

BÖLÜM 58

NÖRO-İKTİYOZİS SENDROMLARI

Ayten GÜLEÇ¹
Mehmet CANPOLAT²

GİRİŞ

Keratinizasyon veya kornifikasyon bozuklukları olarak da adlandırılan iktiyoz, cildin değişen şiddette etkilendiği heterojen bir hastalık grubudur. İktiyozların büyük çoğunluğu kalıtsaldır. Klinik fenotip, kalıtım ve moleküler kusura dayalı iki ana iktiyoz grubu vardır: Sendromik ve sendromik olmayan. Bu bozukluklar arasında, nörolojik semptomlar ve iktiyozun belirgin bir arada bulunması, nöro-iktiyoz olarak adlandırılan genetik hastalıkların bir alt grubunda görülür¹

Nörokütanöz hastalıklar ağırlıklı olarak genetik bozukluklardan kaynaklanan geniş ve heterojen bir grup rahatsızlıktan oluşur. Bu hastalıklar başlangıçta benzer görünebilir ve hastayla ilk karşılaşan klinisyen için bulgular şaşırtıcı olabilir; ancak öykü, muayene, uygun biyokimyasal testler ve genetik inceleme ile birçok nöro-iktiyozun tanı alması mümkündür. Tanımlanmış genetik etiyojilere sahip nöro-iktiyotik sendromların sayısı, son on yıllarda artmıştır ve birçok için etkili tedaviler, terapötik yaklaşımlara dair yeni görüşler çıkmaya devam etmektedir.²

Öncelikle iktiyozun tanınması gerekir. Cilde odaklanmama veya ön planda cilt yakınma-

sının olmaması nedeniyle iktiyoz atlanabilir ya da basit bir cilt kuruluğu olarak değerlendirilebilir. Aslında refsum dışında birçok nöro-iktiyozis sendromunda cilt bulgularının tedavisi semptomatiktir. Şiddetli cilt tutulumunda özellikle doğumda mevcut olan hastalarda iktiyozu gözden kaçırmak zordur. İktiyoz çok çeşitli görünümde olabilir, zamanla değişen cilt bulguları görülebilir. Bazı yenidoğan bebekler ilk haftalarında parşömen benzeri kolodyum membran ile kaplı doğabilir, arkasından kuru, pullu bir görünüm gelişebilir.^{2,3}

Nöro-iktiyotik hastalıklar klinik ve genetik olarak karmaşıktır. İyi bilinen bir genetik etiyojiiye sahip 16 farklı bozukluk vardır ve yeni mutasyonlar tanımlanmaktadır. Birçoğu lipit metabolizması, glikoprotein sentezi veya hücre içi veziküler transportu etkiler. Biyokimyasal ve genetik belirteçlerin gelişmesi hem güvenilir teşhise hem de bu sendromların klinik varyasyonlarına ve patojenik mekanizmalarına erişmemize olanak sağlamaktadır.^{1,2}

SJÖGREN-LARSSON SENDROMU

Sjögren-Larsson sendromu (SLS), iktiyoz, spastik dipleji veya tetrapleji varlığı ile karak-

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD., dr.aytengulec@gmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

iktiyoz tanısı için önemlidir.² Glikozile transferrin, lizozomal enzimler ve peroksizomal belirteçler gibi ek testler gerekebilir. Teşhis veya daha hedefe yönelik genetik testleri ile mutasyon analizi konfirmasyon için gereklidir.^{2,7,12,17,19,24,27,34,36,47,55} Kapsamlı bir klinik ve laboratuvar çalışmasına rağmen, nöro-iktiyotik hastaların önemli bir kısmının teşhisinde günümüzde dahi zorluklar yaşanmaktadır. Aile hikayesi olmasa da özellikle de akrabalık söz konusuysa bir hastanın sinir sistemine cildi etkileyen iki ayrı hastalığı olabileceği düşünülmelidir. Ayrıntılı klinik değerlendirmeler ve yeni nesil genetik test kullanımının artması hem yeni nöro-iktiyotik hastalıkların keşfedilmesi hem de var olan hastaların kesin tanı alma şansını arttırmaktadır. Bu durumun beraberinde yakın gelecekte bu hastalıklarla ilgili spesifik tedavi geliştirilebileceği yönündeki umutları da artırmaktadır.^{2,28,34,38,48,49}

