

Bir Olgu Nedeniyle Alport Sendromu¹

ALPORT SYNDROME: A CASE REPORT

Mehmet ÇITIRIK*, Gamze MEN**, Seyhan SONAR ÖZKAN***, Cenk ÖZDUR*, Özlem ASLAN**

* Asis.Dr., SSK Ankara Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankası 2. Göz Kliniği,

** Uz.Dr., SSK Ankara Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankası 2. Göz Kliniği,

*** Doç.Dr., SSK Ankara Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankası 2. Göz Kliniği Şef Yardımcısı, ANKARA

Özet

Amaç: Bir Alport sendromu olgusunu sunmak ve hayatı tehdit eden sistemik bir hastalığın tanısında göz hekiminin rolünün ne denli önemli olduğunu vurgulamak amacıyla bu çalışma gerçekleştirildi.

Gereç ve Yöntem: Olgu sunumu. Yirmibir yaşındaki erkek hasta düşük görme keskinliği ve fundus lezyonları nedeniyle retina bölümüne refere edildi. Hastaya ve yakınlarına detaylı oftalmolojik muayene ve yardımcı testler uygulandı.

Bulgular: Düzeltilmiş görme keskinliği sağ gözde 0,3; sol gözde 0,4 düzeyindeydi. Biyomikroskopik muayenede her iki gözde desme tabakasında posterior polimorföz kornea distrofisinde görülen veziküllere benzeyen veziküler yapılar görüldü. Sağ gözde arka kamara lensinin bir kısmı ile oluşan pupiller sıkışmaya (capture) arka kapsül kesafeti eşlik ediyordu. Sol gözde anterior lentikonusa ek olarak, anterior subkapsüler lens kesafeti belirlendi. Fundus muayenesinde her iki gözde perimaküler bölgede beneklenmeler görüldü. Göz dışı sistemik bulgular asemptomatik mikrohematüri, proteinüri, arteriyel hipertansiyon ve yüksek tonları içeren sensorinöral işitme azlığı idi.

Sonuç: Alport sendromu böbrek, göz ve kulakları etkileyen herediter progresif bir hastalıktır. Hastalık tipik olarak kronik ilerleyici bir seyir göstererek böbrek yetmezliği ve ölüm ile sonlanır. Bu hastalığın seyri erken tanı ile düzeltilebilir. Bu nedenle anterior lentikonus belirlenen hastalara ayrıntılı sistemik değerlendirme yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Lentikonus, Retinal beneklenmeler, Herediter nefritis, Sensorinöral işitme kaybı

T Klin Oftalmoloji 2002, 11:219-223

Summary

Purpose: To report a case of Alport's syndrome and emphasize on the importance of an ophthalmologist's role for the diagnosis of a life threatening systemic disease.

Method: Case report. Twenty-one-year-old man was referred to the retina clinic for low visual acuity and retinal pigment epithelial changes in the left eye. The patient and his family members underwent detailed ophthalmological examination and ancillary studies including electrophysiological testing.

Results: Best-corrected visual acuity was 20/60 OD and 20/50 OS. On slit-lamp examination vesicles on Descemet's membrane similar to those seen in posterior polymorphous dystrophy were seen bilaterally. Pupillary capture with a portion of the posterior chamber intraocular lens was accompanied by posterior capsular opacification in the right eye. In the left eye, anterior lenticonus along with anterior subcapsular opacities were observed. Retinal flecks in the perimacular area in both eyes were detected on funduscopy. Asymptomatic microhematuria, proteinuria, arterial hypertension and high-tone sensorineural hearing loss were non-ophthalmological findings.

Conclusion: Alport's syndrome is a hereditary progressive disease that afflicts the kidneys the auditory and visual systems. It is a chronic disorder that typically follows a progressive course with the eventual development of renal failure leading to death. The course of this progressive disease can be ameliorated by early diagnosis. Therefore, the ophthalmological examination of a patient with anterior lenticonus must be combined with a detailed medical evaluation.

Key words: Lenticonus, Retinal flecks, Hereditary nephritis, Sensorineural hearing loss

T Klin J Ophthalmol 2002, 11:219-223

Alport sendromu (AS), progressif hematürik nefrit ve yüksek frekanslı nöro-sensoriyel sağırılık ile karakterize olan genetik geçişli bir hastalıktır. Hastalık kadın ve erkeklerde görülebilir; erkeklerdeki seyri genellikle daha ciddi ve ilerleyicidir (1,2).

