

Sevgi PEKCAN¹
Nazan ÇOBANOĞLU¹
Nural KİPER²



DERLEME

HUTCHINSON-GILFORD PROGERIA SENDROMU

Öz

Hutchinson-Gilford progeria sendromu, büyüme geriliği, deri, kemikler, kardiovasküler sistemdeki ilerleyici erken yaşlılık değişiklikleri ile karakterize erken yaşlılık hastalığıdır. Büyüme geriliği, alopesi, deri değişiklikleri hastalarda 1-2 yaş arasında görülür. Hastalar kardiovasküler değişiklikler nedeniyle kaybedilir. Bu sendromda Lamin A geninde nokta mutasyonu saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Hutchinson-Gilford Progeria sendromu, Progeria, Erken yaşlanma



REVIEW ARTICLE

HUTCHINSON-GILFORD PROGERIA SYNDROME

ABSTRACT

Hutchinson-Gilford progeria syndrome is a premature aging disorder. The syndrome is characterized by growth retardation and progressive, premature senescent changes of skin, bones and cardiovascular system. Patients usually present between the age of 1 and 2 years with failure to thrive, alopecia and abnormal skin. Death results from cardiovascular changes in the majority of cases. The syndrome is commonly caused by a point mutation in the lamin A gene.

Key words: Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Progeria, Premature aging

İletişim (Correspondance)

Dr. Sevgi Pekcan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ANKARA
Tlf: 0312 305 12 24
e-mail: sevgipekcan@yahoo.com

Geliş Tarihi: 20/02/2006
(Received)

Kabul Tarihi: 23/02/2006
(Accepted)

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ANKARA

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ANKARA



GİRİŞ

Hutchinson-Gilford progeria sendromu ilk olarak 1886 yılında Jonathan Hutchinson tarafından 3,5 yaşında bir erkek hastada tariflenmiş daha sonra 1904 yılında Hastings Guilford tarafından benzer özellikteki ikinci hasta bildirilmiş ve 'progeria' olarak tanımlanmış Hutchinson -Guilford Sendromu (HGPS) olarak isimlendirilmiş erken yaşlılık hastalığıdır (1).

Hastalarda; kraniofasial oransızlık, küçük çene, kafa damarlarının belirginleşmesi, alopesi, küçük yontulmuş şeklinde burun, eklem sertliği, büyüme geriliği, tırnak distrofisi, midfasial siyanoz, natal diş, deride, incelik ve sertlik, gelişmemiş büyümemiş izlenimi veren yüz ve natal diş görülebilen özelliklerdir. Hastaların otopsilerinde deri, kardiovasküler sistem ve kemik anomalileri belirgindir. Hastalarda ölüm prematür ateroskleroz, kardiyak ve serebral vasküler hastalıklar nedeniyle 7-27 yaşlar arasında gözlenmektedir (2-3).

EPİDEMİYOLOJİ

Sekiz milyon canlı doğumda bir görülen erkek/kız oranı 1,5 olan bir hastalıktır. Tüm dünyada 100'den fazla hasta rapor edilmiştir (2). Türkiye'den bildirilmiş hastalarda mevcuttur (4). Hastalar genellikle cinsel olgunluk ve üreme yaşına gelmediği için, şimdiye dek anne babadan çocuğa geçiş tanımlanmamıştır. Otozomal resesif geçtiği düşünülmüş, ikiz eşlerin birinde ve monozigotik ikizlerin her ikisinde de görüldüğü bildirilmiştir. Vakalarda izole mutasyonlar gözlenmiştir. Nedenleri arasında üzerinde en çok durulan kalıtım biçimi ilerlemiş anne baba yaşına bağlı mutasyonlardır. 2003 yılında Lamin A genindeki nokta mutasyonu HGPS'da tanımlanmıştır (5-7).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastalar genellikle doğumda normal görülmüşler ve genellikle 1-2 yaşında ciddi gelişme geriliği gözlenir. Hastalık doğumdan sonra belirti verebildiği gibi doğumda küçük doğum ağırlıklı olarak doğabilirler. Hastalık tipik yüz görünümü ve büyüme geriliğiyle bulgu vermektedir. Natal dişte gözlenebilir. Genellikle bu çocuklar kısa boyludur ve boya göre kiloları düşüktür, seksüel matürasyonları yoktur. Saçların azalmasına bağlı kellik, kirpiklerin ve kaşların dökülmesi erken çocuklukta yaygındır. Deri gevşek ve incedir. Ciltaltı yağ dokusunun yaygın kaybına bağlı deri kırışık. HGPS'da scleroderma yaklaşık 6 ay üstünde gözlenir. Ağız çevresinde siyanozda vardır. Gelişmemiş, büyümemiş izlenimi veren yüz yapısı vardır. Kraniofasial oransızlık vardır. Gelişmemiş, küçük çene yapısı, küçük, yontulmuş burun belirgin özelliklerdendir. Kafa derisi üzerinde toplar damarlar belirgin bir şekilde görülür. Genellik-



