

Kongenitalna alakrima u 17-mjesečnog dječaka: prikaz slučaja

Freja Bagatin¹, Renata Iveković¹, Adriana Bobinec², Maja Malenica Ravlić¹, Zoran Vatavuk¹

Alakrima je rijedak poremećaj koji označava smanjenu ili odsutnu proizvodnju suza i to se većinom očituje od rođenja. Može se javiti izolirano zbog urođene aplazije/hipoplazije ili poremećaja inervacije suzne žlijezde i pridruženih struktura, ali može biti i dio rijetkih, pretežno genetičkih poremećaja. Prikazujemo slučaj dječaka s kongenitalnom alakrimom te razmatramo obradu i diferencijalnu dijagnozu suhog oka s naglaskom na poremećaje koji se javljaju u dječjoj dobi.

Ključne riječi: ALAKRIMA – KONGENITALNA, GENETIKA, DIJAGNOSTIKA; SINDROMI SUHOG OKA

UVOD

Alakrima je rijedak poremećaj koji označava smanjenu ili odsutnu proizvodnju suza i to se u pravilu očituje od rođenja. Bolesnici mogu imati širok spektar kliničkih simptoma i znakova bolesti, od potpuno asimptomatske prezentacije do simptoma stranog tijela, fotofobije, bolova u oku i smanjene oštine vida. Nedostatak suza može postojati izolirano, no može se javiti i u nizu drugih, pretežno genetičkih bolesti te je važan znak koji može upućivati na dijagnozu (1, 2). U ovom radu prikazujemo slučaj dječaka s alakrimom te razmatramo obradu i diferencijalnu dijagnozu ovog rijetkog poremećaja.

PRIKAZ BOLESNIKA

Dječak u dobi od 17 mj. dolazi na oftalmološki pregled, jer su roditelji zapazili kad je bio u dobi od 15 mj. da nema suza. Njihov je dojam da je to stanje oduvijek prisutno, ali su tada opazili da na veću fizičku traumu i plač nema pojave suza. Otprije 1-1,5 mj. oči su mu bile crvene i nadležni je pedijatar neko vrijeme to liječio kao alergijski konjunktivitis. Roditelji navode da nije imao atake mučnine, vrtoglavice, slabosti ili sinkopa, što bi upućivalo na disfunkciju autonomnog živčanog sustava. Nisu zapazili da je imao znakove gastroezofagalnog refluksa ili disfagiju, pruritus ni žuticu. Navode da možda manje slini. Stolica mu je redovita i uredna. Obiteljska anamneza negativna s obzirom na pojavu alakrime kao i genetičkih bolesti koje bi mogle biti povezane s ovim simptomom.

Oftalmološki pregled otkriva slabu formaciju suznog meniskusa i oskudni suzni film. Izvrtanjem vanjskog dijela gornje vjeđe nije uočena suzna žlijezda, a lakrimalni punctumi su bili vidljivi. U djeteta nije bilo abnormalnosti vjeđa ili ekskretornog aparata. Zbog djetetove dobi nije bilo moguće pozdano izvesti testove Schirmer 1 i 2. Spojnica je bila diskretno podražena, a rožnica glatka, sjajna i prozirna, bez znakova keratitisa. Zjenice su bile izokorične, urednih reakcija na svjetlo. Ostali nalaz prednjeg i stražnjeg segmenta bio je uredan, uključujući pregled papile vidnog živca koja je bila jasnih granica, normokolorirana i vitalna. Ultrazvučnim pregledom (Quantel Medical, Aviso TM) orbite nije vizualizirana suzna žlijezda, a ultrazvučni pregled bulbosa pokazao je duboke druze papile vidnog živca. Iako nije napravljen Schirmer test za procjenu sekrecije suzne i akcesornih žlijezda, smatralo se da je proizvodnja suza u oku dovoljna, jer je njegova površina bila gotovo urednog nalaza, osim blažeg podražaja spojnice.

Kliničkim pregledom dječaka utvrđeno je da nema dismorfčnih crta i da dobro čuje. Nije bilo znakova suhoće usta, otekline parotidne žlijezde. Fizikalni pregled srca, pluća, abdomena i ekstremiteta bio je uredan. Ne nalazi se neurološ-

¹ KBC „Sestre milosrdnice“, Vinogradska 29, Zagreb

² Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Klaićeva 16, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Freja Bagatin, dr. med., FEBO, Klinika za očne bolesti,
KBC „Sestre milosrdnice“, Vinogradska 29, Zagreb,
e-mail: frejabarisc@yahoo.com

Primljeno/Received: 03. 09. 2020., Prihvaćeno/Accepted: 14. 09. 2020.

TABLICA 1. Nasljedne bolesti koje kao simptom imaju alakrimu.

