

Usher Sendromlu İki Kız Kardeş

Two Sisters with Usher Syndrome

Nurullah KOÇAK¹

ÖZ

10 ve 11 yaşlarında iki kız kardeş kontrol muayenesi için kliniğimize başvurdu. 10 yaşındaki (1. hasta) hastanın görme düzeyi her iki gözde tashih ile tam, 11 yaşındaki (2. hasta) hastanın tashih ile her iki gözde 0.6 olarak tespit edildi. Her iki hastanın ön segment muayenesi doğal, göz tansiyonları normal olarak ölçüldü. Fundus muayenesinde 2. hastada daha yoğun olmak üzere her iki hastada da retina periferinde pigmente kemik spikülleri izlendi. Ayrıntılı anamnezlerinde doğuştan işitme yokluğu ve denge bozukluğu olduğu öğrenildi. Usher sendromu konjenital işitme kaybı, denge bozukluğu ve retinitis pigmentosa birlikteliği ile seyreden otozomal resesif bir hastalıktır. İşitme problemi ile başvuran çocuk hastalarda göz problemleri de dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Usher sendromu, retinitis pigmentosa, işitme kaybı.

ABSTRACT

Two sisters ages 10 and 11 were admitted to our clinic for control examination. Vision level of the case aged 10 (1st case) was 1.0 on both eyes, and corrected vision level of the case aged 11 (2nd case) was 0.6 on both eyes with Snellen scale. Anterior segment examination of both cases was detected naturally; their intraocular pressure was measured normally. During the fundus examination pigmented bone spicules was monitored in retina periphery of both cases, being more intensely in 2nd case. It has been learnt that they had aural deficiency and balance disorder in their detailed anamnesis. Usher syndrome is an autosomal recessive defect associated with hearing loss, balance disorder and retinitis pigmentosa. Eye problems also should be questioned in the child patients admitted with complains of hearing.

Key Words: Usher syndrome, retinitis pigmentosa, hearing loss.

GİRİŞ

Usher sendromu (US) konjenital işitme kaybı, vestibüler sistem patolojileri ve retinitis pigmentosa ile seyreden otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır.¹ Prevelans Amerikan toplumunda 4/100000 olarak bildirilmiştir.² Kombine işitme kaybı ve görme kaybının birlikte bulunduğu en sık durumdur ve yaklaşık olarak vakaların %50'lik kısmını oluşturmaktadır.³ Başlangıç yaşı, tutulum ağırlığı, işitme testleri ve göz semptomları açısından geniş bir aralıkta farklı prezentasyon şekilleri görülebilmektedir. Tip 1, tip 2 ve tip 3 olmak üzere Usher sendromunun üç tipi tanımlanmıştır.

Tip 1 hasta grubu, doğumda varolan derin işitme kaybı, vestibüler disfonksiyona bağlı denge problemi, geç yürüme ve puberte öncesi retinitis pigmentosa bulgularının başlaması ile karakterize en ağır gruptur.⁴ Olgu sunumunda tip 1 Usher sendromu olan iki kız kardeşi nadir görülmesi nedeniyle sunmayı planladık.

1- M.D. Samsun Training and Research Hospital, Eye Clinic, Samsun/TURKEY
KOÇAK N., dr.nuric@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 27.10.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 15.01.2016
Ret-Vit 2016;24:251-253

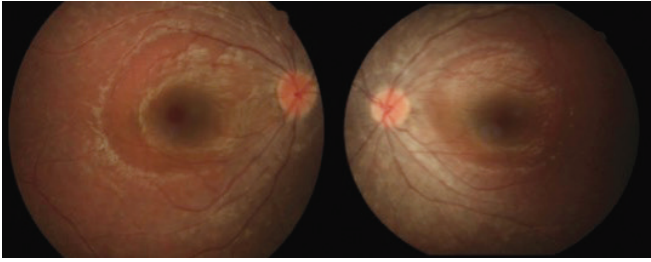
Yazışma Adresi/Correspondence Address:
M.D. Nurullah KOÇAK
Samsun Training and Research Hospital, Eye Clinic, Samsun/TURKEY

