

Boucher-Neuhauser Sendromu: Olgu Sunumu

Boucher-Neuhauser Syndrome: A Case Report

S. Meral ÇINAR,¹ Turgut KARAGÖL,¹ İtir KUNTER,¹ Müberra AKDOĞAN,² Fazilet HIZ¹

¹Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye;

²Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

Boucher-Neuhauser sendromu, 1969'da Boucher ve 1975'te Neuhauser tarafından tanımlanmıştır. Hipogonadotropik hipogonadizm, spinoserebellar ataksi ve korioretinal dejenerasyon triadı varsa ve kardeşler de etkilenmişse Boucher-Neuhauser sendromu tanısı koymak kolaydır. Yirmi yedi yaşındaki erkek olguya spinoserebellar ataksi, korioretinal distrofi ve hipogonadotropik hipogonadizm triadı ile Boucher-Neuhauser sendromu tanısı konuldu. Bu yazıda, otozomal resesif geçişli bu sendrom oldukça nadir olması nedeni ile sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Ataksi; korioretinal distrofi; hipogonadotropik hipogonadizm.

Boucher-Neuhauser syndrome was described by Boucher in 1969 and by Neuhauser in 1975. It is easy to diagnose Boucher-Neuhauser syndrome when the triad of hypogonadotropic hypogonadism, spinocerebellar ataxia and chorioretinal degeneration is present and the siblings are also affected. A 27-year-old male case was diagnosed with Boucher-Neuhauser syndrome by the triad of spinocerebellar ataxia, chorioretinal dystrophy and hypogonadotropic hypogonadism. In this article, we present this autosomal recessive syndrome since it is very rarely seen.

Key Words: Ataxia; chorioretinal dystrophy; hypogonadotropic hypogonadism.

Boucher-Neuhauser sendromu, otozomal resesif geçişli spinoserebellar ataksi, korioretinal distrofi, hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterli, nadir bir sendromdur. Sporadik olgular bildirilmiştir.^[1] Başlangıç yaşı ortalama kırk ile altmışlı yaşlardır. Yirmili yaşlar gibi erken başlayabildiği gibi, altmışlı yaşlar gibi geç dönemde de başlayabilir.^[1] Nörolojik bulgular ergen veya genç erişkin yaşta ortaya çıkar ve yavaş progresyon gösterir. Oftalmolojik belirtilerin ortaya çıkışı on ile altmış yaş arasında olabilir, progresyonu değişkenlik gösterir.^[2] Erken dönemde serebellar tutulum ile ilgili semptomlar görülür. Bu serebellumun superiyor vermesinde

ve serebellar korteksin bitişik kısımlarındaki değişikliklerin yeri ile ilişkilidir. İleri evrelerde bacaklarda güçsüzlük, rijidite, nistagmus ve okulomotor felçler gelişebilir. Optik atrofiye bazı ailelerde rastlanır. Mental kötüleşme geç ortaya çıkabilir.

OLGU SUNUMU

Yirmi yedi yaşında, lise mezunu erkek hasta dengesizlik, iki taraflı horizontal nistagmus ve genital organlarda gelişme geriliği yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden, akraba evliliği olmayan ana babanın, altıncı çocuğu olarak normal doğumla dünyaya

geldiği, 15 yaşına kadar genital gelişim bozukluğu dışında yakınmasının olmadığı, ancak 15 yaşında bu yakınmalarına yürümede dengesizlik ve horizontal nistagmusun eklendiği öğrenildi. Yakınmalarının başlangıçtan itibaren yavaş seyir gösterdiği ve bir yıl önce iki taraflı testiküler atrofi ve mikropenisi nedeniyle doktor kontrolünde olduğu anlaşıldı.

Bekar olan hastanın öz geçmişinde bir özellik yoktu. Soy geçmişinde, evli olmayan 45 yaşında erkek ve 30 yaşında iki kız kardeşi olduğu ve her iki kardeşinde de, nistagmus, ataksi, dizartrik konuşma ve mental retardasyon gibi yakınmalar olduğu annesinden öğrenildi. Bunun dışında biri erkek, ikisi kız sağlıklı üç kardeşi daha vardı.