	Bolest	MIM/ORPHA broj	Gen/lokus	Nasljeđivanje	
Izolirana alakrima	Kongenitalna alakrima				
	AD oblik	%103420/91416	-	AD	
	AR oblik	%601549/91416	-	AR	
Alakrima s kraniofacijalnim abnormalnostima	Lakrimoaurikulodigitalni sindrom; LADD Aplazija suznih i žlijezda slinovnica; ALSD	#149730/2363	<i>FGFR 2</i> <i>FGFR 3</i> <i>FGFR 10</i>	AD AD AD	
	Blefarofimoza-ptozna-epikantus inversus sindrom; BPES	#110100/572354; 572361	<i>FOXL2</i>	AD, AR	
	Otofaciocervikalni sindrom 2; OTFCS2	#615560/	<i>PAX1</i>	AR	
	Alakrima s ahalazijom	Adrenalna insuficijencija, ahalazija, alakrima sindrom; Allgrove sindrom; AAAS	#231550/99777	<i>AAAS</i>	AR
Alakrima s ahalazijom	Alakrima, ahalazija, mentalna retardacija sindrom; AAMR	#615510/869	<i>GMPPA</i>	AR	
	Mentalna retardacija, X-vezana, sindromska 17; MRXS17	%300858/289483	Xp21.1-p11.23	X-R	
	Alakrima s neurološkim bolestima	Hereditarna senzorna i autonomna neuropatija s kašljem i gastroezofagusnim refluksom tip I. B; HSN1B	%608088/139564	3p24-p22	AD
		Hereditarna senzorna i autonomna neuropatija tip III., obiteljska disautonomija, Riley-Dayov sindrom; HSN3	# 223900/71764	<i>ELP1 (IKBKAP)</i>	AR
Hereditarna senzorna i autonomna neuropatija tip VI.; HSN VI		#614653/314381	<i>DST</i>	AR	
Pojasna mišićna distrofija, AR 18	#615356/369840	<i>TRAPPC11</i>	AR		
Alakrima s multisistemskim poremećajima	Helix sindrom	#617671/528105	<i>CLDN10</i>	AR	
	Ektodermna displazija 10b, hipohidrotski/kosa/zubi tip; ECTD10B	#224900/238468	<i>EDAR</i>	AR	
	Schinzel-Giedionov sindrom retrakcije srednjeg dijela lica; SGS	#269150 /798	<i>SETBP1</i>	AD	
	Kongenitalni poremećaj deglikozilacije; NGLY1-CDDG	#615273/404454	<i>NGLY1</i>	AR	
	Periferna demijelinizirajuća neuropatija, centralna dizmijelinacija, Waardenburgov sindrom i Hirschsprungova bolest, sindrom Waardenburg-Shah; PCWH	#609136/163746	<i>SOX10</i>	AD	

kih odstupanja, a psihomotorni razvoj je potpuno uredan. Neurološka, endokrinološka i imunološka obrada nije pokazala odstupanja.

Klinički status i obrada stoga su upućivali na to da je kod dječaka možda riječ o izoliranom poremećaju hipoplastične/odsutne suzne žlijezde. Opisani su slučajevi s autosomno dominantnim (AD) i autosomno recesivnim (AR) tipom nasljeđivanja izoliranog nedostatka ili hipoplazije suzne žlijezde, no gen/geni povezani s izoliranom alakrimom dosad nisu identificirani. Premda se zasad pregledom nije moglo utvrditi da bi bila riječ o sindromskom poremećaju, zbog dječakove dobi nije isključeno da bi se dodatni simptomi mogli naknadno pojaviti. Neke od mogućih bolesti mogle bi biti ozbiljne i ugroziti dječakovo zdravlje. Stoga je obavljeno genetičko testiranje. Iz stanica periferne krvi izolirani genomski DNA pomoću QIAamp DNA Mini kita te je analiziran klinički egzom. DNA knjižnica je pripremljena pomoću TruSight One Sequencing kita (Illumina Inc., SAD) te je očitana na MiSeq aparatu (Illumina Inc., SAD). Dobiveni rezultati sekvenciranja analizirani su pomoću BaseSpace Variant Interpreter platforme (Illumina Inc., SAD) te primjenom mrežnih baza podataka (Varsome, ClinVar, LOVD, HGMD). Analiza je uključivala gene za koje je poznato da su povezani sa

sindromskom alakrimom (*AAAS*, *CLDN10*, *DST*, *ELP1*, *FGF10*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FOXL2*, *EDAR*, *GMPPA*, *NGLY1*, *PAX1*, *PIGQ*, *SETBP1*, *SOX10*, *TRAPPC11*). U navedenim genima nisu otkrivene patogene varijante koje bi mogle biti uzrokom alakrima. Da bi se potvrdilo kako je riječ o izoliranoj aplaziji/hipoplaziji, kod dječaka se u dogledno vrijeme planira učiniti kompjuterizirana tomografija/magnenta rezonancija (CT/MRI) suzne žlijezde.

