

Riley-Day Sendromunda Korneal Bulgular*

Yasemin Özdamar (*), Çiğdem Can (**), Sibel Polat (**), Dilek İleri (**), Orhan Zilelioğlu (***)

ÖZET

Riley-Day sendromu olarak da bilinen Ailevi disotonomi (AD), herediter sensoriyel-otonomik nöropati genel adıyla bilinen grubun bir örneğidir. Ailevi disotonomi, sinir sisteminin özellikle de duyuşsal ve otonomik sistemin anormal gelişiminden kaynaklanan, otonomik instabilite, tekrarlayan pnömoni atakları, kusma epizodları ve sıklıkla korneal ülserasyonla birlikte olan kuru göz ile karakterize, nadir görülen genetik geçişli bir hastalıktır. Oküler komplikasyonlar primer azalmış lakrimasyon ve korneal hiposteziye bağılı olarak gelişir. Prognozu iyi değildir. Vakaların yaklaşık %50'si palyatif tedavi yöntemleri ile 3.-4. dekada kadar yaşayabilmektedir. Bu makalede bilateral korneal ülserasyon (nörotrofik keratit) tanısı ile servisimize başvuran ve servisimizde AD tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ailevi disotonomi, Otonomik instabilite, Korneal ülserasyon

SUMMARY

Corneal Findings of Riley-Day Syndrome: Case Report

The syndrome of Familial Dysautonomia (FD), also called the Riley-Day syndrome, is an example of a group of disorders known as hereditary sensory and autonomic neuropathies. FD is a rare genetic disease that results from the abnormal development of the nervous system, especially the sensory and autonomic system and characterized by autonomic instability, repeated pneumonia, attacks of vomiting and dry eyes often associated with corneal ulceration. Ocular complications occur as a result of decreased lacrimation and corneal hypoesthesia. About one half of patients survive into the third or fourth decade of life with palliative treatment.

In this article, a patient who was referred to our clinic with bilateral corneal ulceration (neurotrophic keratitis) and diagnosed as FD is presented.

Key Words: Familial dysautonomia, Autonomic instability, Corneal ulceration

GİRİŞ

Riley-Day sendromu veya herediter sensoriyel-otonomik nöropati tip III olarak da bilinen Ailevi disotonomi, yaygın sensoriyel ve değışken otonomik disfonksi-

yon ile karakterize otozomal resesif geçişli, nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır (1,2). Primer olarak Askenazi Yahudileri'nde görülen hastalığın bu popülasyondaki insidansı 3600 canlı doğumda birdir (3). Ailevi disotonomi, ilk olarak 1949 yılında Riley ve arkadaşları tarafın-

(*) Asistan Dr., SSK Ankara Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankası

(**) Uzman Dr., SSK Ankara Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankası

(***) Uzman Dr., II.Klinik Şefi, SSK Ankara Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankası

♦ 36.Ulusal Oftalmoloji kongresinde (5-9 Ekim 2002, Ankara) poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr.Yasemin Özdamar, Fazilet mahallesi açikel sokak. 17/6, 06110 Dışkapı - Ankara e-posta:yasemin_oz@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 18.08.2003

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 23.08.2004

Kabul Tarihi: 28.10.2004

dan 5 çocuk vaka ile tanımlanmıştır (2). Hasta ve taşıyıcılık, erkek ve kadınlarda eşit olarak görülmektedir. Hastalık doğumdan itibaren tanısız olarak bulgu vermekle beraber nörolojik gelişme bozukluğu yaşla beraber ilerleme göstermektedir. Klinik ve elektrofizyolojik çalışmalarda hastalığın yavaş bir progresyon gösterdiği saptanmıştır (3-6).

Sensoriyel ve otonomik disfonksiyonu yansıtan oftalmik bulgular içinde en karakteristik olanları azalmış korneal duyu hissi, emosyonel uyarı ile gözyaşı yokluğu ve azalmış kırpm refleksidir (7,8). Ailevi disotonomi, ağrı ve ısıya azalmış cevap, kardiyovasküler instabilite, tekrarlayan pnömoni atakları, kusma epizodları, gastrointestinal sistem disfonksiyonu, dilde fungiform papilla yokluğu gibi geniş bir semptom grubuna sahiptir (1,2). Gözyaşı yokluğu, anestezi kornea, nörotrofik keratit gibi oftalmik bulgularla bir göz doktoruna başvuran hasta mutlaka sistemik açıdan da incelenmelidir. Prognosu iyi olmayan bir hastalık olan Riley-Day sendromlu olguların %50'si palyatif tedavi yöntemleri ile 3.-4. dekada kadar yaşayabilmektedir. Gözde kornea ülserine ve perforasyona sebep olabilmekte ve iyileşme esnasında derin stromal nedbeler bırakarak görme keskinliğini azaltmakta ve yaşam kalitesini ciddi oranda bozmaktadır.