Şekil 1.— Hutchinson-Gilford Progeria Sendromlu bir hasta

le kısa ve incedirler ve boyları 100cm'den az, kilolar 12-15 kg arasındadır. Diğer klinik özellikler gecikmiş diş gelişimi, ince, tiz ses, dar göğüs kafesi, kısa gelişmemiş klaviküladır. Ekstremiteler genellikle incedir. Eklem çevresinde 1-2 yaşlarından itibaren başlayan eklem sertliği, coxa valga ve tırnak distrofisi gözlenir. Kemiklerde özel değişiklikler görülebilir. Klavikulanın rezorbsiyonu, fibröz doku replasmanı, terminal falanksın rezorbsiyonu (acro-osteolizis), femurun aseptik nekrozu, kalçanın dislokasyonu yaygındır. Hastalarda insülin rezistan diabetes mellitus gözlenir. Çoğu hastada ateroskleroz sekonder miyokardial iskemi görülmektedir (2,8-10) (Tablo 1).

LABORATUVAR BULGULARI

Bu sendromda yapılan çalışmalar sonunda biokimyasal ve sellüler anomaliler tesbit edilmiştir (2). Yaşlanmanın nedenlerinden biri olduğu düşünülen 'telomer kaybı' hipotezine göre; ökaryotik organizmaların kromozomlarının uçlarında bulunan özelleşmiş DNA tekrar dizileri olan telomerlerin her bölünme sonucunda belli miktarda azalarak yaşlanmaya neden olduğudur. Telomerler DNA'nın son kısmının tamamlan-

**Tablo 1—** Hutchinson-Gilford Progeria Sendromunda Bulgular

Sistem veya Bölge	Bulgular
Kemik ve kıkırdak	Akondrojenesis, kısa yapı Anormal kemik gelişimi ve displazi İnce kafa kemikleri, açık ön fontanel Hipoplastik yüz kemikleri Uzun kemiklerde dar korteks, ince diafiz, geniş Metafiz, epifizin erken kapanması Eklemlerde sertlik, coxa valga, dar göğüs Kısa, osteolitik klavikula, bikonkav vertebra Terminal falankta agenezi veya acro-osteolizis
Yüz	Hidrosefalik görünüm, küçük yüz, alında çıkıklık Kafa derisinde belirgin toplar damarlar Küçük, belirgin burun, küçük çene Büyük, belirgin kulak, belirgin, baykuş gözü Gecikmiş, anormal diş gelişimi, küçük ağız İnce dudak, ince-tiz ses
Metabolik	Büyüme geriliği, cilt altı yağ dokusu kaybı Kilo ve boyun 3 persentil altında olması
Kardiovasküler	Miyokardial fibrozis, mitral kapakta kalsifikasyon Büyük ve küçük damarlarda ateroskleroz Vasküler düz kaslarda belirgin değişiklik
Deri	Kalın, hyalinize gergin deri Ter ve yağ bezlerinin azalması Karın alt kısmı, kalçada skleroderma
Saç ve Tırnaklar	Yolunmuş kuş şeklinde saçlar, azalma Saçlarda kırılma, incelme, renkte açılma Kaş ve kirpiklerde azalma, kaybolma Küçük, ince, distrofik tırnaklar
Seksüel	Seksüel maturasyon yoktur Erkeklerde aspermatogenez Kızlarda overlerde primordial follikül Göğüslerde hipoplazi
Kas	Generalize kas atrofisi, zayıf kas gelişimi
Nörolojik Gelişim	Zeka normaldir

masında rol oynar. Bu uç kısmı, kromozomları rekombinasyon, yıkım, ve füzyon gibi dış etkilere karşı korur ve telomerler kromozomun bütünlüğünü sağlar. HGPS de telomeraz aktivitesi ve telomer uzunluğu patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Progeria hücrelerde somatik kromozomlarda telomer uzunluğunun progresif olarak azaldığı gözlenmiştir (11).