Alport sendromu genetik geçişli bazal membran hastalığının karakteristik ve önemli bir prototipidir. Alport sendromunun X'e bağlı resesif formunun tip 4 kollajenin $\alpha 5$ zincirindeki bir mutasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Tip 4

kollajenin $\alpha 3$ ve $\alpha 4$ zincirindeki mutasyonlar daha nadir olarak görülen otozomal resesif geçişli hastalık formlarından sorumlu tutulmuştur. Otozomal dominant geçişli hastalık formunun varlığı tartışmalıdır (1-3).

Alport sendromunda görülen göz bulguları hastalığın ilk tarifinden yaklaşık çeyrek yüzyıl sonra tanımlanmıştır. Anterior lentikonus ve perimaküler beneklenmeler en sık görülen oküler bulgulardır (4-7). Bu bulgular hastalığın ilerleyici özelliği nedeniyle çocuklar yerine, daha çok erişkin hastalarda görülür (7). Posterior polimorfov kornea distrofisi (7), rekürrent kornea erozyonu (8), mikrokornea, korneal arcus, iris atrofisi, posterior lentikonus, sferofaki, polar katarakt, spontan lens rüptürü, pigmenter retinopati ve makula distrofisi (9) rapor edilen diğer oküler bulgulardır (4-7).

Alport sendromunda ortaya çıkan görme azlığının en önemli nedeni lentiküler değişikliklerdir (10).

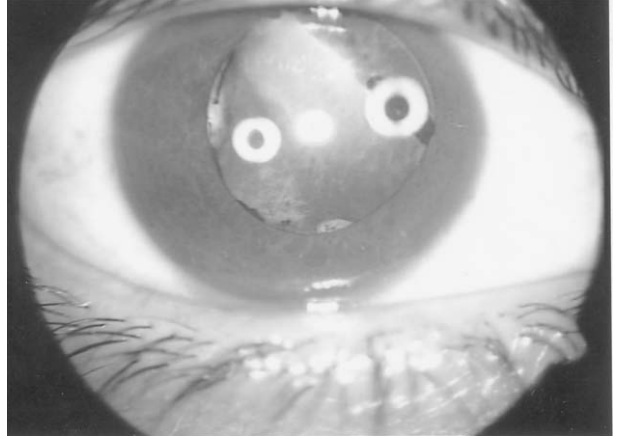
Elektro-retinografi (ERG), elektro-okülografi (EOG) ve görsel uyarılmış potansiyeller (visually evoked potentials VEP) bulguları normal ve hafif anormal olarak literatürde farklı şekillerde yer almıştır (11-14).

Olgu Sunumu

21 yaşında erkek hasta görme azlığı nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Öyküden, 10 yıl önce sağ göze başka bir klinikte katarakt operasyonu uygulandığı öğrenildi. Retina bölümünde yapılan muayenesinde düzeltilmiş görme keskinliğinin sağ gözde 0,3; sol gözde ise 0,4 düzeyinde olduğu belirlendi. Refraktif düzeltme sağda +1,0 (-3,5 α 180°); solda -1,0 (-0,5 α 180°) olarak belirlendi. Renkli görme muayene bulguları normal sınırlardaydı. Her iki gözde göz içi basıncı (GİB) normal olarak ölçüldü. Biyomikroskopik muayenede desme tabakasında posterior polimorfov kornea distrofisinde görülen veziküllere benzeyen veziküler yapılar görüldü (Şekil 1). Sağ gözde arka kamara lensi optiğinin üst nazal kadranda iris önünde yer alarak pupiller sıkışmaya (capture) neden olduğu görüldü. Yoğun arka kapsül kesafeti bu bulgulara eşlik ediyordu (Şekil 2). Sol gözde 'yağ



Şekil 1. Sol gözde desme membranında veziküller.