RASPRAVA

Uzroci alakrime mogu biti vrlo različiti. Osnovni uzroci uključuju hipoplaziju suznih žlijezda ili duktusa suznih žlijezda i oštećenje inervacije žlijezde zbog bolesti autonomnog živčanog sustava. Poremećaji koji se očituju alakrimom mogu se svrstati u izoliranu pojavu alakrime, nasljedne sindromske poremećaje vezane za poremećaj razvoja kraniofacijalnih struktura, alakrimu povezanu s ahalazijom, neurološkim i multisistemnim poremećajima koji su uzrokovani genskim mutacijama (Tablica 1) (2). Poznati su slučajevi pojave suhog oka kod nekih autoimunih bolesti poput Sjögrenovog sindroma (3) i lupus eritematodesa (4), Stevens-Johnsonovog sindroma (5) ili kod primarne amiloidoze suzne žlijezde (6) i

TABLICA 2. Bolesti i stanja koja mogu uzrokovati suho oko, a koje nisu uzrokovane patogenim varijantama u jednom genu

Patološki mehanizam	Bolest	Obilježja
Autoimuni/upalni /oksidativni stres	Sjögrenov sindrom	suhe oči, suha usta, otok žlijezda slinovnica, suha koža, umor, bolovi i slabost mišića, bolovi u zglobovima, mučnina, abnormalna funkcija jetre, periferna neuropatija, vrtoglavica, smetnje koncentracije
	IgG4-vezana bolest	multiorganska bolest, ima tendenciju zahvaćanja gušterače, žučnih vodova, suzne žlijezde, glavne žlijezde slinovnice (parotidne, submandibularne, sublingvalne), pluća, bubrega, aorte, moždanih ovojnica, štitnjače
	kronična bolest presađka naspram domaćina	suho oko javlja se oko šest mjeseci nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, selektivno oštećenje jetre, kože (osip), sluznice i gastrointestinalnog trakta, pluća, imunološki sustav (hematopoetski sustav, timus)
	amiotrofična lateralna skleroza	suho oko kao posljedica rijetkog treptanja, poteškoće u hodanju ili obavljanju svakodnevnih aktivnosti, slabost udova, grčevi u mišićima i trzanje u rukama, ramenima i jeziku, nejasan govor ili poteškoće s gutanjem, neprimjereno plakanje, smijeh ili zijevanje, kognitivne promjene i promjene u ponašanju
	bolest štitnjače	simptomi uključuju suhe oči, suzne oči, konjunktivitis sicca, proptozu, diplopije, retrakciju vjeđa te poteškoće sa zatvaranjem očiju
	orbitalni upalni pseudotumor	benigni, upalni tumor - miozitis, dakrioadenitis, prednji, apikalni i difuzni proces. Pacijenti mogu imati diplopiju, konjunktivnu kemozu, proptozu, ev. pridruženu optičku neuropatiju
Infiltracija	sarkoidoza	infiltracija suzne žlijezde sarkoidnim granulomima, simptomi suhog oka, povećana, minimalno osjetljiva suzna žlijezda
	amiloidoza	taloženje amiloida u suznu žlijezdu - otok, proptozu, manjak suza
	limfom	infiltracija suzne žlijezde limfatičkim stanicama
Vanjski čimbenici		
Virusi	HIV	infiltracija suzne žlijezde T-stanicama, pretežno CD8 + supresorskih stanica, smanjena proizvodnja suza
	hepatitis C	pored suhog oka prisutni umor, upala mišića, bol u zglobovima, vrućica, slab apetit, bol u trbuhu, svrbež kože, taman urin.
Toksični čimbenici	zračenje	liječenje karcinoma glave i vrata, osim suhog oka, često i suha usna šupljina
	pušenje	
Alergeni	alergijski konjunktivitis	sezonski, vernalni i atopijski
	Stevens-Johnsonov sindrom	vrućica, upala grla, kašalj, suhe oči, ulceracije i druge lezije na sluznici i koži
Prehrana/bolesti gastrointestinalnog trakta	nedostatak vitamina A	suhe oči, niktalopija, infekcije, loše zacjeljivanje rana, akne, usporen rast kod djece

drugih infiltrativnih bolesti, te kao posljedica zračenja, virusnih infekcija, alergijskih bolesti, pušenja te promjene suzne žlijezde uzrokovane starenjem (Tablica 2).

