



Otoantikörleri Negatif Sneddon Sendromu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Antiphospholipid-Antibody-Negative Sneddon's Syndrome: A Case Report and Review of the Literature

Ekim ARSLAN¹, Ayten Ceyhan DİRİCAN¹, Devrimsel Harika ERTEM¹, Yavuz ALTUNKAYNAK¹,
Sevim BAYBAŞ¹, Yasemin ÖZKAN²,

¹Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Sneddon Sendromu ciltte livedo retikularis ve tekrarlayan serebrovasküler ataklarla karakterize, otoimmün olduğu düşünülen ve nadir görülen bir hastalıktır. Tekrarlayan düşükler, nöbet, kognitif yetmezlik, hipertansiyon hastalıkta görülen diğer semptomlardır.

48 yaşında kadın hasta görme bozukluğu, sol taraf güçsüzlüğü şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon ve altı düşük, bir ölü doğum öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde her iki üst ve alt ekstremitede mavi-mor renkli düzensiz sınırlı cilt lezyonları mevcuttu. Nörolojik muayenesinde sol homonim hemianopsi, her iki üst ekstremitede distallerinde fröst parezi ve derin tendon reflekslerinde canlılık saptandı. Beyin görüntülemesinde sağ oksipital subakut enfarkt, sol temporal, her iki serebellar ve sol frontal kronik enfarkt alanları ve periventriküler iskemik değişiklikler mevcuttu. Antikardiolipin antikorları ve lupus antikoagülanı negatif, fibrinojen, homosistein, protein-C, protein aktivitesi normal sınırlardaydı, faktör 5 Leiden mutasyonu saptanmadı, ANA 1/100 titrede pozitif idi. Nöropsikometrik testte orta derecede bellek bozukluğu vardı. Lezyonlu bölgeden yapılan cilt biyopsisinde Sneddon Sendromuyla uyumlu biyopsi bulguları saptandı. Özgeçmiş, klinik ve laboratuvar sonuçları ile Sneddon Sendromu tanısı düşünülen hastaya antiagregan tedavisi başlandı.

Bu olgu sunumunda Sneddon Sendromunun tipik bulgularını gösteren ve otoantikörleri negatif saptanan bir hastanın klinik göstergeleri, cilt biyopsisi ve nöroradyolojik bulgularının tartışılması ve tedavi yaklaşımımızın paylaşılması amaçlanmıştır. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2013; 50: 180-182*)

Anahtar kelimeler: Sneddon Sendromu, jeneralize livedo retikularis, serebrovasküler lezyon, otoantikör

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

ABSTRACT

Sneddon's Syndrome is a systemic disease characterized by livedo reticularis and cerebrovascular lesions. Its clinical presentation varies widely and its etiology is still unknown. Other symptoms that can accompany are cognitive decline, epilepsy, headache, miscarriages and hypertension.

A 48-year-old female with a history of hypertension, 6 miscarriages and one stillbirth presented to our clinic with acute left-sided weakness and vision loss. Physical examination showed blue-purple skin marks with irregular borders on her upper and lower extremities. The patient's neurological examination revealed left homonymous hemianopia, mild hemiparesis of distal upper extremities and globally hyperactive deep tendon reflexes. Brain imaging confirmed a subacute right occipital infarct and showed chronic infarcts in the left frontal and temporal lobes, bilateral cerebellar infarctions and ischemic changes in the periventricular regions. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant were negative. Factor V Leiden mutation was not found, homocysteine, Protein S and protein C activity and fibrinogen levels were within the normal ranges. Titre of antinuclear antibodies (ANA) was over 1/100. Neuropsychological testing revealed mild memory difficulties. The skin biopsy was compatible with Sneddon's syndrome. The patient was diagnosed with Sneddon's syndrome based on historical, clinical and laboratory findings and antiaggregant therapy was initiated.

