

Aicardi sendromlu hastalarda genellikle ilk sorun nöbet ve motor-mental retardasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada akraba evliliği sonucunda dünyaya gelen, motor-mental retardasyon, göz bulgularının, korpus kallozum hipoplazisi, interventriküler kistin izlendiği Aicardi sendromu tanısı alan iki kardeş olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Aicardi sendromu, korpus kallozum agenezisi; göz anomalileri, epilepsi, MRG.

Brothers with Aicardi Syndrome: Case Report

Abstract

Aicardi's syndrome is a severe congenital syndrome characterized by infantile spasm, corpus callosum agenesis, ocular abnormalities, especially chorioretinal lacuna, and motor mental retardation. The diagnosis of the disease is made by clinical findings. Electroencephalography, magnetic resonance imaging findings and ophthalmologic examination are helpful in the diagnosis. The first problem in patients with Aicardi syndrome is seizure and motor-mental retardation. In this study, two siblings who were born as a result of consanguineous marriages and who were diagnosed Aicardi syndrome with mental-motor retardation, ocular abnormalities, corpus callosum hypoplasia and interventricular cyst were presented.

Keywords: Aicardi's syndrome, corpus callosum agenesis; eye anomalies, epilepsy, MRI.

DOI: 10.5798/dicletip.620675

Yazışma Adresi / Correspondence: Hatice Kaplanoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, TR-06100 Ankara, Türkiye, e-mail: hatice.altinkaynak@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Aicardi sendromu ilk kez Jean Aicardi tarafından 1965 yılında tanımlanmıştır. İnfantil spazm, koryoretinallakünler ve korpus kallozum agenezisi sendromun klasik triadını oluşturmaktadır. Doğumsal ve nadir görülen ciddi seyirli bir hastalıktır¹. Genellikle kız çocuklarında ve çok nadiren 47,XXY karyotipine sahip erkeklerde gözükür, X kromozomundaki dominant de novo mutasyonların sebep olduğu düşünülen bir hastalıktır². Hafif veya orta derecede mental retardasyon sıklıkla eşlik eder². Fokal nöbet görülmesi daha yaygındır. Eşlik eden diğer sık bulgular oküler kolobom, kostovertebral anomaliler, elektroensefalografi bozuklukları, kognitif bozukluk ve psikomotor gelişme geriliğidir^{2,3}. SSS tutulumu, kallozal displazi, intrakraniyal kistler, polimikrogrri ve ağır serebellar anomaliler şeklinde olabilmektedir^{2,4}.

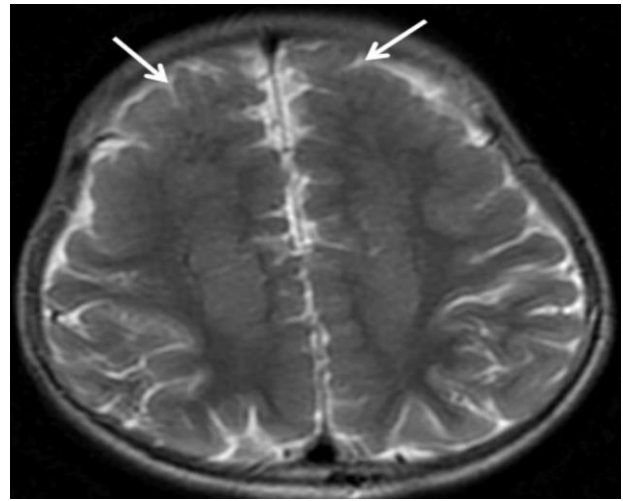
Biz burada çocukluk çağı döneminde klinik ve radyolojik bulgular ile tanı koyduğumuz iki Aicardi Sendromlu kardeşi sunacağız.