Genel muayenesinde; hastanın iskelet deformitesi yoktu. Boyu 1.85, ağırlığı 80 kg idi. Tansiyon arteriyel (TA): 100/60 mmHg, nabız 96/dk ve ritmikti. İki taraflı testiküler atrofi ve mikropenisi vardı. Pubik ve aksiller kıllanma seyrekti. Nörolojik muayenede; bilinç açık, anlama ve konuşma normaldi. Kranial sistem muayenesinde; görme keskinliği kırma kusu-ru düzeltildikten sonra sağda 4/10, solda 6/10 idi. Konfrontasyon muayenesi ile görme alanı normaldi. Fundoskopik incelemede iki taraflı nazal bölgede retinal pigment ve koriokapiller atrofi saptandı. Fundus floresan anjiyografi de bu bulgularla uyumluydu. Elektoretinografi subnormaldi ('a' dalgası amplitüdü normal sınırlarda, 'b' dalgası amplitüdü %35 oranında azalmıştı). Bilgisayarlı santral görme alanı incelemesinde yaygın supresyon saptandı. Her iki gözde hızlı fazı bakış yönüne olan horizontal nistagmusu vardı. Göz hareketleri tamdı. Motor sistem muayenesi normal olup, iki taraflı ekstremitelerde dismetri ve disdiadokokinesi (dysdiadochokinesia) vardı. Derin ve yüzeysel duyu muayenesi normal olan hastanın, geniş tabanlı ataksik yürüyüşü vardı. Romberg bulgusu yoktu. Laboratuvar incelemelerinden biyokimya değerleri, hemogram, sedimantasyon, prolaktin, kortizol, T3, T4, tiroid simülasyon hormon (TSH) düzeyleri normal sınırlarda idi. Serbest testosteron 12 pg/ml (dağılım 12-30), luteinizan hormon (LH) 0.1 mIU/ml (dağılım 0.8-6), follikül stimulan hormon (FSH) 0.29 mIU/ml (dağılım 1.6-12)

değerleri düşüktü. E2 39 pg/ml (dağılım 0-45) değeri normaldi.

Mini mental test inceleme 30/30, IQ 70 olarak saptandı. Elektromiyografik inceleme normaldi. Kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de iki taraflı frontal periventriküler subkortikal beyaz maddede volüm kaybı, vermiste belirgin olmak üzere serebellar atrofi bulundu.

TARTIŞMA

Boucher-Neuhauser sendromu, otozomal resesif geçişli spinoserebellar ataksi, korioretinal distrofi, hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterli, nadir bir sendromdur.^[1] Limber ve ark.^[2] 1989 yılında hipogonadotropik hipogonadizm, serebellar ataksi ve koroidal distrofi ailsel olguları yayınlamışlardır.^[1] Baroncini ve ark.^[3] Limber ve ark.nın^[2] çalışmalarındaki üç ailsel olguyu kaynak olarak serebellar ataksi, hipogonadotropik hipogonadizm ve korioretinal distrofi arasındaki ilişkiyi otozomal geçişli bir tek gen hastalığı olarak yayınlamış ve bu hastalığı Boucher-Neuhauser sendromu olarak tanımlamışlardır.^[3]

Hastamızdaki hipogonadotropik hipogonadizm, retinokoroidal dejenerasyon ve serebellar ataksi triadı Boucher-Neuhauser sendromu ile uyumluydu. Tojo ve ark.^[4] Holmes tipi serebellar atrofi hipogonadotropik hipogonadizimli ve retinokoroidal dejenerasyonlu bir aile tanımlamışlardır. Çoğu yayınlanmış olguda gonadotropin sekresyonunda azalma gösterilmiştir.