Kısaca öykü, fizik muayene de iktiyoza varsa çeşitli bölümlere konsültasyonlar, nöronal görüntüleme, cilt ve saç muayenesi dahil olmak üzere çeşitli kan ve idrar analizi ve kesin tanı için genetik analiz gerekebilir.²

Konsültasyon: Genetik değerlendirme, Oftalmolojik muayene, Odyoloji değerlendirmesi, ve gerekirse EKG, EKO ve Pediatrik Kardiyoloji değerlendirmesi

Görüntüleme: Beyin MR ve MR Spect(-displazi, beyaz cevher hastalığı veya anormal lipid piklerini göstermek için), EMG, Kemik grafi

Labaratuvar: Periferik yayma (lökosit vakuolizasyonu için), CK, transaminazlar, Enzim ölçümleri (lizozomal sülfatazlar, Glukoserebrosidaz, yağlı aldehit dehidrojenaz), İdrar glikozaminoglikanlar ve sülfatidler, Glikozile transferrin, Fitanik asit, eritrosit plazmalojenler, çok uzun zincirli yağ asitleri, Cilt biyopsisi (Lipid inküzyonu, histoloji ve EM için deri biyopsisi), Saç mikroskopik muayenesi

Genetik: DNA mutasyon analizi, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (microarray) değerlendirmeleri gerekir.

Tablo 1'de nöroiktiyoz sendromları klinik, göz bulguları, beyin MR bulguları sağırılık ve nöbetin eşlik etmesi ve genetik bozukluğun tespit edildiği gen, dismorfik yüz bulgularının varlığı, mental gerilik yönünden özetlenmiştir.^{2,29}

KAYNAKLAR

1. Incecik, F., Herguner, O. M., Ozbek, M. N., Gungor, S., Yilmaz, M., Rizzo, W. B., & Mert, G. G. (2018). Neuro-ichthyotic syndromes: A case series. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 13, 34–38.
2. Rizzo WB, Jenkens S, Boucher P. Recognition and diagnosis of neuro-ichthyotic syndromes. *Semin Neurol* [Internet]. 2012 [cited 2021 Mar 30];32(1):75–84. Available from: /pmc/articles/PMC6028037.
3. Rizzo WB. Sjögren-Larsson syndrome: molecular genetics and biochemical pathogenesis of fatty aldehyde dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2007; 90(1):1–9. [PubMed: 16996289].
4. Rajeshwari M, et al. Novel ALDH3A2 mutations in structural and functional domains of FALDH causing diverse clinical phenotypes in Sjögren-Larsson syndrome patients. *Hum Mutat*. 2021 Aug;42(8):1015-1029. doi: 10.1002/humu.24236. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34082469.
5. Rashid, Salman, Sheena Saleem, and Aimee F. Luat. "Sjögren-Larsson syndrome: A neuro-ichthyotic disorder with unique magnetic resonance features." *Pediatric neurology* 62 (2016): 73-74.
6. Willemsen MA, Van Der Graaf M, Van Der Knaap MS, et al. MR imaging and proton MR spectroscopic studies in Sjögren-Larsson syndrome: characterization of the leukoencephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25(4):649–657. [PubMed: 15090362]
7. Rizzo WB, Carney G. Sjögren-Larsson syndrome: diversity of mutations and polymorphisms in the fatty aldehyde dehydrogenase gene (ALDH3A2). *Hum Mutat*. 2005; 26(1):1–10. [PubMed: 15931689].
8. Pavani K, Reddy BS, Singh BA. Rud's syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(2):173-175. doi:10.4103/2229-5178.131093
9. Van den Brink DM, Wanders RJ. Phytanic acid: production from phytol, its breakdown and role in human disease. *Cell Mol Life Sci*. 2006; 63(15):1752–1765. [PubMed: 16799769]
10. Sarret, Catherine, et al. "Deleterious mutations in ALDH1L2 suggest a novel cause for neuro-ichthyotic syndrome." *NPJ genomic medicine* 4.1 (2019): 1-9.
11. Krupenko NI, Sharma J, Peditadakis P, Helke KL, Hall MS, Du X, Sumner S, Krupenko SA. *Aldh1l2*