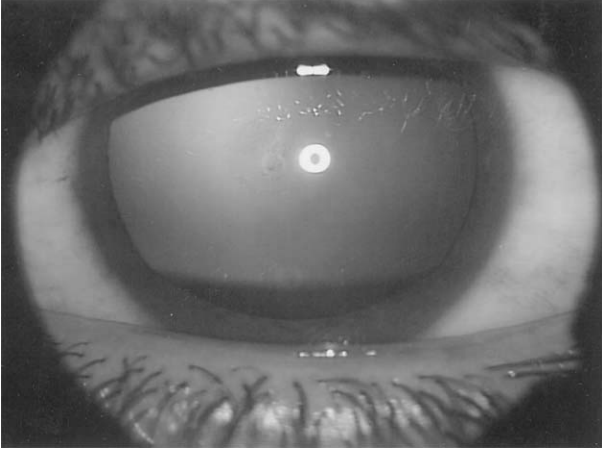


Şekil 2. Sağ göz ön segment görünümü: Pupiller sıkışma (capture) ve arka kapsül kesafeti izleniyor.

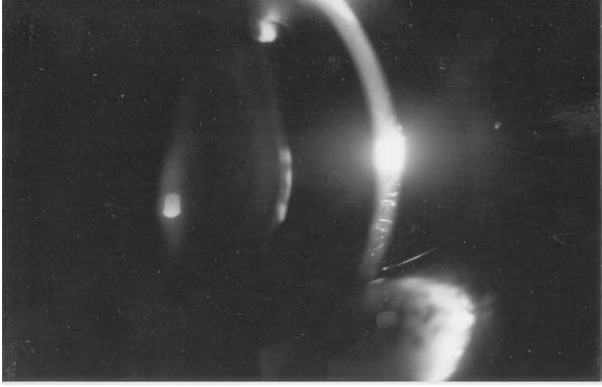
damlacığı refleksi' ile birlikte anterior lentikonus ve anterior subkapsüler lens kesafeti belirlendi (Şekil 3-4). Fundus muayenesinde, her iki gözde perimaküler bölgede sarı-beyaz renkli nokta ve benek tarzında yüzeysel yerleşimli lezyonlar görüldü (Şekil 5-6). Lezyonlar ağırlıklı olarak arka kutupta yer alıyordu.

Flash ERG inceleme sonuçları normal sınırlardaydı. Flash VEP incelemesinde P-100 latansında her iki gözde minimal uzama belirlendi (Her iki gözde P100 : 133 ms).

Sistemik sorgulamada yaklaşık 10 yıl önce başlayan işitme azlığının varlığı öğrenildi. Kulak-



Şekil 3. Sol gözde anterior lentikonus nedeniyle ortaya çıkan yağ damlacığı reflesi.



Şekil 4. Sol gözde anterior lentikonus ve anterior subkapsüler lens kesafeti.

Burun-Boğaz bölümüne refere edilen hastada yüksek tonları içeren işitme kaybı belirlendi. Rehabilitasyon amacıyla hastaya işitme cihazı önerildi.

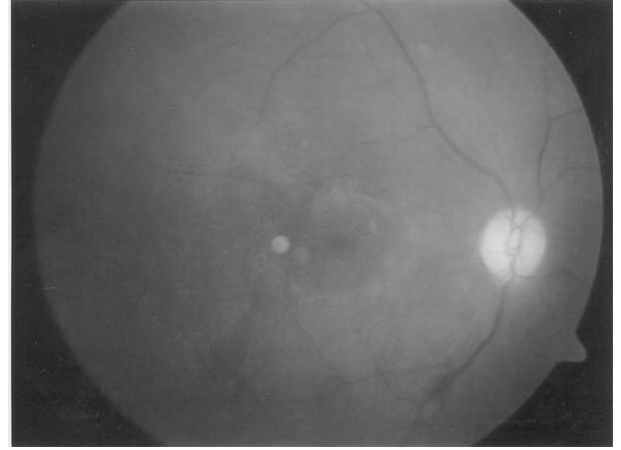
Nefropati araştırması için nefroloji bölümüne refere edilen hastada mikrohematüri, proteinüri ve hipertansiyon belirlendi. Bu bulgulara ek olarak kreatinin ve kan üre azotu yüksekliği olan hasta Alport sendromu-kronik böbrek yetmezliği tanısı ile izleme alındı.

Hastanın ulaşılabilen yakınlarına detaylı oftalmolojik muayene uygulandı. Muayene edilen aile bireylerinin hiçbirinde benzer patoloji belirlenmedi. Hastanın beş kardeşinde ve anne-

babasinda Alport Sendromu ile uyumlu olabilecek hastalık öyküsü ve yakınma söz konusu değildi.