In this case report, we aimed to discuss clinical manifestations, pathological findings in the skin lesions and neuroradiological findings in a patient with antiphospholipid-antibody-negative Sneddon's syndrome and wanted to share our treatment approach. (*Archives of Neuropsychiatry 2013; 50: 180-182*)

Key words: Sneddon's Syndrome, generalized livedo reticularis, cerebrovascular lesion, autoantibodies

Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Sneddon Sendromu (SS), ilk kez 1965 yılında Sneddon tarafından yaygın livedo retikularis ve tekrarlayan inmelerin görüldüğü 6

olgunun bildirilmesi ile tanımlanmıştır (1). Nadir olarak rastlanan bu sendrom daha çok kadınlarda gözlenir. Kesin etiolojisi bilinmemekle birlikte bazı hastalarda antikardiyolipin antikorlarının (AKA) yüksek bulunması sebebiyle, hastalığın patogenezinde bu antikorların rol

oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak antikardiolipin antiklorları normal olan olgular da bildirilmiştir (2,3,4,5,6,7).

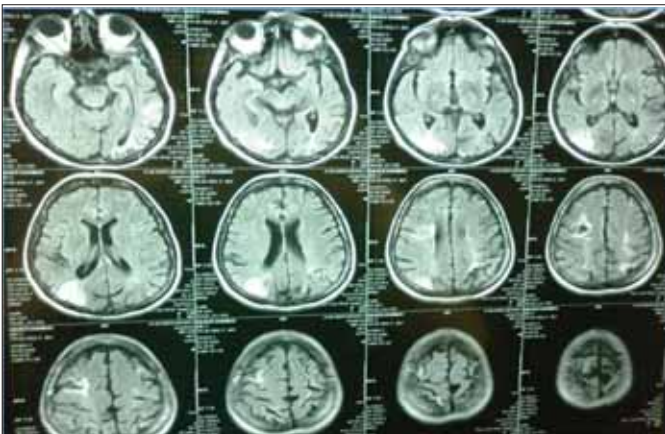
Bu bildiride inme, livedo retikularis, düşük öyküsü olan ve otoantiklorları negatif saptanan SS tanılı 48 yaşında kadın hasta sunulmuştur.

Olgu

Kırksekiz yaşında sağ el dominanslı kadın hasta görme bozukluğu ve sol taraf güçsüzlüğü şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon, altı düşük ve bir ölü doğum öyküsü olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde her iki üst ve alt ekstremitede mavi-mor renkli düzensiz sınırlı cilt lezyonları mevcuttu (Şekil 1). Nörolojik muayenesinde sol homonim hemianopsi, her iki üst ekstremitede distallerinde früst parezi ve derin tendon refleksleri global olarak canlı saptandı. Beyin magnetik rezonans görüntülemesinde sağ oksipital subakut enfarkt, sol temporal, her



Şekil 1. Hastanın bacağındaki yaygın retiküler formasyon gösteren morumsu eritemli lezyonlar (livedo retikularis).



Şekil 2. Hastanın beyin MR'inde T1 sekansında sağ oksipital subakut enfarkt, sol temporal, her iki serebellar ve sol frontal kronik enfarkt alanları ve periventriküler iskemik değişiklikler görülmekte.

iki serebellar ve sol frontal kronik enfarkt alanları ve periventriküler iskemik değişiklikler görüldü (Şekil 2). Rutin kan tetkiklerinde hiperlipidemi saptandı. AKA, lupus antikoagülanı, anti-ds DNA, c-ANCA, p-ANCA, fibrinojen, homosistein, protein-c, s aktivitesi, kompleman 3,4, anti düz kas antikoru normal sınırlardaydı ve faktör 5 Leiden mutasyonu saptanmadı. ANA, 1/100 titrede pozitif. EKG normal sinüs ritmindeydi. EEG'si, alt ve üst batin USG'si normal olarak değerlendirildi. Transtorasik EKO'da sol ventrikülde hipertrofi dışında patoloji saptanmadı. Karotis ve vertebral arter USG'de minimal aterosklerotik değişiklikler görüldü. Nöropsikomometrik testte orta düzeyde bir frontal kognitif etkilene mevcuttu. Lezyonlu bölgeden yapılan cilt biyopsisinde SS'yle uyumlu biyopsi bulguları saptandı (Şekil 3). Özgeçmiş, klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları ile SS tanısı alan hastaya antiagregan tedavi başlandı. Hasta halen poliklinik takibimiz altındadır.