Izolirana, obiteljska alakrima dolazi u AD (MIM %103420) i AR (MIM %601549) obliku. Uzročni geni nisu identificirani ni za jedan oblik, pa se stoga dijagnoza postavlja na temelju isključenja druge etiologije i nalaza CT/MRI. Ključne značajke uključuju alakrimu, najčešće prisutnost hipoplastičnih suznih žlijezda i prisutne punctume (7, 8, 9).

Lakrimoaurikulodentodigitalni sindrom; LADD (MIM #149730) sindrom je višestrukih kongenitalnih anomalija koji je obilježen hipoplazijom, aplazijom ili atrezijom lakrimalnog sustava, anomalijama slušnog aparata i gubitkom sluha, hipoplazijom, aplazijom ili atrezijom žlijezda slinovnica, zubnim anomalijama i malformacijama prstiju. Sindrom LADD mogu uzrokovati mutacije u genima *FGFR2*, *FGFR3* ili *FGF10*. Geni *FGFR2* i *FGFR3* daju upute za izradu proteina koji

su dio obitelji receptora čimbenika rasta fibroblasta, dok gen *FGF10* daje upute za čimbenik rasta fibroblasta. Receptori se nalaze unutar membrana stanica gdje primaju signale koji kontroliraju rast i razvoj iz čimbenika rasta izvan stanice. Signali koje pokreću geni *FGFR2*, *FGFR3* i *FGF10* potiču stanice na formiranje struktura koje čine suzne žlijezde, žlijezde slinovnice, uši, kostur i druge organe (10, 11).

Nađeno je da mutacije u genu *FGF10* uzrokuju i stanje slično sindromu LADD, nazvanom aplazija suznih i žlijezda slinovnica (ALSG). Pojedinci s ovim stanjem imaju aplastične ili hipoplastične suzne žlijezde i žlijezde slinovnice, što uzrokuje iritaciju očiju, epiforu i kserostomiju. Smatra se da su mutacije gena *FGF10* koje uzrokuju ALSG blaže od onih koje uzrokuju sindrom LADD, premda u rijetkim slučajevima ista mutacija može uzrokovati obje kliničke slike. Zbog preklapanja između obilježja sindroma ALSG i LADD i zato što su ona uzrokovana mutacijama u istom genu, teško je razazna-

ti jesu li to različite bolesti ili dio spektra istog poremećaja (12, 13).

Sindrom blefarofimoze, ptoze i inverznog epikantusa; BPES (MIM #110100) poremećaj je razvoja vjeđa. Uz sužene i spuštene vjeđe te inverznog epikantusa, prisutan je i telekantus. Zbog navedenog, vjeđe se ne mogu potpuno otvoriti, a vid može biti ograničen. Mogu biti prisutni strabizam, hiperopija te dismorfne crte kao što su širok nosni korijen, nisko postavljene uši ili kratak filtrum. Postoje dva tipa BPES-a. Tip I. je povezan i s primarnom insuficijencijom jajnika koja može dovesti i do neplodnosti (14). U BPES-u rijetko može biti prisutna alakrima, a to može rezultirati suhim očima i sekundarnim komplikacijama (15).

Otofaciocervikalni sindrom; OTFCS2 (MIM #615560) rijedak je genetički poremećaj embriogeneze koji je obilježen anomalijama vanjskog uha s preaurikularnim/branhijskim fistulama/cistama i oštećenjem sluha, karakterističnim crtama (dugačko trokutasto lice, široko čelo, uski nos i mandibula, visoko nepce), anomalijama ramenog pojasa (hipoplastični vratni mišići, padajuća ramena, nisko postavljene lopatice), anomalijama kralježaka i blagim intelektualnim poteškoćama. U nekih su bolesnika opisane alakrima i stenoza nazolakrimalnog kanala (16, 17).

