



Three Cases of Walker Warburg Syndrome

Walker Warburg Sendromlu Üç Olgu

Walker Warburg Sendrom / Walker Warburg Syndrome

Adnan Ayvaz¹, Mehmet Atalar², Ozan Koçak³, Füsün Dilara İçağasıoğlu¹

¹Pediyatrik Nöroloji BD, ²Radyoloji AD, ³Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

Bu çalışma 25-29 Mayıs 2010'da Konya'da düzenlenen pediyatrik nöroloji kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Özet

Walker Warburg Sendromu (WWS) otozomal resesif geçiş gösteren göz, beyin ve kasların etkilendiği nadir bir doğumsal musküler distrofi tipidir. Bu yazıda Cumhuriyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde takip edilen üç WWS olgusu sunulmuştur. Olgularımızdan biri bilgilerimize göre rapor edilmiş en uzun yaşayan olgudur.

Anahtar Kelimeler

Walker Warburg Sendromu (WWS); Dandy Walker Malformasyonu; Doğumsal Musküler Distrofi

Abstract

Walker-Warburg syndrome (WWS), a rare form of congenital muscular dystrophy, is an autosomal recessive disorder affecting the brain, eye, and muscles. In this study, three WWS cases followed in the pediatric clinic of Cumhuriyet University are presented. According to our knowledge, one of our patients is the longest-lived case who has been reported.

Keywords

Walker Warburg Syndrome (WWS); Dandy Walker Malformation; Congenital Muscular Dystrophy

DOI: 10.4328/JCAM.833

Received: 07.11.2011

Accepted: 08.11.2011

Printed: 01.07.2014

J Clin Anal Med 2014;5(4): 338-40

Corresponding Author: Adnan Ayvaz, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Pediyatrik Nöroloji, 58040 Sivas, Türkiye.

GSM: +905339218131 T.: +90 3462581182 / +90 3462581179 E-Mail: ayvaz@ttmail.com

Giriş

Walker Warburg Sendromu (WWS) heterozigot otozomal resesif geçişli göz ve beyin anomalilerinin eşlik ettiği nadir bir doğumsal musküler distrofi tipidir [1]. Sendromun belirgin bulguları hidrosefali, tip 2 lizensefali, pontoserebellar hipoplazi, mikrofalmi, retinal displazi ve musküler distrofidir. Hastalığın prognozu fatal seyirlidir ve genellikle üç yaşın altında kaybedilirler [2]. Bu çalışmada; iki tanesi kaybedilen, bir tanesi üç yaşın üzerinde olmak üzere kliniğimizde takibi devam eden üç WWS olgusu sunulmuştur.

Çalışmanın amacı; genellikle hayatın ilk yılında ölümcül seyirli olan WWS'nun yenidoğan döneminde sık görülen hidrosefali olgularında düşünülmesi gerektiği ve sendromun özelliklerinin vurgulanmasıdır.

Olgu Sunumu

Olgu 1; Sağlıklı anne-babanın ikinci çocuğu olarak sezaryen sectio (C/S) ile doğan, 4 aylık erkek hastanın fiziksel incelemesinde uzun ve dar kranyum, yaygın hipotoni, her iki kalça eklemünde kontraktür vardı. Sinir sistemi muayenesinde ağır hipotoni, kendiliğinden hareketlerde ve derin tendon reflekslerinde azalma, Moro, arama ve kavrama reflekslerinde kayıp tespit edildi. Göz muayenesinde bilateral mikrofalmi ve retinal kanama bulundu. Doğum sonrası 1. haftada yapılan bilgisayarlı beyin tomografi (BT)'de ventrikül sistemde dilatasyon ve serebellar hipoplazi saptandı. Bu bulgular ile doğumsal enfeksiyondan şüphelenildi. Tüm serolojik testler negatifti. Serum kreatin kinaz seviyesi 1825 IU/L bulundu. Hastanın periferik kan kültürlerinden yapılan kromozom analizinde 46, XY normal kromozom dizilişi saptandı. Dördüncü ayda yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de periferde ince bir serebral tabaka ile çevrili orta derecede ventrikülomegali (Resim 1) izlendi. Kortekste agiri ve beyaz cevhere düzensiz yansımalar ile belirgin pakigiri vardı. Pons ve serebellum ileri derecede hipoplazik olup vermis ajenektikti. Dördüncü ventrikül genişlemiş ve retroserebellar alan ile ilişkili olarak izlendi (Resim 2). Korpus kallozum hipogenetik, septum pellucidum ajenetik görünümdeydi. Ayrıca göz düzeyinden geçen MR kesitlerinde her iki bulbus okülide kanama ürünlerine ait sinyal değişiklikleri görüldü. Bu bulgular ışığında hastaya WWS tanısı konuldu. Tanıyı desteklemek açısından yapılan kas biyopsisinde, kas lifleri arasında hafif çap farklılığı, seyrek sayıda hafif bazofilik boyanan lif ve perimisyal bağ dokusunda fokal artış saptandı. Bu bulgular doğumsal musküler distrofi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Olgu yedi aylık iken kaybedildi.