Yayımlanan serebellar ataksi ve hipogonadotropik hipogonadizm olgularının çoğu otozomal resesif kalıtmılıydı. Hastamızın bir erkek bir kız kardeşinde benzer bulguların olması, diğer kardeşlerinin, sağlıklı oluşu otozomal resesif kalıtımı desteklemektedir. Daha sonra serebellar ataksi, hipogonadotropik hipogonadizmin çeşitli kombinasyonları yayımlanmıştır. Golden Holmes sendromu ve Boucher-Neuhauser sendromu ile yakın benzerlikler vardır. Hipogonadotropizm pulsatil gonadotrop hormon (GnRh) ile de düzeltilemez.^[5] Oliver McFarlane sendromunda hipogonadotropik hipogonadizm, gelişme geriliği, retinal dejenerasyon ve seyrek saç izlenmektedir.^[6] Bizim hastamızda da LH ve

FSH değerleri düşük bulundu. Bu da hipofizer hipogonadizmi doğrulamaktadır. Luteinizan hormon serbestleştirici hormon (LH-RH) reseptörünün veya post-reseptör sinyal mekanizmasının zayıfladığını düşündürmektedir. Beyin MRG incelemelerinde hipofiz ve hipotalamus bölgelerinde lezyon görülmemesi, hasarın yapısal olarak çok fonksiyonel olduğunu düşündürmektedir. Hastamızın beyin MRG'sinde vermiste belirgin serebellar atrofi vardı. Friedrich ataksisinden derin duyu bozukluğu, iskelet deformitesinin saptanmaması ve piramidal yol tutulumunun olmaması ile uzaklaşıldı. Literatürde, 33 yaşında bisiklet kazasında ölen Boucher-Neuhauser sendromlu hastanın biyopsisinde, serebellumda kronik dejenerasyon, düzensiz kortikal atrofi ve purkinje hücrelerinin kaybı, granüler hücrelerin korunduğu gözlenmiştir. Miyelin kılıflarında minimal eşit olmayan kayıp saptanmış ve tüm omuriliğin arka periferik alanlarında ve lateral traktusun arka kısımlarındaki kılıfların boyanma özelliklerinde ve boyutlarında değişiklik bulunmuştur.^[2] Tip 3 olivopontoserebellar atrofi, Refsum hastalığı ve abetalipoproteinemili yetişkinlerde, serebellar atrofi ve fundus değişiklikleri bulunabilir. Tip 3 olivopontoserebellar atrofi otozomal dominant geçişlidir ve sadece retina- nın dış katmanlarında ve retinal pigment epitelyumunda dejenerasyon vardır. Koriokapiller damarlarda dejenerasyon yoktur.^[7] Fundusun difüz değişiklikleri yalnızca infantil dönemde başlayan hastalıkta ortaya çıkar. Geç başlangıçlı olivopontoserebellar atrofide genellikle makula etkilenir.^[7,8] Hastamızdaki fundoskopik incelemede iki taraflı nazal bölgede retinal pigment ve koriokapiller atrofisinin saptanması yukarıda verilen literatürlerle uyumluydu.

Refsum hastalığının klinik bulguları; serebellar ataksi, pigment değişiklikleri, nörosensöriyel işitme kaybı, anosmi, kemik spikülü oluşumu, optik atrofi ve incelmış retinal damarlar ile birlikte retinal distrofidir.^[9] Hastamızda yukarıdaki bulgulardan sadece serebellar ataksinin bulunması diğer semptomların bulunmaması Refsum hastalığını düşündürmedi.

Abetalipoproteinemi (Bassen Kornzweig sendromu)'de ataksi ve retinal distrofi görülür. Fakat bizim hastamızda akantositoz, malab-

sorbsiyon sendromu, kardiyak anomaliler ve düşük plazma lipit düzeyleri gibi diğer bulgular yoktur.^[4]

Literatürde iki kız kardeşte ortaya çıkan bu sendromda, Turner sendromunu andırır dış görünümüne rağmen, gonadotropinlerin düşük çıkması, hipogonadizmin, gonadotropin üretimindeki sekonder yetmezliğe bağlı olduğunu göstermiştir. Kaba koroidal dejenerasyon ve merkezi sinir sisteminin dejenerasyonu bu sendromu desteklemektedir.^[4] Kalıtsal ataksilerle çeşitli retinal dejenerasyonlar arasında ilişki vardır.