- knockout mouse metabolomics links the loss of the mitochondrial folate enzyme to deregulation of a lipid metabolism observed in rare human disorder. *Hum Genomics*. 2020 Nov 9;14(1):41. doi: 10.1186/s40246-020-00291-3. PMID: 33168096; PMCID: PMC7654619.
12. Wanders, RJ., Jakobs, C., Skjeldal, OH. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. Refsum disease; p. 3303-3321.
 13. Benson, M. D., MacDonald, I. M., Sheehan, M., & Jain, S. (2020). Improved electroretinographic responses following dietary intervention in a patient with Refsum disease. *JIMD reports*, 55(1), 32–37. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12147>
 14. Tsang SH, Sharma T. Inborn Errors of Metabolism: Refsum Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:191-192. doi: 10.1007/978-3-319-95046-4_39. PMID: 30578512.
 15. Refsum disease is caused by mutations in the phytyl-CoA hydroxylase gene. Jansen GA, Ofman R, Ferdinandusse S, Ijlst L, Muijsers AO, Skjeldal OH, Stokke O, Jakobs C, Besley GT, Wraith JE, Wanders RJ. *Nat Genet*. 1997 Oct; 17(2):190-3.
 16. Dubot, P., Astudillo, L., Touati, G., Baruteau, J., Broué, P., Roche, S., Sabourdy, F., & Levade, T. (2019). Pregnancy outcome in Refsum disease: Affected fetuses and children born to an affected mother. *JIMD reports*, 46(1), 11–15. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12020>
 17. Perera NJ, Lewis B, Tran H, Fietz M, Sullivan DR. Refsum's disease-use of the intestinal lipase inhibitor, Orlistat, as a novel therapeutic approach to a complex disorder. *J Obes*. 2011; 2011:doi: 10.1155/3011/482021.
 18. Richard G, Rouan F, Willoughby CE, et al. Missense mutations in GJB2 encoding connexin-26 cause the ectodermal dysplasia keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *Am J Hum Genet*. 2002; 70(5):1341–1348. [PubMed: 11912510].
 19. Mazereeuw-Hautier J, Bitoun E, Chevrant-Breton J, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: disease expression and spectrum of connexin 26 (GJB2) mutations in 14 patients. *Br J Dermatol*. 2007; 156(5):1015–1019. [PubMed: 17381453].
 20. Terrinoni A, Codispoti A, Serra V, et al. Connexin 26 (GJB2) mutations, causing KID syndrome, are associated with cell death due to calcium gating deregulation. *Biochem Biophys Res Commun*.
 21. Lilly E et al. More than keratitis, ichthyosis, and deafness: Multisystem effects of lethal GJB2 mutations. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Mar;80(3):617-625. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.042. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30287322; PMCID: PMC6372339.
 22. Okmen F, Hortu I, Jafarova U, Imamoglu M, Ekici H, Ergenoglu AM. Antenatal Findings of Keratitis-Ichthyosis-Deafness Syndrome. *J Obstet Gynecol Can*. 2020 Apr;42(4):504-506. doi: 10.1016/j.jogc.2019.06.005. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31421982.
 23. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Mizrahi-Koren M, et al. A mutation in SNAP29, coding for a SNARE protein involved in intracellular trafficking, causes a novel neurocutaneous syndrome characterized by cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma. *Am J Hum Genet*. 2005; 77(2):242–251. [PubMed: 15968592]
 24. Fuchs-Telem D, Stewart H, Rapaport D, et al. CEDNIK syndrome results from loss-of-function mutations in SNAP29. *Br J Dermatol*. 2011; 164(3):610–616. [PubMed: 21073448]
 25. Mah-Som AY, Skrypnyk C, Guerin A, Seroor Jadaah RH, Vardhan VN, McKinstry RC, Shinawi MS. New Cohort of Patients With CEDNIK Syndrome Expands the Phenotypic and Genotypic Spectra. *Neurol Genet*. 2021 Jan 12;7(1):e553. doi: 10.1212/NXG.0000000000000553. PMID: 33977139; PMCID: PMC8105887
 26. Incecik, F., Bisgin, A. & Yilmaz, M. MEDNIK syndrome with a frame shift causing mutation in AP1S1 gene and literature review of the clinical features. *Metab Brain Dis* 33, 2065–2068 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0313-4>
 27. Montpetit A, Côté S, Brusteine E, et al. Disruption of AP1S1, causing a novel neurocutaneous syndrome, perturbs development of the skin and spinal cord. *PLoS Genet*. 2008; 4(12):e1000296.
 28. Martinelli D et al., MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy, *Brain*, Volume 136, Issue 3, March 2013, Pages 872–881, <https://doi.org/10.1093/brain/awt012>
 29. Del Brío Castillo, R., Squires, J. E., & McKiernan, P. J. (2019). A novel mutation in VPS33B gene causing a milder ARC syndrome phenotype with prolonged survival. *JIMD reports*, 47(1), 4–8. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12027>
 30. Gissen P, Johnson CA, Morgan NV, et al. Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion, cause arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome. *Nat Genet*. 2004; 36(4):400–404. [PubMed: 15052268]
 31. Choi HJ, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Ichthyosis associated with ARC syndrome: ARC syndrome is one of the differential diagnoses of ichthyosis. *Pediatr Dermatol*. 2005; 22(6):539–542. [PubMed: 16354257]
 32. Arhan E, Yusufoglu AM, Sayli TR. Arc syndrome without arthrogryposis, with hip dislocation and renal glomerulocystic appearance: a case report. *Eur J Pediatr*. 2009 Aug;168(8):995-8. doi: 10.1007/s00431-008-0860-5. Epub 2008 Oct 30. PMID: 18972129
 33. Abu-Sada O, Barbar M, Al-Harbi N, Taha D. Arthrogryposis, renal tubular acidosis and cholestasis (ARC) syndrome: two new cases and review. *Clin Dysmorphol*. 2005; 14(4):191–196.
 34. Duong MD, et al. An uncommon case of arthrogryposis, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) syndrome and review of the renal involvement: Questions. *Pediatr Nephrol*. 2020 Feb;35(2):247-248. doi: 10.1007/s00467-019-04336-1. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31463585.
 35. Chen, J. D., Liao, W. D., Wen, L. Y., & Zhong, R. H. (2021). Novel ERCC2 variant in trichothiodystrophy