Tartışma

Alport sendromu için pozitif aile öyküsünün varlığı, ilerleyici sensörinöral sağırılık, karakteristik göz bulguları ve glomerüler değişikliklerin ultrastrüktürel olarak gösterilmesi Alport Sendromu tanısında önemlidir (1-2, 4-5). Junk ve arkadaşları (15) tarafından lens kapsülünde; Grunfeld ve arkadaşları (16) tarafından ise cilt biyopsisinde gözlenen ultrastrüktürel değişikliklerin glomerüler bazal membran değişikliklerinin



Şekil 5. Sağ göz fundus görünümü: Arka kapsül kesafeti nedeniyle retinal beneklenmeler flu olarak seçilebiliyor.



Şekil 6. Sol göz fundus görünümü: Lens kesafeti nedeniyle retinal beneklenmeler flu olarak seçilebiliyor.

yerine kullanılabilir alternatif bulgular olabileceği ileri sürülmüştür. Olgumuzda ileri dönem böbrek yetmezliği nedeniyle böbrek biyopsisi mümkün olmamıştır; ulaşılabilen aile bireylerinde benzer hastalık belirlenmemiştir. Ancak, tipik göz, kulak ve nefrolojik değişiklikler nedeniyle olgu Alport sendromu tanısı almıştır. İleri tanı yöntemi olarak katarakt ameliyatı sırasında lens ön kapsülünün alınması ve elektron-mikroskopik olarak incelenmesi planlanmıştır.

Alport Sendromu hastalarının %24-37'sinde oküler anormalliklerin görüldüğü bildirilmiştir (4-7). Genellikle lens ve retinayı içeren oküler defektler Alport Sendromu için tipiktir, nadiren kornea ile ilgili patolojiler de görülebilir (4-8). Olgumuzda gözlenen posterior polimorfov korneal distrofi benzeri görünüm bu nedenle önemlidir. Yine olgumuzda görülen retinal beneklenmeler hastalığın tanısında önem arzeder. Retinal bulguların detaylı analizi için hastamıza fundus floresein anjiyografisi çekilmesi planlanmıştır. Fakat gerek hastanın kronik böbrek yetmezliği sürecinde olması, gerekse ortam kesafetleri nedeniyle retinanın net olarak görülemeyeceğinin düşünülmesi sebebiyle bu uygulamadan vazgeçilmiştir.

Alport Sendromu tanısı almış olguların %55'inde normal ERG bulguları; %45'inde ise subnormal ERG amplitüdüleri bildirilmiştir (11-14). Olgumuzda ERG bulguları normal sınırlar içindedir.

Alport Sendromu olgularındaki VEP değişiklikleri yalnızca kısıtlı sayıda birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Jacobs (11) 20 hastanın 4'ünde VEP sonuçlarının normalin alt sınırında olduğunu bildirmiştir (1). Setala (12) bir hastada VEP latansında uzama, Zylbermann (13) ise subnormal amplitüd ile birlikte normal latans bildirmiştir. Jeffrey (14) 20 çocuk ve genç erişkini konu alan çalışmasında retinopati gözlenen hastalar da dahil olmak üzere olguların hiçbirinde belirgin elektrofizyolojik bozukluk belirlememiştir. Araştırmacı; renal bozukluğun ve/veya dializin Alport sendromunda görülen ERG değişikliklerinde etkili olabileceğini düşünmüştür. VEP değişikliklerinde renal disfonksiyonun yanı sıra yağ damlacığı refleksi ve anterior subkapsüler katarakt gibi ortam

opasitelerinin etkili olabileceği aynı araştırmacı tarafından öne sürülmüştür (14). Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda VEP genliğinde azalma ortaya çıkabilir; ancak, daha sık olarak görülen değişiklik VEP latansında uzamadır (11-14). Bu bilgilerin ışığında olgumuzda gözlenen minimal VEP latansı uzamasının kronik böbrek yetmezliğine bağlı olabileceği düşünüldü.