Biz bu çalışmamızda bilateral nörotrofik keratit tanısı ile kliniğimize başvuran ve kliniğimizde Ailevi disotonomi tanısı alan bir olguyu sunuyoruz.

OLGU

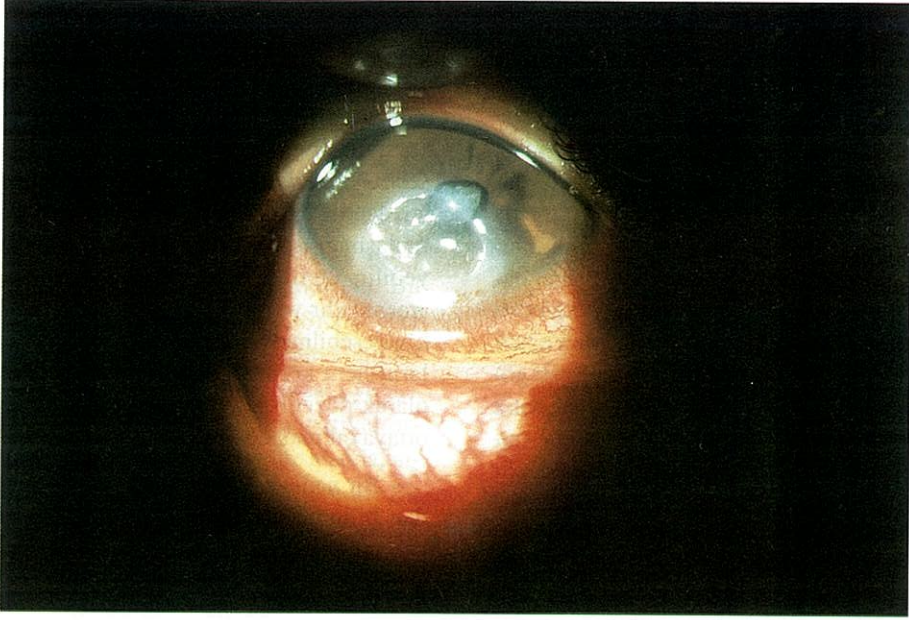
Birinci dereceden akraba olan anne ve babanın 7 yaşındaki kız çocuğu Şubat 2002 tarihinde her iki gözde 10 gündür devam eden kızarıklık şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Her iki gözdeki görme keskinliği hastanın kooperasyon zorluğundan dolayı ölçülemedi. Göz hareketleri her yöne serbest olup kayma tespit edilmedi. Kapak fonksiyonları doğaldı. Pupillalar eşit büyüklükte olup, direkt-indirekt ışık refleksleri tamdı. Biyomikroskopik muayenesinde, bilateral limbal hiperemi, her iki kornea santral ve inferior parasantral kısımda stromal ülser ve onun etrafını çevreleyen epitelyumun kabarık ve şişmiş olduğu tespit edildi (Resim 1). Diğer ön segment yapıları, iris, lens normal olarak bulundu. İndirekt oftalmoskop ile dilate fundoskopik incelemede retinal vasküler kıvrımlanma artışı saptandı, optik diskler normal olarak izlendi. Yapılan Schirmer testi 2-3 mm olarak değerlendirilirken her iki korneanın anestezi olduğu da tespit edildi (pamuk uçlu aplikatör korneaya kenardan yaklaştırılarak dokunuldu). Kırpm reflekslerinin azalmış olduğu ve süre tutularak gözlemlendiğinde 3 dk içinde 1 kez kırptığı tespit edildi. Seyreltik pilokarpin HCL