OLGU 1

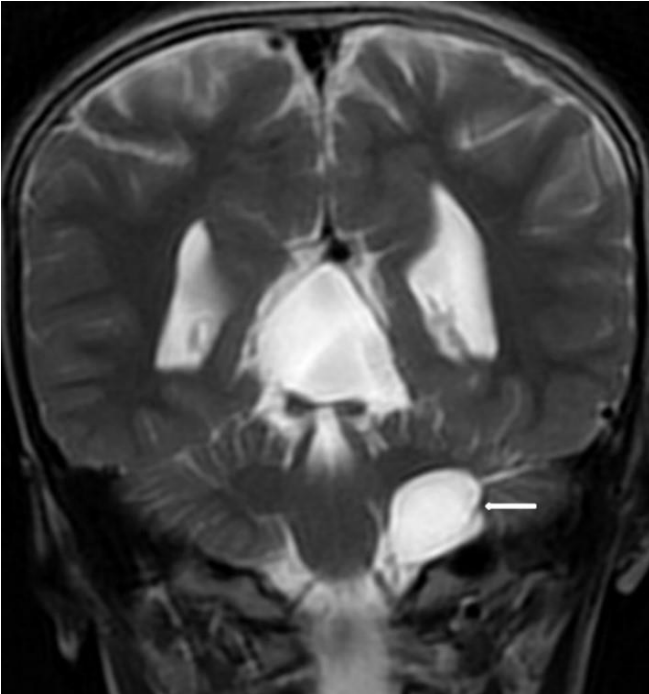
Birinci derece kuzen evliliği ile anne-babanın ilk çocuğu olan 11 yaşındaki erkek olgunun, normal spontan vajinal doğumla miadında doğduğu öğrenildi. Prenatal ve perinatal öyküsüne ailenin yabancı uyruklu olması nedeniyle ulaşılamadı. Üç yaşında yürümeye başladığı ve nöromotor gelişiminin doğduğundan beri geri olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenede; nöromotor gelişimi yaşına göre geri olup, mentalretarde olduğu, konuşamadığı ve söylenenleri anlamadığı görüldü. Derin tendon refleksleri hiperaktif. Yapılan göz muayenesinde sol gözde nistagmus vardı, ezotropya ve hipertropya saptandı. Bilateral optik disk minimal soluk olarak izlendi.

Diğer sistem muayeneleri normal sınırlarda bulundu. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan

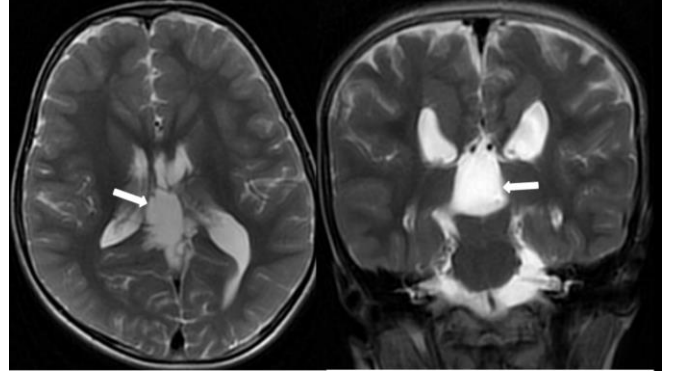
sayımı, biyokimya, tiroid stimulan hormon, serbest T3 T4 ve kreatin fosfokinaz düzeyleri normal bulundu. TORCH tetkiklerinde bir özellik yoktu. Olgunun idrar organik asitleri, kan ve beyin omurilik sıvısında bakılan aminoasitler, kan amonyak, laktat, pirüvat, biyotinidaz aktivitesi normal saptandı. Direkt ekstremiteler, telekardiyogram ve akciğer grafilerinde özellik yoktu. Batın ultrasonografisinde özellik saptanmadı. Elektrokardiyogram ve ekokardiyografi tetkiklerinde özellik yoktu. Olgunun, elektroensefalografi (EEG) sinde; her iki frontotemporal lobda multifokal epileptik aktivite izlendi. Etiyolojiye yönelik istenilen kraniyal MRG'de Frontal düzeyde polimikrogrri vardı (şekil 1). Serebellar vermisin hipoplazik olduğu, hemisferlerde inferior kesimde fokal serebellar displazi ile uyumlu fissür -sulkal morfolojide asimetri ve bozulma izlendi (şekil 2a). Sol serebellomeduller sosternde 3x2 cm boyutlarda araknoid kist saptandı (şekil 2a, b). Korpus kallozum hipoplazisi, interpedinküler sosternde 5x3.5 cm boyutlarında interhemisferik kist (şekil 3), lateral ventriküllerin medial kesimleri boyunca nodüler subependymal gri cevher heterotopisi izlendi (şekil 4). Mevcut bulguları ile olgu Aicardi sendromu olarak değerlendirildi.