HGPS de en önemli biokimyasal değişikliklerden biri konnektif dokuda ve mezoderimde oluşur. Bu sendromda görülen en faydalı bulgu idrarda hyaluronik asit atılımıdır. Normal

kontrole göre 10-20 kat arttığını gösteren 2 çalışma vardır. Hyaluronik asit, kas, deri, vasküler sistemin yapısını oluşturan bir sülfatlanmamış glikozaminoglikandır. Hyaluronik asitte oluşan anomaliler derideki skleroderma benzeri değişiklikleri, kollojenin sertleşmesini, damar duvarlarının kalsifikasyonunu açıklayabilir (2,12).

Malnutrisyonlu HGPS'li çocuklarda endojen büyüme hormonu rezistansı gösterilmiş, başka bir çalışmada ise büyüme hormonu normal bulunurken insülin-like growth hormon düzeyi çok düşük bulunmuştur (13).

HGPS mutasyon nedeni human nükleer lamin A (LMNA) olarak tanımlanmıştır. Farnesylated precursor protein olan prelamin A'dan lamin A'nın defektif biosentezi sonucu HGPS oluşur. Lamin A (LMNA) genindeki nokta mutasyonu kromozom 1q'dadır. Bu mutasyonlar spontan nokta mutasyonlarıdır. Lamin A memeli hücre nükleus zarfının asıl yapı elementidir. HGPS'lu hastaların fibroblast kültüründe nükleer zarf yapısında ciddi morfolojik anomaliler görülmüştür (6-7,14). HGPS olan bir hastada (1) (q23) delesyonu gösterilmiştir.

PATOFIZYOLOJİ

Arterioskleroz, nefroskleroz, myokardial fibrozis ve vasküler kalsifikasyon önemli kardiovasküler bulgulardır. Otopsi çalışmalarında deride, kardiovasküler dokuda ve kemikte anormal bulgu gösterilmiştir. Subkutanöz yağ dokusu kaybı tüm hastalarda görülen bir bulgudur. Manyetik rezonans anjiyografide bilateral internal karotid arter ve vertebral arterlerde tıkanıklık vardır. Patolojik çalışmalar kan damarlarında pre-matüre subintimal fibrozisi göstermiştir. Deri bulguları hastanın yaşı değişiklik gösterir. Epidermis genellikle normaldir veya hafif hiperkeratoz ve bazal tabakada artmış melanin vardır. Kollajende de disorganizasyon kalınlaşma ve hyalinizasyon saptanır. Elastik doku normaldir. Kemik değişiklikleri yaygındır. Kısa yapı, kranial kemiklerde ve uzun kemiklerin diafizinde incelme vardır. Klavikulada fibröz doku ile yer değiştiren osteolizis vardır. Osteoporoz yaygındır. Femur başında avasküler nekroz ve terminal falanklarda akro-osteolizis vardır. Gecikmiş veya anormal dentinizasyon yaygındır (2-3,5,9).

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda Acrogeria, Werner's Sendromu, Cockayne's Sendromu, Metageria, Rothmund-Thomson Sendromu gibi hastalıklar akılda tutulmalıdır.

PROGNOZ

Büyüme bir yaşından sonra etkilenmektedir. Cinsel gelişme olmamaktadır. Çabuk yorulma hastaların çocuk oyunlarına katılımını engellemektedir. Yaşam süresi ortalama 12-15



yaş arasında değişmektedir. Erken yaşta koroner arter hastalığı görülebilmektedir. Ölüm en sık kardiovasküler komplikasyonlar nedeniyle olmaktadır. Myokardial infarktüs gibi vasküler bulgular postmortem çalışmalarda gösterilmiştir. Ölüm ayrıca koroner arter hastalığı nedeniyle konjestif kalb yetmezliğine bağlı da görülebilir. Ölüm genellikle ikinci dekatta gelişir. Maksimum yaşam süresi 27 yaş olarak bildirilmiştir (2,9).