Sindrom trostrukog A; AAAS (MIM #231550) nasljedni je poremećaj koji obilježavaju tri specifične značajke: ahalazija, insuficijencija nadbubrežne žlijezde kao posljedica neosjetljivosti na adrenokortikotropni hormon (ACTH) i alakrima. Većina osoba sa sindromom trostrukog A ima sve ove tri značajke, iako neki imaju samo dvije. Ahalazija se javlja u oko 75% bolesnika i obično je simptom koji potiče bolesnika na to da potraži medicinsku pomoć, jer može dovesti do ozbiljnih poteškoća u hranjenju. Primarna insuficijencija nadbubrežne žlijezde očituje se umorom, gubitkom teka i tjelesne mase, epizodama hipoglikemije te hiperpigmentacijom. Razvija se postupno u prvom desetljeću života, obično kasnije od prva dva simptoma. Nedostatak glukokortikoida javlja se kod većine, a proizvodnja mineralokortikoida je deficitarna u oko 15% bolesnika (18). Osobe sa sindromom trostrukog A u oko 60% slučajeva imaju abnormalno znojenje, poteškoće u reguliranju krvnog tlaka, anizokoriju i druge znakove i simptome disfunkcije autonomnog živčanog sustava. Mogu imati i druge neurološke poremećaje, kao što su zastoj u razvoju, intelektualne poteškoće, disartriju i mikrocefaliju. Uz to pogođeni pojedinci obično imaju slabost mišića, probleme s kretanjem i pokazuju simptome periferne neuropatije. Neki razvijaju optičku atrofiju. Često razvijaju hiperkeratozu dlanova i stopala (19). Mnogi se neurološki simptomi trostrukog sindroma A pogoršavaju s vremenom. Alakrima je obično prvi vidljivi znak sindroma trostrukog A, jer već vrlo rano postaje očito da pogođena djeca u plaču proizvode malo ili nimalo suza. Insuficijenciju nadbubrežne

žlijezde i ahalaziju razvijaju tijekom djetinjstva ili adolescencije, a većina neuroloških karakteristika sindroma trostrukog A počinje u odrasloj dobi. Znakovi i simptomi ovog stanja razlikuju se čak i među članovima iste obitelji. AAAS je uzrokovan mutacijama u genu AAAS-u koji kodira protein aladin, dio proteinskog kompleksa nuklearnih pora koji ima ulogu u redoks homeostazi nadbubrežnih stanica i inhibiciji steroidogeneze (20).

Sindrom alakrime, ahalazije i mentalne retardacije; AAMR (MIM #615510) rijetka je bolest, dio skupine urođenih poremećaja glikozilacije. Karakterizira ga nedostatak suza, ahalazija i intelektualne poteškoće. Simptomi uključuju niski mišićni tonus, nepravilnosti u hodu, anizokoriju i probleme s vidom ili sluhom. Poremećaj je vrlo sličan sindromu trostrukog A, ali bolesnici s AAMR-om nemaju nadbubrežnu insuficijenciju. Bolest je uzrokovana patogenim varijantama gena *GMPPA* i nasljeđuje se AR načinom. Liječenje je usmjereno na simptome i može uključivati umjetne suze, lijekove, dilataciju ili operaciju za ispravljanje oštećenja jednjaka te fizikalnu i defektološku terapiju (21).

Mentalna retardacija, X-vezana, sindromska 17; MRXS17 (MIM #300858) rijedak je X-vezani sindrom karakteriziran značajno usporenim motoričkim i kognitivnim razvojem, odsutnosti ili ozbiljnim kašnjenjem u govornom razvoju, intelektualnim poteškoćama i alakrimom. Kod nekih bolesnika prisutna je ahalazija/disfagija i/ili blaži simptomi autonomne disfunkcije poput anizokorije. Fenotip je sličan sindromu AMMR, no opisani slučajevi pokazuju X-vezani obrazac nasljeđivanja. Gen nije identificiran (22).

Tri autonomne neuropatije očituju se sa simptomom alakrime - to su hereditarna senzorna i autonomna neuropatija tipa I. s kašljem i gastroezofagusnim refluksom, hereditarna senzorna i autonomna neuropatija tipa III. i hereditarna senzorna i autonomna neuropatija tipa VI.

Spring i sur. prvi su opisali obitelj s **hereditarnom senzornom i autonomnom neuropatijom tipa I. s kašljem i gastroezofagusnim refluksom;** HSAN1B (MIM # 608088). Bolesnici su imali distalni osjetilni gubitak, alakrimu, gastroezofagusni refluks i kašalj koji su se javili u odrasloj dobi, bez motoričkih simptoma. Bolest se nasljeđuje AD, gen još nije identificiran, a povezan je s lokusom 3p22-p24 (23). Do sad je opisano još samo nekoliko obitelji s ovim poremećajem (24).

Obiteljska disautonomija; HSAN3 (MIM #223900) nazivana i nasljednom senzornom i autonomnom neuropatijom tipa III., rijetka je senzorna i autonomna neuropatija obilježena smanjenom percepcijom boli i temperature, odsutnim dubokim tetivnim refleksima, propioceptivnom ataksijom, aferentnim zatajenjem barorefleksa i progresivnom optičkom neuropatijom. Oboljeli imaju gastrointestinalnu dis-

funkciju, krize povraćanja, česte upale pluća, lošu regulaciju krvnog tlaka te kardiovaskularnu nestabilnost. Problemi povezani s ovim poremećajem pojavljuju se već u dojenačkoj dobi. Rani znakovi i simptomi uključuju hipotoniju, poteškoće s hranjenjem, usporen rast, nedostatak suza, česte infekcije pluća i poteškoće u održavanju tjelesne temperature. Psihomotorni razvoj može biti usporen. Trećina djece s obiteljskom disautonomijom ima teškoće u učenju zbog kratke pozornosti. U odrasloj dobi pogođeni pojedinci često imaju sve veće poteškoće s ravnotežom i samostalnim hodanjem (25). Bolest se pretežno javlja kod Ashkenazi židova, a u pravilu je uzrokuje bialna mutacija c.2204+6T>C u genu *ELP1* koji kodira Elongator kompleks protein 1 koji je uključen u stvaranje kromatinske strukture što omogućava učinkovito produženje mRNA-a tijekom transkripcije (26).