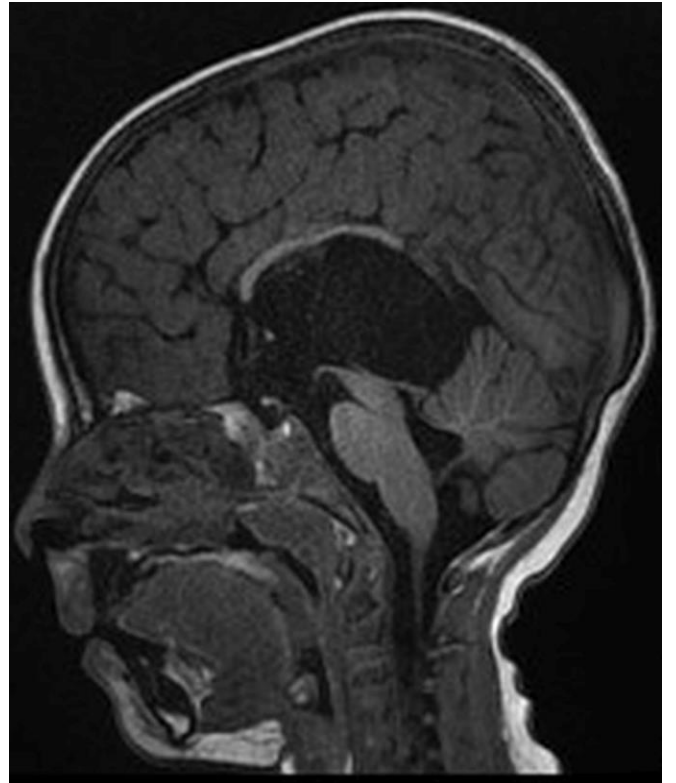
Şekil 1. Aksiyal T2 ağırlıklı görüntüde, her iki frontal lobda multiple küçük gyruşlar (polimikrogrri) izleniyor (oklar).



Şekil 2. a.Serebellarvermistehipoplazi ve fokalserebellar displazi; **b.** sol serebellomeduller sisterndearaknoid kist (oklar) izleniyor



Şekil 3. Aksiyel ve koronal T2 ağırlıklı görüntülerde interpedinküler sisternde interhemisferik kist izleniyor (ok).

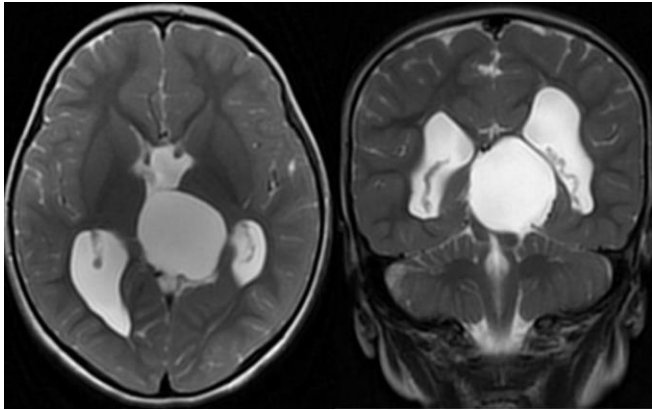


Şekil 4. Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüde, lateral ventriküllerin medial kesimleri boyunca nodüler subependimal gri cevher heterotopisi izleniyor (ok).