Olgu 2; 38 yaşındaki anneden zamanında gebelik sonrası 31.07.2008 tarihinde C/S ile doğan kız olgu ileri derecede hidro-

sefali, mikrofalmi, hipotonik infant ön tanılarıyla yenidoğan döneminde yatırıldı. Sinir sistemi muayenesinde belirgin hipotonisite, emme refleksi, Moro ve arama refleksleri zayıf bulundu. Olgunun tek taraflı inguinal hernisi mevcuttu. Çekilen BT'de mega sisterna magna, 3. ve 4. ventriküller ileri derecede geniş ve beyin korteks kalınlığı 1 cm'nin altındaydı. Bu bulgularla hayatının birinci ayında hidrosefalinin artması üzerine ventrikulo peritoneal şant takıldı. MRG'de; posterior fossa düzeyinde 4. ventrikül ile ilişkili beyin omurilik sıvısı (BOS) yoğunluğunda kistik genişleme, serebellum vermis ajenetik görünümde (Dandy Walker Sendromu), ponstomezensefalik angulasyon dikkati çekmekteydi. Lateral ve 3. ventriküller ileri derecede geniş, septum pellucidum izlenememekte, iki taraflı beyin kortikal sulkal glial yapılar lizensefalik görünümde olup kortikal manto incelmisti. Ayrıca göz düzeyinden geçen MR kesitlerinde her iki bulbus mikrofalmik görünümdeydi (Resim 3). Hastanın kliniğimizde takipleri sırasında yaygın nöbetleri ortaya çıkması üzerine fenobarbital başlandı ve nöbetler kontrol altına alındı. Laboratuvar testlerinde belirgin olarak karaciğer fonksiyon testleri (ALT: 108, AST: 371) ve kreatin kinaz enzim (CK: 18.000 IU/L) yüksekliği vardı ve kalıcı bir şekilde bu seviyeler devam etti. Kas biopsisinde alfa distroglikan eksikliği tespit edildi.

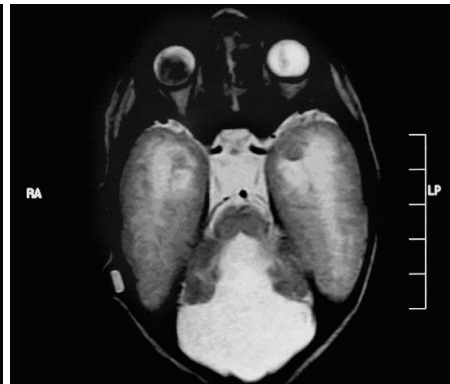
Olgu 3; 19 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden zamanında C/S ile doğan erkek hasta yenidoğan döneminde beslenme güçlüğü, kusma, hipotoni ve siyanoz yakınmaları nedeniyle takibe alındı. Fizik muayenesinde baş çevresi 90 persentil üzerindeydi ve tek taraflı inguinal hernisi mevcuttu. Göz bulgusu olarak retinal dejenerasyon tespit edildi. Transfontanel USG'sinde lateral ve 3. ventriküller geniş, beyin parankim alanları hidrosefaliye ikincil incelmış olarak görüldüğü için çekilen BT 'de posterior fossa düzeyinde 4. ventrikül ile ilişkili kistik genişleme, beyincik vermis ajenetik görünümde (Dandy Walker Sendromu) olarak rapor edildi. MRG'de ek olarak beyin korteks düz ve sıg görünümde olup bilateral silvian fissürler vertikal seyirli, beyin sapı dismorfik görünümde olduğu belirtildi. Laboratuvar bulgularında karaciğer enzimleri (ALT: 40, AST: 397) ve CK (4631 IU/L) yüksek bulundu. Dört aylık iken kaybedilen olguya kas biopsisi yapılamadı.