Kalıtsal ataksilerdeki retinal değişiklikler sıklıkla görme yetersizliği ile birlikte, erken koni dejenerasyonuna bağlıdır. Sonra retina- nın belirgin periferik dejenerasyonu ile birlikte basil dejenerasyonu gelişir.^[10] Seksüel infantilizm ve retinitis pigmentosa arasındaki ilişki Laurence -Moon- Biedl sendromunda bildirilmiştir.^[11]

Sonuç olarak, hipogonadotropik hipogonadizm, spinoserebellar ataksi ve korioretinal dejenerasyon triadı varsa ve kardeşler de etkilenmişse Boucher-Neuhauser sendromu tanısı koymak nispeten kolaydır. Ayrıca ataksili ve hipogonadotropik hipogonadizimli hastaların göz incelemelerinin dikkatli yapılması ile ayırıcı tanıya gidilebilir. Puberte öncesi bir olguda, görme yakınmaları, nörolojik bulgulardan önce ortaya çıkıyorsa tanı zorlaşabilir. Bu durumda, özellikle de korioretinal dejenerasyon alanları olan prepubertal hastalarda göz doktorunun bu sendromu göz önünde bulundurması ve hastaların takibi önemlidir.

Diğer taraftan spinoserebellar ataksi, koroidal distrofi ve hipogonadotropik hipogonadizimli hastalar, özellikle oftalmolojik belirtiler sessiz ise veya değerlendirme puberte öncesi yapılmışsa yanlış sınıflandırılabilir. Bu yüzden doğru ve beklenen tıbbi tedaviyi uygulayabilmek ve kesin genetik danışmanlık yapabilmek için, belirtilerden ikisine sahip olgular, diğer bir belirti için incelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Salvador F, Arumi JG, Corcostogeu B, Minoves T, Tarrus F. Ophthalmologic Findings in a Patient With Cerebellar Ataxia, Hypogonadotropic

- hypogonadism and chorioretinal dystrophy *American Journal of Ophthalmology* 1995;120:241-4.
2. Limber ER, Bresnick GH, Lebovitz RM, Appen RE, Gilbert-Barness EF, Pauli RM. Spinocerebellar ataxia, hypogonadotropic hypogonadism, and choroidal dystrophy (Boucher-Neuhäuser syndrome). *Am J Med Genet* 1989;33:409-14.
 3. Baroncini A, Franco N, Forabosco A. A new family with chorioretinal dystrophy, spinocerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism (Boucher-Neuhauser syndrome). *Clin Genet* 1991;39:274-7.
 4. Tojo K, Ichinose M, Nakayama M, Yamamoto H, Hasegawa T, Kawaguchi Y, et al. A new family of Boucher-Neuhäuser syndrome: coexistence of Holmes type cerebellar atrophy, hypogonadotropic hypogonadism and retinochoroidal degeneration: case reports and review of literature. *Endocr J* 1995;42:367-76.
 5. Quinton R, Barnett P, Coskeran P, Bouloux PM. Gordon Holmes spinocerebellar ataxia: a gonadotropin deficiency syndrome resistant to treatment with pulsatile gonadotrophin-releasing hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:525-9.
 6. Sampson JR, Tolmie JL, Cant JS. Oliver McFarlane syndrome: a 25-year follow-up. *Am J Med Genet* 1989;34:199-201.
 7. Traboulsi EI, Maumene IH, Gren WR, Freimer ML, Moser H. Olivopontocerebellar atrophy with retinal degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:801-6.
 8. Drack AV, Traboulsi EI, Maumene IH. Progression of retinopathy in olivopontoserebellar atrophy with retinal degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 26:293-333.
 9. François J. Metabolic tapetoretinal degenerations. *Surv Ophthalmol* 1982;26:293-333.
 10. Moon RC. Four Cases of Retinitis Pigmentosa Occuring in the Same Family, and Accompanied by General Imperfections of Development. London: Ophthal Rev; 1866.
 11. Boucher BJ, Gibberd FB. Familial ataxia, hypogonadism and retinal degeneration. *Acta Neurol. Scandinav* 1969;45:507-10.