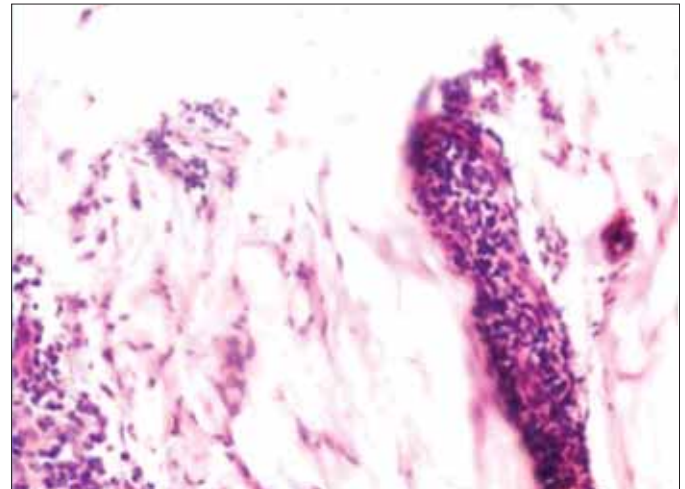
Tartışma

Sneddon sendromu genel popülasyonda 4/1 000 000 sıklığında görülen kronik bir hastalıktır ve seyri deşışkendir (1,6,8,9). Progresyon hızlı veya yavaş olabilir. Bir çalışmada mortalite 6,2 yıl içinde %9,5 olarak bildirilmiştir (8).

Olguların çoğunda hastalığın ilk semptomları 20 ila 40 yaşları arasında meydana gelir (8,9,10). SS'si kadınlarda daha sık görülür. Doğurganlık dönemindeki kadınlarda görülen hastalık olarak bilinmekle birlikte literatürde çok nadir de olsa erken ya da ileri yaş kadınlarda ve erkek cinsiyetinde de bildirilen olgular vardır (6,8,11,12). Bizim olgumuz 48 yaşında tanı alan kadın hastaydı.

SS yaygın livedo retikularis ve tekrarlayıcı merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları ile karakterizedir. Nöbet, kognitif yetmezlik, hipertansiyon ve tekrarlayan düşük öyküsü hastalıkta görülen diğer semptomlardır (6,12). Bizim hastamızda da hipertansiyon, tekrarlayan düşük ve kognitif yetmezlik mevcuttu.

Livedo retikularis SS'unun en önemli uyarıcı bulgusudur ve MSS bulgularından daha önce meydana gelir. Ancak hastaların %50'si MSS semptomları gelişmeden önce livedo retikularis nedeniyle dermatoloji polikliniğine müracaat ederler. Tanı genellikle MSS semptomları geliştiği zaman konulur. Dolayısıyla tanı için birkaç yıl ile 10 yıl arasında gecikilmiş olur (1,13). Benzer şekilde bizim



Şekil 3. Damar lümeninde proliferen endotel hücreleri ve fibrin görülmekte.

hastamız nörolojik yakınmaları nedeniyle araştırılırken livedo retikularise ait lezyonları olduğu dikkatimizi çekti. Hastamızda livedo retikularisin 20'li yaşlarda meydana geldiği ve takiben 30 yıl sonra MSS bulgularının ortaya çıktığı tespit edildi.