Tartışma

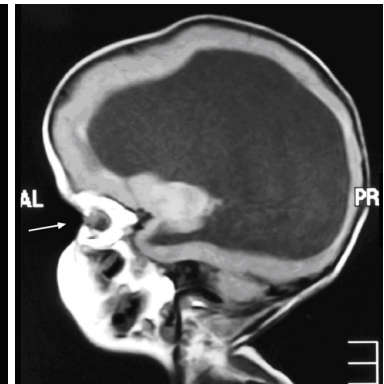
WWS tanısı konulan üç hastanın ikisi erkek biri kızdı. Üç olgu da ebeveynler 2. derece akrabaydı. Doğumları doğumsal hidrosefaliden kaynaklanan baş pelvis uyumsuzluğu nedeniyle C/S ile gerçekleştirilmişti. Hastalarımızın ortak bulguları hipotoni, hidrosefali, Dandy-Walker oluşum bozukluğu ve göz bulgularıydı. Hidrosefali etiyojisine yönelik çalışılan serolojik testlerde anlamlı sonuç alınmadı. İki hastamızda mikrofalmi saptanırken bir has-



Resim 1. Aksiyal T2A MR kesitinde iki taraflı simetrik bant şeklinde heterotopik gri cevher, ağır görünümde beyin korteks ve septum pellucidum izlenmektedir (olgu 1)



Resim 2. Beyincik düzeyinden geçen aksiyal T2A MR kesitinde inferior vermis agenezisi, iki taraflı beyincik hipoplazi ve sağda daha belirgin olmak üzere her iki bulbus okülide retinal kanama görülmektedir (olgu 1).



Resim 3. Sagittal planda T1A MR kesitinde sol orbita da mikrofalmiye ait görünüm (Olgu 2).

tamızda retinal dejenerasyon vardı. Hastalarımızın üçünde de hipotoni, emme arama ve moro reflekslerinde zayıflık vardı. Yüksek CK ile birlikte karaciğer enzim yüksekliği olgularımızın üçünde de de takip ettiğimiz süre içinde devamlılık gösterdi. Hepatomegali yoktu ve karaciğer enzim yüksekliğini izah edecek tetkikler anlamlı sonuç vermedi.

WWS doğumsal müsküler distrofiler ile birlikte görülen migrasyon anomalileri grubundan nadir görülen bir hastalıktır. WWS'nin tanı ölçütleri tip-II lizensefali, beyincik oluşum bozukluğu, retinal oluşum bozukluğu, doğumsal müsküler distrofi, ventriküler genişleme ve göz ön kamara oluşum bozukluğudur [2]. Bu ölçütlerden ilk dördü her hastada mutlaka bulunurken ventriküler dilatasyon ve ön kamara oluşum bozukluğu sıklığı daha az bildirilmiştir. WWS'ye nadiren Dandy-Walker (DW) oluşum bozukluğu, yarık damak ve dudak, doğumsal makro veya mikrocefali, posterior ensefalosel ve genital anomaliler eşlik edebilir. WWS'li hastaların çoğunluğunda hem agiri hem pakigiri alanları bir arada bulunabilir. Buna inkomplet lizensefali de denir [3]. Beyincik oluşum bozuklukları arasında polimikrogiri, vermiyan hipoplazi ve subkortikal kistler sayılabilir. Vermis hipoplazisi, retroserebellar kist oluşturan genişlemiş 4. ventrikül ile birliktelik göstererek DW malformasyonu veya DW varyantı oluşturabilir. Olgularımızın üçünde de posterior fossa lokalizasyonunda DW oluşum bozukluğu ile uyumlu görünüm vardı.

WWS'li hastaların tümünde retinada anormal diferansiasyon görülmektedir. Retinal tutulum spektrumunda şiddetli mikrofalmi, persistan hiperplastik primer vitreus, koloboma ve retinal dekolman sıklıkla yer alır. Nadiren WWS'li hastalarda birinci olgumuzda olduğu gibi bilateral subretinal kanamalar eşlik edebilir [2, 4, 5].