TEDAVİ

Hastalıkta kesin bir tedavi yoktur. Hastaların eklem şikayetleri için fizik tedavi faydalı olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda, bu hastaların büyüme hızları iyi beslenme ve büyüme hormonu tedavisi ile artmış, bazal metabolik hızları azalmıştır. Ancak bu artış zamanla kaybolmuş ve ateroskleroza gidışte farklılık görülmemiştir (15).

Yapılan bir çalışmada bisphosphonate türü ilaçların prelamin A'nın lamin A'a dönüşüm işlevini etkilediği, böylece HGPS olan hastaların kemik hastalıklarında etkili olabileceği düşünülmüştür (14).

HGPS olan hastalarda yaş ile korele olarak görülen progerin birikimi, nükleer zarfta değişim ve kromatin disorganizasyonu, mevinolin tedavisi ile düzelmiştir. Mevinolin DNA metilasyonunu inhibe eder. Mevinolin tedavisi ile lamin A düzeyinin hafif arttığı lamin C'nin ise etkilenmediği gösterilmiştir (16).

Nadir görülen, tipik yüz görünümü, yaşlı görünümü olan, erken yaşta görülen koroner arter hastalığı ile büyüme gelişme geriliği şikayetlerinin ayrıncı tanısında düşünülmesi gereken ve tipik muayene bulguları ile kolayca tanı konulabilecek bir hastalıktır.

KAYNAKLAR

1. Brown WT. Progeria: a human disease model of accelerated ageing. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55: 1222-1224
2. Sarkar PK, Shinton RA. Hutchinson-Guilford progeria syndrome. *Postgrad Med J.* 2001; 77: 312-317
3. Ackerman J, Gilbert-Barnes E. Hutchinson-Guilford progeria syndrome: a pathologic study. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2002; 21 (1): 1-13
4. Üzümlü K, Esener H, Kendirci M, Kurtoğlu S, Üstünbaş H B. Hutchinson-Gilford progeria sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1997; 40: 93-97
5. Pollex RL, Hegele RA. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Clin Genet.* 2004; 66 (5) 375-381
6. Corso C, Parry EM, Faragher RG, Gren MH, Parry JM. Molecular cytogenetic insights into the ageing syndrome Hutchinson-Gilford progeria. *Cytogenet Genome Res.* 2005; 111 (1): 27-33
7. Goldman RA, Shumaker DK, Erdos MR, et al. Accumulation of mutant lamin A cause progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci.* 2004; 101 (24): 8963-8968
8. Wisuthsarewong W, Viravan S. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Med Assoc Thai.* 1999; 82 (1): 96-102
9. Lewis M. PRELP, collagen, and a theory of Hutchinson-Gilford progeria. *Ageing Research Reviews.* 2003; 2: 95-105
10. Sevenants L, Wouters C, Giovannoli AS, et al. Tight skin and limited joint movements as early presentation of Hutchinson-Gilford progeria in a 7-week-old infant. *Eur J Pediatr.* 2005; 164: 283-286
11. Atlı K, Bozcuk N. Telomer ve hücre yaşlanma. *Geriatrici.* 2002; 5 (3): 111-114
12. Sweeney KJ, Weiss AS. Hyaluronic acid in progeria and the aged phenotype. *Gerontology.* 1992; 38: 139-152
13. Abdenur JE, Brown WT, Freidman S, et al. Endogenous growth hormone resistance and malnutrition in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Pediatr Res.* 1991; 29: 73A
14. Toth JI, Yang SH, Qiao X, et al. Blocking protein farnesyltransferase improves nuclear shape in fibroblast from humans with progeroid syndrome. *Proc Natl Acad Sci.* 2005; 102 (36): 12873-12878
15. Abdenur JE, Brown WT, Friedman S, Smith M, Lifshitz F. Response to nutritional and growth hormone treatment in progeria. *Metabolism.* 1997; 46 (8): 851-856
16. Columbaro M, Capanni M, Mattioli E, et al. Rescue of heterochromatin organization in Hutchinson-Gilford progeria by drug treatment. *Cell Mol Life Sci.* 2005; 62: 2669-2678