Phone: +90 538 317 71 85
E-mail: dr.nuric@hotmail.com

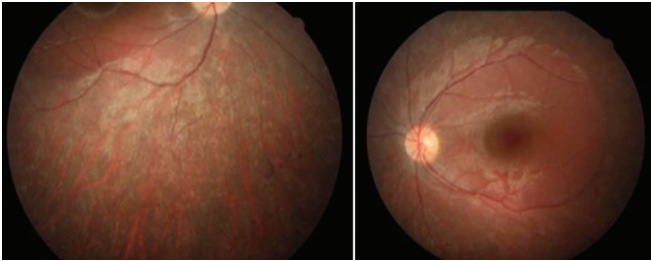
OLGU SUNUMU

10 ve 11 yaşında iki kız kardeş gözlük muayenesi kontrolü için kliniğimize başvurdu. Hastaların hikayelerinden doğuştan itibaren olan işitme kaybından dolayı konuşamadıkları, geç yürüdükleri ve denge problemlerinin olduğu öğrenildi. Anne baba arasında 1. derece akrabalık olduğu öğrenildi. Gelebilen aile bireyleri muayene edildi, ailede benzer şikayeti olan bireylerin olup olmadığı sorgulandı.

1. olgunun en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli ile her iki gözde 1.0, 2. olgunun görme keskinliği her iki gözde 0.6 olarak tespit edildi. 2. olguda izoametropik ambliyopi mevcuttu. Her iki hastanın ön segment muayenesi doğal olarak tespit edildi. Göz tansiyonları havalı tonometri kullanılarak 1. olguda 16-17 mmHg, 2. olguda her iki gözde 14 mmHg olarak ölçüldü. Fundus muayenesinde 2. olguda daha yoğun olmak üzere her iki olgunun retina periferinde, retina pigment epiteli (RPE) değişiklikleri ve retinitis pigmentosa (RP) ile uyumlu kemik spikülleri izlendi. Optik sinirler ve vasküler yapılar doğal olarak tespit edildi (Resim 1,2).



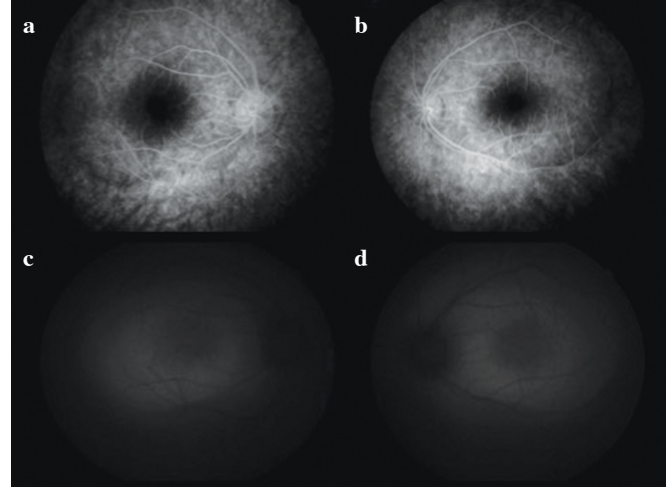
Resim 1: 1. olgunun fundus fotoğrafı.