(%0.125) uygulamasıyla da denervasyon hipersensitivitesi değerlendirildi ve pupillalarda miyozis geliştiği gözlemlendi. Hastada aynı zamanda doğumundan bu yana var olan motor retardasyon, işitme kaybı ve konuşma güçlüğü de bulunmaktaydı. Hipoksik doğum öyküsü bulunan hastanın pediatrik nöroloji bölümünde bir müddet takip edildiği ve yapılan kranial bilgisayarlı tomografisinin normal bulunduğu ancak hastanın daha sonraki kontrol muayenelerine hiç gitmediği öğrenildi. Ayrıca ebeveynlerinden hastanın tekrarlayan pnömoni atakları geçirdiği, yutma güçlüğü ve kusma epizodlarının bulunduğu ve buna sekonder beslenme güçlüğü geliştiği ve ağrı duyusuna azalmış cevap, vücut ısısında instabil dönemlerin bulunduğu (enfeksiyonla ilişkisi olmayan ateşli dönemler) öğrenildi. Tüm bu bilgiler ışığında hastada Riley-Day sendromu olabileceği ön tanısı düşünülerek istenen pediatrik nöroloji konsültasyonu sonucunda derin tendon reflekslerinin hipoaktif olduğu, dilde fungiform papilla yokluğu ve ciltte eritematöz döküntüler tespit edildi. Hastanın yapılan elektromyografisi ise duyuşal ağırlıklı, alt ekstremitelerde egemen, sensoriyel-motor polinoropati ile uyumlu sonuç verdi. Bu muayene bulguları eşliğinde Riley-Day sendromu tanısını daha da kesinleştirmek için sural sinirden lokal anestezi altında biyopsi alındı ve sonuç non-mielinize aksonlarda belirgin, myelinize aksonlarda ise daha az belirgin azalma olarak ve Riley-Day ile uyumlu gelerek hasta kliniğimizde Ailevi disotonomi tanısı almış oldu. Hastanın korneal ülseri için her yarım saatte bir damlatılmak üzere koruyucu içermeyen yapay gözyaşı damlaları ve her ikişer saatte bir damlatılmak üzere antibiyotik içeren damlalar (ofloksasin) ile tedaviye başlandı ve aynı zamanda terapötik amaçlı kontakt lens uygulaması yapıldı, alt punktumlara kalıcı tıkaçlar takıldı. Ülsere alanın 1 hafta içinde küçülmeye başladığı gözlemlendi ve kullanılan damla sıklığı da azaltılarak tedaviye devam edildi (yapay gözyaşı damlaları ikişer saatte bir damlatıldı, antibiyotik içeren damlalar ise günde beş defa bir damla damlatıldı). Ülsere alan küçülerek ve stromal sekel bırakarak 15 gün içerisinde iyileşti (Resim 2).

TARTIŞMA

Herediter sensoriyel-otonomik nöropati tip III olarak da bilinen Ailevi disotonomi, konjenital sensoriyel nöropati grubunda en sık görülen ve en iyi bilinen, yaygın sensoriyel-değişken otonomik disfonksiyon ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır (3,9). Hastalık özel olarak hemen hemen Askenazi Yahudi neslini etkilemektedir ve bu popülasyondaki insidansı 3600 canlı doğumda bir olarak tespit edilmiştir. Ancak olgumuzda da olduğu gibi o nesilden olmayan toplumlarda da sporadik vakaların bulunduğu literatürde bildirilmek-

Resim 1. Her iki gözde nörotrofik keratit



Resim 2. Her iki gözde derin skarlarla iyileşme



tedir (10). Hasta ve taşıyıcılık bakımından erkek ve kadınlar eşit oranda etkilenmektedir.

Otonomik sinir sistemi terleme, vucut ısısı, kan basıncı regülasyonu gibi istemsiz fonksiyonları kontrol et-

tiği için Ailevi disotonomili bireylerde bu otonomik fonksiyonlar regüle edilemez. Ağrı, sıcaklık gibi çeşitli duyguların algılanmasında da problemler ortaya çıkar (3,11).

Sensoriyel ve otonomik anormalliği yansıtan oftalmik belirtiler; alakrima, korneal anestezi, ekzotropya, miyopi, retinal vasküler tortuosite, topikal seyreltik me-takolin ile miyozis ve optik atrofiyi içermektedir (7). Ailevi disotonominin en karakteristik bulguları arasında azalmış korneal duyarlılık ve emosyonel ağlama ile ekstra gözyaşı oluşturmada yetersizlik yer almaktadır ve bu azalmış göz kırpmaya refleksi ile birleştiğinde gözde nisbi bir kuruluk ortaya çıkmaktadır ve sıklıkla da akut hastalık döneminde bu bulgular ağırlaşır. Bizim hastamızda da bu karakteristik bulgular bulunmaktaydı ve kliniğimize nörotrofik keratit ile başvurmuştu. Gözde yabancı objelere korneal cevabın yokluğu ve gözyaşı eksikliğinden kaynaklanan keratit, korneal erozyon, ülserasyon ve hat-ta perforasyon gibi ciddi göz problemleri sık olarak görülmektedir (8). Nemlendirici damla-pomadlar, terapötik kontakt lensler, lakrimal punktum oklüzyonu, lateral tar-sorafi gibi semptomatik tedavi yöntemleri uygulanabilir (12). Hastamıza prezervan içermeyen yapay gözyaşı damla ve antibiyotikli damlalar ile tedavisinin yanısıra terapötik kontakt lens ve punktum tıkaçı uygulandı ve korneal patolojiler derin stromal opasiteler bırakarak iyileşti. Riley-Day sendromunda seyreltik pilokarpin (%0.125) uygulaması ile denervasyon hipersensitivitesinin görülmesi de önemli bir tanı kriteridir. Hastamızda da seyreltik pilokarpin uygulaması ile her iki pupillada miyozis geliştiği tespit edilmiştir.