- infant: the first case report in China. *BMC pediatrics*, 21(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02585-4>
36. Faghri S, Tamura D, Kraemer KH, Digiovanna JJ. Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. *J Med Genet*. 2008; 45(10):609–621. [PubMed: 18603627]
 37. Stefanini M, Botta E, Lanzafame M, Orioli D. Trichothiodystrophy: from basic mechanisms to clinical implications. *DNA Repair (Amst)*. 2010; 9(1):2–10. [PubMed: 19931493]
 38. Jain, P., Sharma, S., Drunat, S. et al. Clinico-Radiological and Genetic Features of a Common Neuro-Ichthyotic Syndrome. *Indian J Pediatr* 82, 487–489 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1663-5>.
 39. Theil, A. F., Mandemaker, I. K., van den Akker, E., Swagemakers, S., Raams, A., Wüst, T., Marteiijn, J. A., Giltay, J. C., Colombijn, R. M., Moog, U., Kotzaeridou, U., Ghazvini, M., von Lindern, M., Hoeijmakers, J., Jaspers, N., van der Spek, P. J., & Vermeulen, W. (2017). Trichothiodystrophy causative TFIIIE β mutation affects transcription in highly differentiated tissue. *Human molecular genetics*, 26(23), 4689–4698. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx351>
 40. Stone DL, Carey WF, Christodoulou J, et al. Type 2 Gaucher disease: the collodion baby phenotype revisited. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 82(2):F163–F166. [PubMed: 10685993].
 41. Stone DL, Tayebi N, Orvisky E, Stubblefield B, Madike V, Sidransky E. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. *Hum Mutat*. 2000; 15(2):181–188. [PubMed: 10649495]
 42. Mistry, P. K., Lopez, G., Schiffmann, R., Barton, N. W., Weinreb, N. J., & Sidransky, E. (2017). Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. *Molecular genetics and metabolism*, 120(1-2), 8–21. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.006>
 43. Aldahmesh MA, Mohamed JY, Alkuraya HS, et al. Recessive mutations in ELOVL4 cause ichthyosis, intellectual disability, and spastic quadriplegia. *Am J Hum Genet*. 2011; 89(6):745–750. [PubMed: 22100072].
 44. Deák, F., Anderson, R. E., Fessler, J. L., & Sherry, D. M. (2019). Novel Cellular Functions of Very Long Chain-Fatty Acids: Insight From ELOVL4 Mutations. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 428. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00428>
 45. Cosma MP, Pepe S, Annunziata I, et al. The multiple sulfatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulfatases. *Cell*. 2003; 113(4):445–456. [PubMed: 12757706] *Semin Neurol*. Author manuscript; available in PMC 2018.
 46. Mohammadian Khonsari N, Hakak-Zargar B, Voth T, Noorian S. Late infantile form of multiple sulfatase deficiency. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020 Sep 23;2020:20-0128. doi: 10.1530/EDM-20-0128. Epub ahead of print. PMID: 33434174; PMCID: PMC7576665.