Nasljedna senzorna i autonomna neuropatija tipa VI; HSAN VI (MIM % 614653) teški je AR poremećaj koji karakteriziraju novorođenačka hipotonija, arefleksija, smetnje disanja i hranjenja, distalne kontrakture, usporen psihomotorni razvoj i autonomne abnormalnosti, uključujući labilnu kardiovaskularnu funkciju, nedostatak kornealnog refleksa, alakrimu, što dovodi do ožiljaka rožnice. Abnormalni histaminski test upućuje na autonomnu disfunkciju (27).

Pojasna mišićna distrofija (LGMD), AR 18 (MIM #615356) oblik je sporo progresivnog LGMD-a s početkom u djetinjstvu. Pogođeni pojedinci pokazuju dvije skupine kliničkih manifestacija: jedna s izraženijim mišićnim i koštanim simptomima, a druga s mikrocefalijom, hiperkinetičkim pokretima, ataksijom i intelektualnim poteškoćama. Bolest uzrokuje homozigotne mutacije u genu *TRAPPC11* koji kodira za multiproteinski kompleks (TRAPP, engl. *Transport protein particle*) uključen u transport od endoplazmatskog retikula u Golgijev aparat (28, 29).

Sindrom HELIX (MIM #617671) obuhvaća hipohidroz, elektrolitsku neravnotežu, lakrimalnu disfunkciju, ihtiozu i kserostomiju. Uzrokovan je mutacijama u genu *CLDN10* koje dovode do disfunkcije u tijesnim vezama u više tkiva te uzrokuju hipohidroz s nepodnošenjem topline, kserostomiju zbog smanjene proizvodnje sline i abnormalnosti u transportu elektrolita u uzlaznom dijelu Henleove petlje u bubregu, što se očituje hipomagnezemijom, hipokalemijom i hipokalciurijom (30, 31).

Ektodermna displazija 10b, hipohidrotski/kosa/zubi tip; ECTD10B (MIM #224900) obilježena je hipotrihozom, hipohidrozom i hipodoncijom. Simptomi postaju očiti tijekom djetinjstva. Kosa na vlasištu je tanka, slabo pigmentirana i sporo raste. Tipične kliničke manifestacije također uključuju suhoću kože, očiju, dišnih putova i sluznica, pa i pojavu alakrime. Hipohidrotična ektodermna displazija može biti povezana s dismorfničnim crtama. Nepotpuno znojenje može

dovesti do pojave hipertermije. Tjelesni rast i psihomotorni razvoj su u granicama normale. Uzrokuju ga mutacije gena *EDAR* koji daje upute za izradu proteina koji je dio signalnog puta koji je kritičan za interakciju ektoderma i mezoderma, bitnu za stvaranje struktura što nastaju iz ektoderma, uključujući kožu, kosu, nokte, zube i znojne žlijezde (32, 33).

Schinzel-Giedionov sindrom; SGS (MIM #269150) teška je bolest koja se očituje pri rođenju i rano dovodi do smrti. Znakovi i simptomi ovog stanja uključuju dismorfne crte (visoko izbočeno čelo, hipertelorizam, retrakcija srednjeg dijela lica, kratak nos, antevertirane nosnice, velika usta). Često su prisutne alakrima i hipertrichoza te abnormalnosti organa kao što su srčane grješke, hidronefroza i anomalije genitalija. Koštane anomalije uključuju široku veliku fontanelu i razmaknute suture, skerozu kostiju baze lubanje, široka rebra, hipoplastične distalne falange, pedes equinovari. Prisutno je značajno razvojno zaostajanje. Ostali neurološki problemi mogu uključivati apneje, probleme s hranjenjem, konvulzije ili oštećenje vida ili sluha. Postoji povećana sklonost razvoju embrionalnih tumora (34). SGS je uzrokovan mutacijama u genu *SETBP1* koji daje upute za protein SETBP koji se veže za određene dijelove DNA-a kako bi povećao ekspresiju gena uključenih u razvojne procese. Mutacije gena *SETBP1* koje su identificirane u SGS-u mutacije su "dobitka funkcije", tj. aktivnosti proteina SETBP1. Ona mijenja ekspresiju drugih gena, posebno gena koji su uključeni u razvoj prije rođenja (35).