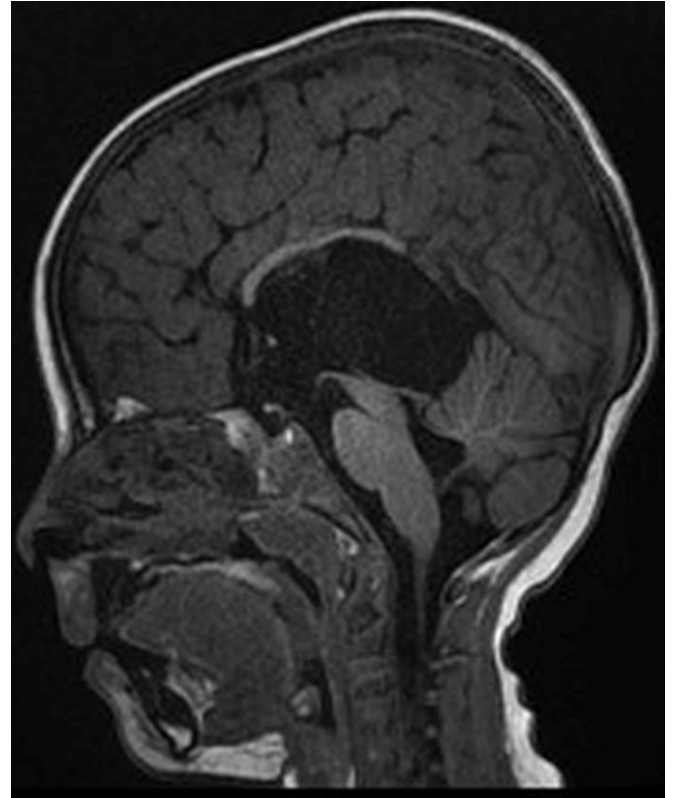
OLGU 2

Altı yaşında kız olgu, birinci olgunun ikinci kardeşi olup normal spontan vajinal doğumla miadında doğdu. Prenatal ve perinatal öyküde özelliği olmayan olgunun motor ve mental gelişim basamaklarında gerilik vardı. Olgu orta düzeyde mental retarde, bir iki kelimelik basit cümleler kurabiliyordu. Nörolojik muayenesi

normal olarak değerlendirildi. Yapılan göz muayenesinde ambliyopi ve her iki gözde koryoretinal lakünler saptandı. Kemik surveyinde torokolomber vertebralarda skolyoz, T6 ve T7 vertebralarda hemivertebra, L2 ve L3'te kelebek vertebra anomalisi görüldü. Olgunun serum ve beyin-omurilik sıvısından yapılan aminoasit düzeyleri, plazma karnitin, açil-karnitin tetkikleri, Tandem-MS taraması serum laktat, pirüvat, idrar organik asitleri normal saptandı. Telekardiyogram ve akciğer grafilerinde özellik yoktu. Batın ultrasonografisinde özellik saptanmadı. Elektrokardiyogram ve ekokardiyografi tetkiklerinde özellik yoktu. Etiyolojiye yönelik istenilen kraniyal MRG'de; serebellar hemisferlerde inferior kesimde fokal serebellar displazi, interpedinküler sisterde 4x3.5 cm boyutlarında interhemisferisk kist ve hidrosefali (şekil 5a, b), korpus kallozumda hipoplazi (şekil 6) izlendi, Olgu, korpus kallozum hipoplazisi, göz bulguları ve eşlik eden iskelet anomalileri ile Aicardi sendromu tanısı konularak izleme alındı.



Şekil 5.a. Aksiyel ve b.koronal T2 ağırlıklı görüntülerde interpedinküler sisterde anteriorda serebral aquaduktu basılayıp III. ve lateral ventriküllerde dilatasyona neden olan kist izleniyor.



Şekil 6. Sagittal T2 ağırlıklı görüntüde; Korpus kallozum genu ve gövde anterior kesimi hipoplazik olup rostrum, gövde posterior kesimi ve splenium kesimi izlenmiyor.

TARTIŞMA

Aicardi sendromunun klasik triadı ilk kez 1965 yılında tanımlanmıştır⁵. DNA onarım mekanizmasındaki bozukluklar sonucu ortaya çıkan, nadir görülen bir genetik hastalıktır. Otozomal resesif geçişlidir. DNA onarım mekanizmasında yer alan endonükleaz ve eksonükleazları kodlayan kromozomlarda mutasyonlar gösterilmiştir. Bu nükleazların normal hücrelerden endojen nükleik asit parçacıkları oluşturduğu ve bu parçacıkların IFN aracılı immun cevabı tetiklediği düşünülmektedir^{6,7}. Sadece kızlarda ve 47,XXY karyotipine sahip erkek hastalarda tanımlanmıştır. Ebeveynden geçiş tanımlanmamıştır^{2,3}. Erken ve geç başlangıçlı olarak klinik bulgular ortaya çıkabilir; erken başlangıçlı formu 4 aylıktan önce başlar ve erken exitus ile sonuçlanır⁸. Bir-iki yaş civarında bulguları beliren geç başlangıçlı form normal psikomotor gelişim sonrası görülür⁹.