 47. Dierks T, Dickmanns A, Preusser-Kunze A, et al. Molecular basis for multiple sulfatase deficiency and mechanism for formylglycine generation of the human formylglycine-generating enzyme. *Cell*. 2005; 121(4):541–552. [PubMed: 15907468]
 48. Schlotawa L, Dierks T, Christoph S, et al. Severe neonatal multiple sulfatase deficiency presenting with hydrops fetalis in a preterm birth patient. *JIMD Rep*. 2019;49(1):48–52. Published 2019 Aug 20. doi:10.1002/jmd2.12074
 49. Staretz-Chacham O, Schlotawa L, Wormser O, et al. A homozygous missense variant of SUMF1 in the Bedouin population extends the clinical spectrum in ultrarare neonatal multiple sulfatase deficiency. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(9):e1167. doi:10.1002/mgg3.1167
 50. Hijazi L, Kashgari A, Alfadhel M. Multiple Sulfatase Deficiency: A Case Series With a Novel Mutation. *J Child Neurol*. 2018 Nov;33(13):820–824. doi: 10.1177/0883073818790851. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30124108
 51. Schlotawa L, Ennemann EC, Radhakrishnan K, et al. SUMF1 mutations affecting stability and activity of formylglycine generating enzyme predict clinical outcome in multiple sulfatase deficiency. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19(3):253–261. [PubMed: 21224894]
 52. Crane JS, Paller AS. X-Linked Ichthyosis. [Updated 2021 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448149/>
 53. Bick DP, Schorderet DF, Price PA, et al. Prenatal diagnosis and investigation of a fetus with chondrodysplasia punctata, ichthyosis, and Kallmann syndrome due to an Xp deletion. *Prenat Diagn*. 1992; 12(1):19–29. [PubMed: 1557308].
 54. Dreyer FE, Abdulrahman GO, Waring G, Hinchaw K. Placental steroid sulphatase deficiency: an approach to antenatal care and delivery. *Ann Saudi Med*. 2018;38(6):445–449. doi:10.5144/0256-4947.2018.445.
 55. Morava E, Wevers RA, Cantagrel V, et al. A novel cerebello-ocular syndrome with abnormal glycosylation due to abnormalities in dolichol metabolism. *Brain*. 2010; 133(11):3210–3220. [PubMed: 20852264].
 56. Rush ET, Baker CV, Rizzo WB. Dolichol kinase deficiency (DOLK-CDG): Two new cases and expansion of phenotype. *Am J Med Genet A*. 2017 Sep;173(9):2428–2434. doi: 10.1002/ajmg.a.38287. PMID: 28816422..
 57. Hall BD, Stevenson RE, Jones JR. Fatal hyperkeratosis syndrome in four siblings due to dolichol kinase deficiency. *Am J Med Genet A*. 2020 Jun;182(6):1421–1425. doi: 10.1002/ajmg.a.61574. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32250540.
 58. Khan AO. Early-onset retinal dystrophy and chronic dermatitis in a girl with an undiagnosed congenital disorder of glycosylation (SRD5A3-CDG). *Ophthalmic Genet*. 2018 Oct;39(5):628–630. doi: 10.1080/13816810.2018.1498529. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30019980.
 59. Elias, PM., William, ML., Crumrine, D., Schmuth, M. *Current Problems in Dermatology*. Vol. 39. Basel: Karger; 2010. Ichthyosis: clinical, biochemical, pathogenic and diagnostic assessment.