NGLY1-urođeni poremećaj deglikozilacije; NGLY1-CDDG (MIM #615273) nasljedna je urođena metabolička bolest, koja se obično javlja već tijekom dojenačke dobi globalnim kašnjenjem u razvoju, hipotrijom, koreoatetozom, smanjenjem ili odsutnošću pojave suza i disfunkcijom jetre, što se očituje povišenim transaminazama, vakuolizacijom i taloženjem u hepatocitima. Mogu se javiti mikrocefalija, epilepsija, periferna neuropatija, optička atrofija i promjene na mrežnici (36-38).

Periferna demijelinizirajuća neuropatija, centralna dizmijelinacija, Waardenburgov sindrom i Hirschsprungova bolest; PCWH (MIM #609136) teški je oblik Shah-Waardenburgovog sindroma uzrokovan mutacijama u genu *SOX10*. Genski produkt se izražava u stanicama neuralnog grebena tijekom ranog embrionalnog razvoja i u glijalnim stanicama perifernog i središnjeg živčanog sustava tijekom kasnog embrionalnog razvoja i kod odraslih. Kliničku sliku obilježavaju hipotrihoz, kašnjenje u razvoju/ intelektualne poteškoće, periferna demijelinizirajuća neuropatija, gluhoća, alakrima, Hirschsprungova bolest, distalna artrogripoza, poremećaji pigmentacije te zastoj rasta (39, 40).

Klinički status i obrada našeg bolesnika upućuju na to da bi kod njega mogla biti riječ o izoliranom poremećaju hipopla-

stične/odsutne suzne žlijezde. Opisani su AD i AR nasljedni slučajevi izolirane alakrime, no kako gen/geni odgovorni za ovaj poremećaj dosad nisu identificirani, dijagnoza se postavlja na temelju isključenja druge etiologije i nalaza CT/MRI. S obzirom na dječakovu dob i potrebu primjene anestezijske za ovu dijagnostičku pretragu, uz minimalne simptome pretraga je odložena dok ne bude zreliji.

ZAKLJUČAK

Pojava alakrime kod djeteta ne smije se zanemariti. Premda se bolesnik može prezentirati izoliranom alakrimom, nužni su temeljita osobna i obiteljska anamneza te klinički pregled i obrada, jer može biti riječ o nekom od rijetkih, pretežno genetičkih poremećaja. Kako se više poremećaja fenotipski preklapa, molekularno genetičko testiranje danas je prijeko potreban korak u postavljanju točne dijagnoze, koja je važna kako radi budućeg liječenja i praćenja djeteta tako i za pravilno genetičko savjetovanje zahvaćene obitelji.