WWS'li olgularda ventriküler dilatasyon hastaların yaklaşık %97'inde görülmekte olup akuaduktus stenozu, araknoid granülasyonların fibrogial doku ile tıkanması ve DW oluşum bozukluğuna ikincil gelişir. Korpus kollozum ve septum pellucidum aplastik olabilecekleri gibi ventrikülomegaliye ikincil olarak ta hipogenetik olabilirler [4].

WWS ayırıcı tanısında doğumsal muskuler distrofilerin diğer tipleri (özellikle Fukuyama tip ve Kas-beyin-göz hastalığı) mutlaka dışlanmalıdır. Her üç sendrom da birbirine çok benzemekle birlikte göz ve beyin anomalileri özellik ve şiddet bakımından farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda WWS için (POMT1), Fukuyama tipi (FKMD) için fukitin ve Kas-beyin-göz hastalığı (MEB) için (POMGnT1) genleri sorumlu tutulmuştur [5]. Fukuyama tip doğumsal muskuler distrofi (FKMD) Japon hastalarda sık olarak görülür. FKMD'de göz anomalileri nadir iken WWS'li hastalarda sıklıkla izlenir [4, 6, 7].

Tedavi yaklaşımı semptomatiktir. Nöbetlere yönelik antikonvulsan ilaçlar, spastisiteye karşı fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları, kafa içi basınç artışına yol açan ventriküler genişlemelerde ventriküler dolaşımın sağlanması yaşam süresini ve kalitesini artırmaya yönelik uygulamalardır. Preus ve arkadaşları [8] doğuştan tıkaçıcı aquaduktal stenozu olan iki WWS'lu infandan oluşan olgu sunumlarında endoskopik olarak üçüncü ventrikülün lamina terminalisin fenestre edilmesiyle BOS dolaşımının sağlanmasının ventrikuloperitoneal şanta göre daha güvenli ve başarılı olabileceğini vurgulamışlardır.

WWS infant döneminde daima ölümcül seyredir ve olguların hepsi üç yaşına kadar kaybedilir [2, 8]. İnfant döneminden beri takip ettiğimiz 2. olgumuz bu yazı yazıldığı zaman itibarı ile üç yaş üç aylık olarak hayatına devam etmektedir. Bilgilerimiz dâhilinde olgumuz literatürde en uzun yaşayan WWS hastalardan birisidir.

Hidrosefalisi olan yenidoğanlarda göz, kas, beyin bulgularının da eşlik ettiği hastaların WWS açısından değerlendirilmeleri, otozomal resesif geçiş gösteren ve ölümcül seyreden bu sendromun, FKMD ve MEB hastalığından ayırıcı tanısının yapılması, ebeveynlerin bilgilendirilmesi ve genetik danışma açısında yönlendirilmeleri gerektiği akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Vajsar J, Schachter H. Walker-Warburg syndrome. Orphanet J Rare Dis 2006; 1: 29.
2. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, Curry CJ, Greenberg F, Grix A, et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. Am J Med Genet 1989; 32(2): 195-210.
3. van der Knaap MS, Smit LM, Barth PG, Catsman-Berrevoets CE, Brouwer OF, Begeer JH, et al. Magnetic resonance imaging in classification of congenital muscular dystrophies with brain abnormalities. Ann Neurol 1997;42(1):50-9.
4. Altınok D, Dinçer A, Yıldız YT, Tacal T. Walker-Warburg Sendromu: MRG bulguları. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2000;6(2):233-6.
5. Pratap A, Agrawal A, Tiwari A, Lakshmi R, Rajbanshi S. The Walker-Warburg syndrome with cleft lip and palate. Singapore Med J 2007;48(2):66-7.
6. Barkovich AJ. Neuroimaging manifestations and classification of congenital muscular dystrophies. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19(8):1389-96.
7. Yiş U, Uyanık G, Hız Kurul S, Çakmakçı H, Özer E, Dirik E ve ark. Konjenital müsküler distrofi hastalarımızın değerlendirilmesi. Türk Ped Arş 2009;44(1):23-8.
8. Preuss M, Heckmann M, Stein M, Nestler U. Two cases of Walker-Warburg syndrome complicated by hydrocephalus. Pediatr Neurosurg 2010;46(1):34-8.