SS'de livedo retikularisin özelliği jeneralize olmasıdır. Lezyonlar özellikle gövde ve ekstremitelerin proksimal bölgelerinde yerleşmiştir. Nadiren bazı hastalarda lezyonlar akralden başlayıp merkeze doğru yayılabilir. Lezyonlar persistan, kırmızı-mavi renkli ağ görünümündedir (1,8,10,11,14,15). Bazen ayak bileğinde ülser, ağrı ve ödem eşlik edebilir (8). Bizim hastamızda dört ekstremitte proksimallerinde belirgin olan çok sayıda lezyon görüldü.

Hastalarda MSS patolojisi olarak genellikle geçici iskemik atak ve/veya iskemik inme gözlenebilir (6,8,9,10,12). MSS'de yaygın lezyonlar olmasına rağmen küçük ve orta çaplı arter tutulumundan dolayı klinik bulguları çok ağır değildir (9,11). Semptomlar hastaların yaklaşık %75'inde genellikle ilkine benzer şekilde tekrarlayıcıdır (8). Hastamızda tekrarlayıcı inme atakları mevcuttu ve beyin görüntülemeye farklı zamanlara ait iskemik lezyonlar mevcuttu.

İleri dönemlerde orta derecede kognitif bozulma (konsantrasyon bozukluğu gibi) veya ciddi entelektüel bozulma (demans) ya da emosyonel bozukluklar (depresyon, emosyonel labilite gibi) gelişebilir (8,16,17). Kognitif etkilenmenin yaygın iskemiyeye bağlı vasküler demanstan kaynaklandığı düşünülmektedir (10). Hastamızda orta düzeyde frontal kognitif etkilenme mevcuttu. Nöropsikiyatrik etkilenmenin beyindeki lezyon yükünün fazla olmasından dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

SS'nin etiopatogenezi bilinmemektedir. Bu konuda üzerinde en çok durulan konu AKA'lardır. Bazı yayınlarda SS'li olgularda AKA'lar (özellikle IgG) yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, AKA'ların hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (2,3,4,5,6,7,18). Yine bazı SS'li olgularda sık düşük, trombositopeni gibi antifosfolipid antikor sendromuna benzer bulgular gözlenmiştir (3,7,11). Dolayısıyla bazı yayınlar da SS'si, antifosfolipid antikor sendromu ana başlığı altında değerlendirilmiştir (2). Bazı yayınlarda ise SS'de AKA'lar normal düzeylerde bulunmuş ve tanı için AKA'ların yüksek olmaması gerektiği bildirilmiştir (4,8,15). Bu konu halen tartışmalıdır. Bizim hastamızın antikardiolipin antikorları ve diğer otoantiklorları negatif saptandı.

SS'de ilk semptomlar çocuk doğurma yaşı esnasında meydana gelir. Hastalığın aktivitesi menapoz ile stabilize olma eğilimindedir. Oral kontraseptifler hastalığı arttırabilir. Ayrıca SS'nin sıklıkla kadınlarda gözlenmesi nedeniyle kadın üreme hormonlarının hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (5,8). SS'li bazı hastalarda hipertansiyonun bulunduğu ve hipertansiyonun semptomların oluşmasında tetikleyici bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (8). Kardiyak değerlendirilme yapılması ve mitral ve aort kapak tutulması açısından takip edilmesi önerilmektedir (10). Bizim hastamızda da hipertansiyon ve buna ikincil olarak transtorasik EKO'da sol ventrikülde hipertrofisi saptanmıştı.

SS'deki deri lezyonlarının histopatolojik incelemelerinde livedo retikularise benzer olarak dermis ile subkutan doku bileşke yerindeki damarların duvarında kalınlaşma, damar lümeninde trombüs ve damar çevresinde yoğunlaşan mononükleer tipte

iltihabi hücre infiltrasyonu gözlenir (6,10,15). Hastamızda benzer histopatolojik bulgular saptandı.

SS'nin kesin tedavisi yoktur. Hiçbir ilaç hastalığın seyrini kontrol etmez (19). Kortikosteroid ve azotiopürin etkisizdir. Antiagregan tedavi (asetil salisilik asit gibi) iskemik inme profilaksisinde orta derecede etkili bulunmuştur (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13). Bizim hastamızda asetil salisilik asit kullanıldı.