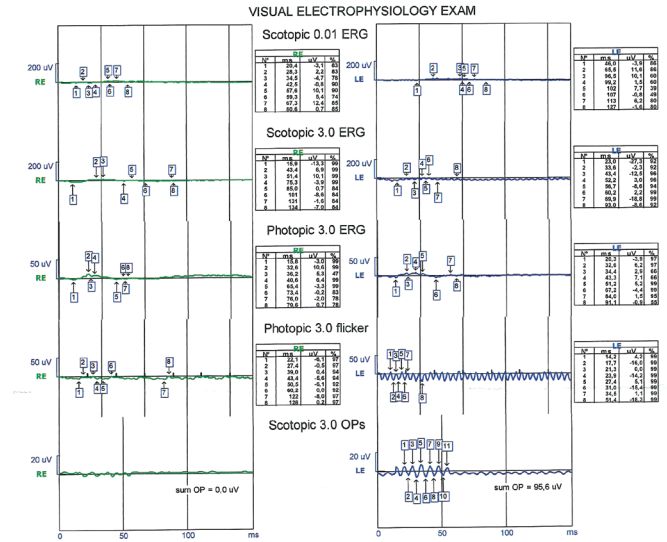
Resim 2: 2. olgunun renkli fundus fotoğrafı; temporal vasküler arkadlar arasındaki bölge ve makulanın korunduğu, periferde RPE değişiklikleri ve RP benzeri kemik spiküllerinin varlığı görülmekte.

Hastalara fundus flöresein anjiyografi (FFA), fundus otoflöresans görüntüleme (FOF) ve elektoretinografi (ERG) testleri yapıldı. Her iki olguda da temporal vasküler arkadlar arasında kalan bölgede FFA normal iken, periferik retinada retina pigment epitelinde gelişen atrofiden dolayı nokta nokta benekli hiperflöresans izlenmekteydi. Otoflöresans görüntülemede fotopik fonksiyonun sınırını gösteren santral halka görünümü mevcuttu (Resim 3). Skotopik ve fotopik ERG'de a ve b dalgalarında seçilemeyecek düzeyde amplitüd düşüklüğü izlendi (Resim 4).

Optik koherens tomografi (OCT) ile her iki hastanın makula volüm ve kalınlıklarının normal, eksternal limitan membran ve fotoreseptör iç dış segment bileşkesinin (IS/OS bandı) intact olduğu gözlemlendi (Resim 4). Hastalar KBB polikliniğine konsülte edildi. Her iki hastada da bilateral çok ileri derecede prelingual sensörinöral işitme kaybı olduğu bildirildi.



Resim 3a-d: FFA'da her iki gözde benekli hiperflöresans izlenmekte (a,b). Her iki gözde korunmuş santral hiperotoflöresan halka (c,d).



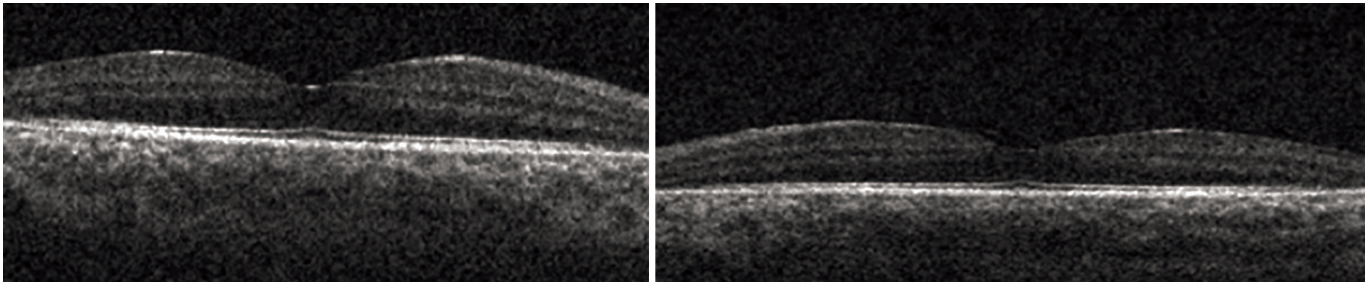
Resim 4: ERG'de a ve b dalga amplitüplerinde belirgin azalma.