Alport Sendromunda hematüri genellikle çocukluk çağında görülür; ilerleyen yıllarda tekrarlayıcı hematüriyi böbrek yetmezliği izler (1-2). Hastalıktan ciddi şekilde etkilenen bireylerde ölüm genellikle hipertansiyon veya böbrek yetmezliği nedeniyle ortaya çıkar (1-2). Erken tanı nefropatinin erken tanınmasına; bu da nefropatiye bağlı komplikasyonlar nedeniyle genç yaşta ölümlerin önlenmesine olanak sağlar. Hastalığın kötü seyri renal transplantasyon ile düzeltilebilir.

Alport sendromu hastaları görme ile ilgili şikayetler nedeniyle ilk olarak göz kliniğine başvurulabilir. Göz hekimi tarafından biyomikroskopik muayene ve fundoskopi ile kolayca belirlenecek bulgular belki de genç yaşta ortaya çıkabilecek ölümleri önleyecektir. Bu nedenle, anterior lentikonus, anterior polar katarakt ve retinal beneklenmeler gibi Alport sendromunu düşündürecek bulguların belirlendiği olgulara mutlaka dikkatli bir sistemik değerlendirme uygulanmalıdır.

Sonuç

Birbiriyle bağlantısı düşünülmeyen veya gözden kaçan sistemik bulgular olgumuzda olduğu gibi ilerleyici bir hastalığın geç tanısına neden olabilir. Dikkatli ön ve arka segment muayenesi hayatı tehdit edebilecek böyle önemli bir ihmalin ortaya çıkmasını önleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Glassock RJ, Brenner BM. Glomerulopathies associated with multisystem diseases. In Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th ed. New York: McGraw-Hill, 1991: 1180-86.
2. Gretz N, Broyer M, Brunner FP, Brynner H, Donckerwolcke RA, Jacobs C, et al. Alport's syndrome: a cause of renal failure in Europe. *Pediatr Nephrol* 1987; 1:411-5.

3. Atkin CL, Hasstedt SJ, Menlove L, et al. Mapping of Alport syndrome to the long arm of the X chromosome. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 249-55.
4. Colville DJ, Savige J. Alport syndrome: a review of ocular manifestations. *Ophthalmic Genetics* 1997; 18: 161-73.
5. Thompson SM, Deady JP, Willshaw HE, White RHR. Ocular signs in Alport's syndrome. *Eye* 1987; 1:146-53.
6. Gelişken Ö, Hendrikse F, Schröder CH, Berden JoHM. Retinal abnormalities in Alport's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1988; 66: 713-7.
7. Pajari H, Setälä K, Heiskari N, Kaariainen H, Rosenlöf K, Koskimies O. Ocular findings in 34 patients with Alport syndrome: correlation of the findings to mutations in COL4A5 gene. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 214-7.
8. Snyers B, Rhys C, Pirson Y. Recurrent corneal erosions: new manifestation of juvenile Alport's syndrome. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1996; 263: 15-8.
9. Spraul CW, Lang GE. Cone dystrophy associated with Alport syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 217: 194-7.
10. Gehrs KM, Pollock SC, Zilkha G. Clinical features and pathogenesis of Alport retinopathy. *Retina* 1995; 15: 305-11.
11. Jacobs M, Jeffrey B, Kriss A, Taylor D, Sa G, Barratt M. Ophthalmologic assessment of young patients with Alport syndrome. *Ophthalmology* 1992; 99: 1039-44.
12. Setälä K, Russuvaara P. Alport syndrome with hereditary macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 1989; 67: 408-14.
13. Zylbermann R, Silverstone BZ, Brandes E, Drukker A. Retinal lesions in Alport's syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980; 17: 255-60.
14. Jeffrey BG, Jacobs M, Sa G, Barratt TM, Taylor D, Kriss A. An electrophysiological study on children and young adults with Alport's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 44-8.
15. Junk AK, Stefani FH, Ludwig K. Bilateral anterior lenticonus. Scheimpflug imaging system documentation and ultrastructural confirmation of Alport syndrome in the lens capsule. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 895-7.
16. Grunfeld JP. Contemporary diagnostic approach in Alport's syndrome. *Ren Fail* 2000; 22: 759-63.

Geliş Tarihi: 22.06.2001

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet ÇİTİRİK
Ulucanlar Caddesi 36 / 17 ANKARA
mcitirik@hotmail.com

*3-7 Haziran 2001 tarihinde İstanbul'da gerçekleştirilen Avrupa Oftalmoloji Kongresinde (SOE 2001) poster olarak sunulmuştur.