SONUÇ

Hastalığın tanı kriterleri 1999 yılında Aicardi, 2005 yılında ise Sutton tarafından modifiye edilmiştir^{3,10}. Hastalığın üç kardinal bulgusu; total veya parsiyel korpus kallozum agenezisi, infantil spazmlar, koryoretinal lakünlerdir ve bunlara ek olarak majör bulgular arasında kortikal malformasyonlar, periventriküler ve subkortikal heterotopi, koroid pleksus papillomları, üçüncü ventrikül etrafında veya interhemisferik kistler, optik sinir kolobomu sayılmaktadır²⁻⁴. Mikroftalmi ve diğer göz anomalileri, vertebral ya da ekstremitte anomalileri, serebral hemisferik asimetri, EEG'de hipsaritmi ya da burst-süpresyon ise hastalığın destekleyici bulgularıdır^{2-4,11}. Serebral gri maddede heterotopi ve diğer kortikal malformasyonlar epileptik odakta sorumludur¹². Sendroma eşlik eden nöbetlerin %97'si infantil spazm şeklindedir ve daha sıklıkla asimetric spazmlar gözlenmektedir. Nöbetler çoğunlukla üç ayın altında başlamaktadır². Hastalığın üç kardinal bulgusundan infantil spazmlar ve korpus kallozum agenezisi hastalığa özgül olmadığından koryoretinal lakünlerin saptanması çok önemlidir¹⁰. Hastalarda değişen derecelerde mental retardasyon mevcut olup, nadir de olsa nörokognitif olarak normal hastalarda bulunmaktadır^{12,13}. Olgularımızdan ilki ağır, ikincisi ise orta derecede mental retarde idi. Sendromun ayırıcı tanısında göz, kraniyal MRG bulguları ve klinik ile toksoplazmoz ve intrauterin sitomegalovirüs enfeksiyonları öne çıkmaktadır^{2,3}. Ancak her iki olgumuzunda serolojik belirteçlerinin negatif olması ile bu tanılardan uzaklaşmıştır. Ayrıca MRG bulguları ve epilepsy ile ayırıcı tanısında, oküloserebrokütanöz sendrom, nöronal migrasyon bozuklukları, Lennox-Gastaut sendromu, lizensefali, West sendromu bulunmaktadır¹⁰.

Aicardi sendromu vakaları genellikle geç tanı almakta ve benzer kliniğe sahip ikinci veya üçüncü kardeşte tanı konulmaktadır. Mental retardasyonu ve korpus kallozum agenezisi ya da anormal göz muayene bulguları olan özellikle kız hastalar Aicardi sendromu açısından dikkatli incelenmelidir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: There is no conflict of interest in this study.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Banerjee TK, Chattopadhyay A, Manglik AK, et al. Aicardisindrome: a report of five Indian cases. *NeuroIndia*. 2006; 54: 91-93.
2. Aicardi J. Aicardisindrome. *Brain Dev*. 2005; 27: 164-71.
3. Aicardi J. Aicardisindrome: old and new findings. *Int Pediatr*. 1999; 14: 5-9.
4. Kroner BL, Preiss LR, Ardini MA, et al. New incidence, prevalence, and survival of Aicardisindrome from 408 cases. *J Child Neurol*. 2008; 23: 531-5.
5. Aicardi J, Lefebvre J, Leriche-Koechlin A. A new syndrome: spasm in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1965; 19: 609-10.
6. Crow YJ, Hayward BE, Parmar R, et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutières syndrome at the AGS1 locus. *Nat Genet*. 2006; 38: 917-20.
7. Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, et al. Mutations in the gene encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. *Nat Genet*. 2006; 38: 910-16.

8. Aicardi J. Aicardi-Goutiè`ressyndrome: special type early onset cephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002; 69: A1-A7.
9. D'Arrigo S, Riva D, Bulgheroni S, et al. Aicardi-Goutiè`ressyndrome: description of a late onset case. *Dev Med Child Neurol.* 2008; 50: 631-4.
10. Sutton VR, Hopkins BJ, Eble TN, et al. Facial and physical features of Aicardi syndrome: infant to teenagers. *Am J Med Genet A.* 2005; 138A: 254-8.
11. Fruhman G, Eble TN, Gambhir N, et al. Ophthalmologic findings in Aicardi syndrome. *J AAPOS.* 2012; 16: 238-41.
12. Rosser TL, Acosta MT, Packer RJ. Aicardi syndrome: spectrum of disease and long-term prognosis in 77 females. *Pediatr Neurol.* 2002; 27: 343-6.
13. Grosso S, Lasorella G, Russo A, et al. Aicardi syndrome with favorable outcome: case report and review. *Brain Dev.* 2007; 29: 443-6.