Sonuç olarak, SS yaygın livedo retikularis ve tekrarlayıcı MSS lezyonları ile karakterizedir. Yaygın livedo retikularis ile dermatologa ya da genç yaşta gelişen serebrovasküler patoloji ile nörologa başvuran hastaların SS yönünden dikkatlice tetkik edilmesi ve takibi önemlidir.

SS'nin tipik bulgularının tümünü gösteren ve otoantiklorları negatif saptanan hastanın iskemik inme etyolojisinde ayırıcı tanıda akıldaki tutulması amacıyla bu olgu sunulmaya değer bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Sneddon IB. Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. Br J Dermatol 1965; 77:180-185.
2. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. In: Mc Cune WJ, ed. Rheumatic disease clinics of North America 1994; 20:45-59.
3. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Kuschekbaeva AE, Gracheva LA. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. Neurology 1990; 40:464-467.
4. Otoyama K, Katayama I, Suzuki Y ve ark. A case of Sneddon's syndrome with positive ANA and Anti-cardiolipin antibodies: Primary antiphospholipid syndrome? J Dermatol 1990; 17:489-492.
5. Levine SR, Langer SL, Albers JW, Welch KM. Sneddon's syndrome: An antiphospholipid antibody syndrome? Neurology 1988; 38:796-800.
6. Bolayir E, Yilmaz A, Kugu N, Erdogan H, Akyol M, Akyuz A. Sneddon's Syndrome: Clinical and Labrotary Analysis of 10 case. Acta Med. Okayama 2004; 58:59-65.
7. Francès C, Piette JC. The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. J Autoimmun 2000; 15:139-143.
8. Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, Dosch E, Hilty E, Ofner D, Aichner F, Fritsch PO. Sneddon's syndrome. Arch Dermatol 1993; 129:437-447.
9. Weissenborn K, Lubach D, Schwabe C, Becker H. Sneddon's syndrome: clinical course and outcome. J Neurol 1989; 236:34-37.
10. Stockhammer G, Felber SR, Zelger B, Sepp N, Birbamer GG, Fritsch PO, Aichner FT. Sneddon's Syndrome: Diagnosis by Skin Biopsy and MRI in 17 Patients. Stroke 1993; 24:685-690.
11. Rebollo M, Val JF, Garijo F, Quintana F, Berciano J. Livedo reticularis and cerebrovascular lesions (Sneddon's syndrome). Brain 1983; 106:265-268.
12. Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, Dosch E, Hilty E, Ofner D, Aichner F, Fritsch PO. Sneddon's Syndrome. A Long-term Follow-up of 21 Patients. Arch Dermatol 1993; 129:437-447.
13. Yiğit A, Erdem H, Aydın N, Mutluer N. Sneddon sendromu. Yeni Tıp Dergisi 1994; 11:61-64.
14. Fransway AF, Muller SA. Neurocutaneous diseases. In: Moschella SL, Hurley JJ. Dermatology. 3rd ed. WB Saunders Company, 1992: s. 2074.
15. Burton JL. Livedo reticularis, porcelain-white scars and cerebral thromboses. Lancet 1988; 2:1263-1264.
16. Jura E, Palasik W, Meurer M, Palester-Chlebowczyk M, Czlonkowska A. Sneddon's syndrome (livedo reticularis and cerebrovascular lesions) with antiphospholipid antibodies and severe dementia in a young man: a case report 1994; 89:143-146.
17. Wright RA, Kokmen E. Gradually progressive dementia without discrete cerebrovascular events in a patient with Sneddon's syndrome. Mayo Clin Proc 1999; 74:57-61.
18. Mutluer N, Yiğit A, Aydın N. Sneddon's syndrome associated with anticardiolipin antibody: a case report. Acta Neurol Belg 1992; 92:234-238.
19. Flöel A, Imai T, Lohmann H ve ark. Therapy of Sneddon syndrome. Eur Neurol 2002; 48:126-132.