Hastaların üç yaşından önce yürümede zorlandıkları ve halen denge problemleri yaşadıkları öğrenildi. Mevcut bulgular eşliğinde hastaların tanısının Tip 1 Usher sendromu ile uyumlu olduğu düşünüldü.

TARTIŞMA

Usher sendromu kombine işitme ve görme kaybının en sık görüldüğü formdur.³ Retinitis pigmentosa ile birliktelik gösteren sendromlar içerisinde %14 ile ilk sırada yer almaktadır.⁵ Bunun yanında konjenital işitme kaybı olan vakalarda US'nun görülme sıklığı %3 ile %50 gibi geniş bir aralıkta normal popülasyondan oldukça yüksek olarak bildirilmiştir.⁶

Klinik ve genetik olarak heterojen bir yapıya sahiptir. Günümüzde klasik ve atipik US sendromunun gelişimine neden olan bir tanesi modifiye edici gen olmak üzere 13 farklı gen bölgesi tanımlanmıştır.⁷ Patolojinin, fotoreseptör hücrelerinde silier kargo ve moleküler transport görevlerini yerine getiren sitoskeletal yapı proteinlerinde olduğu düşünülmektedir. US; ortaya çıkış yaşı, işitsel ve görsel patolojilerin ağırlık derecesine göre 3 farklı klinik tipe ayrılmaktadır. Tip 1, derin



Resim 5: 1. olgunun makula oct görüntüsünde dış nükleer tabakanın normal, eksternal limitan membran ve IS/OS bandının intakt olduğu gözlenmektedir.

İşitme kaybı, denge problemleri ve puberte öncesi başlayan RP bulguları ile karakterizedir. İlk dekada gece görme problemleri başlamaktadır. Tama yakın işitme kaybı mevcuttur ve bu nedenle genellikle konuşma hiç yoktur. Motor gelişimde gecikme nedeniyle yürüme daha geç zamanda olmaktadır. Tip 2 en sık görülen grup olup işitme kaybı tip 1'e kıyasla daha hafif, oküler tutulum tip 1'e göre daha geç görülür. Vestibüler fonksiyonlar korunmuştur. İşitme tamamen kaybolmadığı için zor da olsa sözlü iletişime girilebilir. Tip 3 en nadir görülen formdur ve ilerleyici sensörinöral işitme kaybı, değişen vestibular bulgular ve RP ile karakterizedir. 4 Olgularımızda, doğuştan beri gelen işitme kaybı, konuşamama, geç yürümeye başlama, dengesizlik olması ve ilk dekada başlayan retinitis pigmentosa bulguları bize tip 1 US olduğunu düşündürdü. Retina bulguları daha ılımlı olan 1. olgu, tip 1 Usher sendromunun daha düşük penetrasyon göstermesi ile açıklanabilir. Ülkemizden Karadağ ve ark.,⁸ olgularımıza benzer özellikte ilerleyici görme kaybı, doğuştan işitme yokluğu ve denge problemi olan 39 ve 43 yaşında iki kız kardeşi, Dalğış ve ark.,⁹ görme problemleri ve bilateral sensörinöral işitme kaybı olan 3 kız kardeşi Tip 1 Usher sendromu olarak bildirmişlerdir.