Sistemik olarak Riley-Day sendromunda en erken görülen bulgu koordine olmayan yutmaya eşlik eden beslenme problemleridir ve bu birçok yenidoğanda anormal emme olarak karşımıza çıkar. Beslenmedeki zorluklar persistan olabilir ve bu da kilo kaybı ve tekrarlayan aspirasyon pnömonisi atakları ile sonuçlanabilir. Diğer görülen bulgular arasında ağrı ve sıcak duyusuna verilen cevapta azalma, aşırı terleme, epizodik hipertansiyon ve postural hipotansiyon birlikteliği, vücut ısısında instabilite, gastrointestinal sistem problemleri, dilde fungiform papilla yokluğu, zayıf konuşma ve motor gelişim, deride periyodik eritematöz döküntüler, skolyoz, aşırı terleme, emosyonel labilite, nöbetler ve distal ekstremelerde soğukluktur. Hastamıza punktum tıkaçının hiç zorlanılmadan takılabilmesi, sural sinir biyopsisinin lokal anestezi altında rahatlıkla yapılabilmesi ağırlı uyaranlara olan cevabın düşüklüğünün önemli bir göstergesidir. Ayrıca hastamızda dilde fungiform papilla yokluğu da bir diğer dikkat çeken bulgudur. Bu hastalarda zeka gelişimi ise genellikle normaldir. Etkilenmiş bireyler fiziksel ve emosyonel strese ciddi reaksiyon gösterebilirler (disotonomik kriz) (3). Bizim hastamızda böyle bir kriz öyküsü bulunmamaktaydı.

Ailevi disotonomi ciddi sistemik ve oftalmik problemler doğurmakta ve komplikasyonları yaşam kalitesini

ciddi oranda düşürmektedir. Sorumlu gen tespit edilmesine ve hastalığın doku spesifik dağılımı bulunmasına rağmen tam bir tedavi şekli yoktur. Bu yüzden uygulanan tedavi yöntemleri sadece destekleyici, semptomatik ve önleyici olarak işlev görmektedir (11). Bu da sendromun tanınması ve koruyucu önlemlerin alınmasının önemini arttırmaktadır. Gelişen nörotrofik keratit ve ülserasyonlar zor iyileşmeleri ve perforasyonlara kadar gidebilmeleri sebebi ile ciddi oftalmolojik sorun yaratmaktadır. Bu yüzden travmalardan korunma ve gözyaşı preparatları ile replasman tedavisi nörotrofik keratit gelişimini engelleyebilir. Optik diskte solukluk da tespit edilen bulgular arasındadır ve ilerleyen yaşla birlikte optik atrofi daha da kötüleşebilmektedir (10). Bu açıklamalardan sonra hastaların hem kornealarının hem de funduslarının periyodik olarak düzenli aralıklarla kontrol edilmesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Bu nadir görülen sendromun göz hekimleri tarafından bilinmesi, tanının konulması ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Axelrod FB, Nachthigal R, Dancis J: Familial dysautonomia diagnosis, pathogenesis and management. *Adv Pediatr* 1974; 21:75-96.
2. Riley CM, Day RL, Greeley D, Langford WS: Central autonomic dysfunction with defective lacrimation. *Pediatrics* 1949; 3:468-477.
3. D'Amico R: Familial dysautonomia. *eMedicine* 2002; 1-19.
4. Axelrod FB, Pearson J: Congenital sensory neuropathies: Diagnostic distinction from familial dysautonomia. *Am J Dis Child* 1984; 138:947-954.
5. Axelrod FB: Familial dysautonomia and other congenital and sensory autonomic neuropathies. In: Blake IB (ed) *Cell and molecular biology of neuronal development*. 1984; 331-340.
6. Diamond G, D'Amico R, Axelrod FB: Optic nerve dysfunction in familial dysautonomia. *Am J Ophthalmol* 1987; 104:645-648.
7. Jakobiec and Albert. *Principles and practice of ophthalmology*. Clinical Practice 1996; 1:315-316.
8. Axelrod FB: Familial dysautonomia. In: Robertson D, Low PA, Polisky RJ. *Primer on the autonomic nervous system*. Academic Press, San Diego. 1996; 242-249.
9. Aguayo AJ, Nair CPV and Bray GM: Peripheral nerve abnormalities in the Riley-Day syndrome. *Arch. Neurol* 1971; 24:106.
10. Astam N, Güllülü G, Orbak Z, Akyol I: Riley-Day Sendromu (Familial Disotonomi). *Oftalmoloji* 2001; 10:130-133.
11. Axelrod FB, Iyer K, Fish I, Pearson J, Sein ME and Spielholz N: Progressive sensory loss in familial dysautonomia. *Pediatrics* 1981; 67:517.
12. Freunfelder FT, Hamton Roy F: *Current Ocular Therapy 4*. WB Saunders Company 1995; 413-415.