Tanı için genellikle gözdbi muayenesi ve işitme kaybının olması yeterlidir. Elektrofizyolojik testler ve fundus flörosein anjiyografi (FFA) evreleme ve takip açısından fayda sağlayabilir fakat kesin tanı için gerekli değildir. FFA'da RP hastalarına benzer şekilde benekli hiperflöresans izlendi. ERG RP'de, rod kaybı genellikle ağırlıklı olmakla birlikte, tipik olarak rod ve kon sinyal kaybı veya redüksiyonunu göstermektedir. Olgumuzun ERG'sinde testin tüm komponentlerinde a ve b dalgası amplitüdüleri seçilemeyecek düzeyde düşük bulunmuştur ve bu da rod ve kon fonksiyonlarındaki belirgin kaybı desteklemektedir. Takip açısından kullanılabilecek diğer bir yöntem fundus otoflöresanstır (FOF). RP olgularında farklı FOF paternleri tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda RP olgularının çoğunda maküler hiperotoflöresan halkanın varlığı gösterilmiştir.¹⁰ Bu halka korunmuş santral fotopik fonksiyonun sınırını göstermektedir. Hiperotoflöresan halka dışında kalan alan oftalmoskopik olarak normal gözükse de nonfonksiyoneldir. RP'li hastaların takiplerinde FOF görüntüleme kullanılarak halkanın boyutu ve görme prognozu ile ilgili bilgi sahibi olunabilir. Robson ve ark.,¹¹ halkanın yarıçapı ile ERG P50 komponenti arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Olgularımızın FOF görüntülemesinde temporal arklar arasında kalan santral hiperotoflöresan bölgeyi gözlemledik. OCT açısından retinitis pigmentosa olgularında erken ve orta dönemde ortaya çıkan karakteristik tanı koydurucu özellikler; foveal ve parafoveal gölgede intakt ELM çizgisi ve IS/OS bandının varlığı, fovea ve parafovea dışındaki bölgelerde ELM ve IS/OS bandının keskin bir sınır oluşturacak şekilde kaybolması ve dış nükleer tabakanın rod atrofisine bağlı ileri derecede incelmeleridir. Olgularımızın makula OCT'leri incelendiğinde her iki olguda da makula kalınlığının normal, foveal bölgede dış nükleer tabakanın ve ELM ile IS/OS bandının korunmuş olduğu gözlemlendi. Makula OCT'deki normal görünüm, olgularımızın makula ve çevresinin henüz patolojiden etkilenmemiş olmasıyla açıklanabilir. Literatürde US'da bildirilen optik disk drusen ve arka supkapsüler katarakt olgularımızda tespit edilmedi.

Retinitis pigmentozası olan hastalar ile günlük pratikte sık karşılaşılmaktadır ve bu grupta başka sistemik hastalık ve sendromların olabileceği düşünülmelidir. Bilateral sensorinöral işitme kaybı ve görme kaybı olan hastalarda gözdbi incelemesi Usher sendromunun ayırıcı tanısı açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Tamayo ML, Rodriguez A, Molina R, et al. Social, familial and medical aspects of Usher syndrome in Colombia. *Genet Couns.* 1997;8:235-40.
2. Young NM, Mets MB, Hain TC. Early diagnosis of Usher syndrome in infants and children. *Am J Otol.* 1996;17:30-4.
3. Kremer H, van Wijk E, Märker T, et al. Usher syndrome: Molecular links of pathogenesis, proteins and pathways. *Hum Mol Genet.* 2006;15:262-70.
4. Yan D, Liu XZ. Genetics and pathological mechanisms of Usher syndrome. *J Hum Genet.* 2010;55:327-35.
5. Rosenberg T, Haim M, Haunch AM, et al. The prevalence of Usher syndrome and other retinal dystrophy-hearing impairment associations. *Clin Genet.* 1997;51:314-21.
6. Mets MB, Young NM, Pass A, et al. Early diagnosis of Usher syndrome in children. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:237-42; discussion 243-5.
7. Mathur P, Yang J. Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852:406-20.
8. Karadağ O, Özdil ŞE, Kuğu S, et al. Usher sendromlu iki kız kardeş olgu sunumu. *Turk J Ophthalmol* 2008; 38: 346-9
9. Dalğış A, Çakır ME, Özbilen KT, et al. Usher Sendrom'u düşünülen 3 Kardeş. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi,* 2015;19:158-60.
10. Murakami T, Akimoto M, Ooto S, et al. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2008;145:687-94.
11. Robson AG, Michealides M, Saihan Z, et al. Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review an update. *Doc Ophthalmol.* 2008;116:79-89.