LITERATURA

- Allen RC. Hereditary disorders affecting the lacrimal system. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25:424-31. doi:10.1097/ICU.0000000000000092
- Adams J, Schaaf CP. Diagnosis and genetics of alacrima. *Clin Genet.* 2018;94:54-60. doi:10.1111/cge.13173
- Onat AM, Pehlivan Y, Buyukhatipoglu H i sur. Unusual presentation of triple A syndrome mimicking Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1749-51. doi:10.1007/s10067-006-0498-5
- Ong Tone S, Elbaz U, Silverman E i sur. Evaluation of dry eye disease in children with systemic lupus erythematosus and healthy controls. *Cornea.* 2019;38:581-6. doi:10.1097/ICO.0000000000001902
- Singh S, Mishra DK, Shanhbag S i sur. Lacrimal gland involvement in severe dry eyes following Stevens-Johnson syndrome [published online ahead of print, 2020 Aug 21]. *Ophthalmology.* 2020;S0161-6420(20)30834-4. doi:10.1016/j.ophtha.2020.08.016
- Batra J, Ali MJ, Mody K, Naik MN, Vemuganti GK. Lacrimal gland amyloidosis: a clinicopathological correlation of a rare disorder and review of literature. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22:300-5. doi:10.3109/09273948.2013.850100
- Hegab SM, al-Mutawa SA. Congenital hereditary autosomal recessive alacrima. *Ophthalmic Genet.* 1996;17:35-8. doi:10.3109/13816819609057867
- Hegab SM, Sheriff SM, el-Aasar ES, Lashin EA, Phillips CI. Congenital alacrima without associated manifestations (AD). An affected father and son. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1991;12:161-3. doi:10.3109/13816819109025811
- Alwohaib M, Schellini SA, Elkhamary SM, Al Shaikh O. Isolated bilateral congenital lacrimal gland agenesis – report of two cases. *Saudi J Ophthalmol.* 2017;31:257-9. doi:10.1016/j.sjopt.2017.04.008
- Shams I, Rohmann E, Eswarakumar VP i sur. Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome is caused by reduced activity of the fibroblast growth factor 10 (FGF10)-FGF receptor 2 signaling pathway. *Mol Cell Biol.* 2007;27:6903-12. doi:10.1128/MCB.00544-07
- Ryu YH, Kyun Chae J, Kim JW, Lee S. Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome: a novel mutation in a Korean family and review of literature [published online ahead of print, 2020 Jul 26]. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;e1412. doi:10.1002/mgg3.1412
- Entesarian M, Dahlqvist J, Shashi V i sur. FGF10 missense mutations in aplasia of lacrimal and salivary glands (ALSG). *Eur J Hum Genet.* 2007;15:379-82. doi:10.1038/sj.ejhg.5201762
- Rodrigo MJ, Idoipe M, Izquierdo S i sur. New pathogenic variant in the FGF10 gene in the agenesis of lacrimal and salivary gland syndrome: ophthalmological and genetic study. *Ophthalmic Genet.* 2018;39:125-8. doi:10.1080/13816810.2017.1381976
- Bertini V, Valetto A, Baldinotti F i sur. Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome: new report with a 197-kb deletion upstream of FOXL2 and review of the literature. *Mol Syndromol.* 2019;10:147-53. doi:10.1159/000497092
- Ng JK, Stout AU, Aaby AA, Ng JD. Blepharophimosis syndrome with absent tear production. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2015;31(3):e62. doi:10.1097/IOP.0000000000000073
- Pohl E, Aykut A, Beleggia F i sur. A hypofunctional PAX1 mutation causes autosomal recessively inherited otofaciocervical syndrome. *Hum Genet.* 2013;132:1311-20. doi:10.1007/s00439-013-1337-9
- Patil SJ, Das Bhowmik A, Bhat V, Satidevi Vineeth V, Vasudevamurthy R, Dalal A. Autosomal recessive otofaciocervical syndrome type 2 with novel homozygous small insertion in PAX1 gene. *Am J Med Genet A.* 2018;176:1200-6. doi:10.1002/ajmg.a.38659
- Roucher-Boulez F, Brac de la Perriere A, Jacques A i sur. Triple-A syndrome: a wide spectrum of adrenal dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2018;178:199-207. doi:10.1530/EJE-17-064.
- Flokas ME, Tomani M, Agdere L, Brown B. Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Pediatr Health Med Ther.* 2019;10:99-106. doi:10.2147/PHMT.S173081
- Prasad R, Metherell LA, Clark AJ, Storr HL. Deficiency of ALADIN impairs redox homeostasis in human adrenal cells and inhibits steroidogenesis. *Endocrinology.* 2013;154:3209-18. doi:10.1210/en.2013-1241
- Koehler K, Malik M, Mahmood S i sur. Mutations in GMPPA cause a glycosylation disorder characterized by intellectual disability and autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet.* 2013;93:727-34. doi:10.1016/j.ajhg.2013.08.002
- Shrimpton AE, Braddock BR, Hoo JJ. Narrowing the map of a gene (MRXS9) for X-linked mental retardation, microcephaly, and variably short stature at Xq12-q21.31. *Am J Med Genet.* 2000;92:155-6.
- Spring PJ, Kok C, Nicholson GA i sur. Autosomal dominant hereditary sensory neuropathy with chronic cough and gastro-oesophageal reflux: clinical features in two families linked to chromosome 3p22-p24. *Brain.* 2005;128(Pt 12):2797-810. doi:10.1093/brain/awh653.
- Barros P, Morais H, Santos C, Roriz J, Coutinho P. Clinical and neurophysiologic characterization of a European family with hereditary sensory neuropathy, paroxysmal cough and gastroesophageal reflux. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72:269-72. doi:10.1590/0004-282x20140014
- Nordcliffe-Kaufmann L, Slauchaupt SA, Kaufmann H. Familial dysautonomia: history, genotype, phenotype and translational research. *Prog Neurobiol.* 2017;152:131-48. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.06.003
- Morini E, Gao D, Montgomery CM i sur. ELP1 Splicing correction reverses proprioceptive sensory loss in familial dysautonomia. *Am J Hum Genet.* 2019;104:638-50. doi:10.1016/j.ajhg.2019.02.009
- Edvardson S, Cinnamon Y, J alas C i sur. Hereditary sensory autonomic neuropathy caused by a mutation in dystonin. *Ann Neurol.* 2012;71:569-72. doi:10.1002/ana.23524
- Bögershausen N, Shahrzad N, Chong JX i sur. Recessive TRAPPC11 mutations cause a disease spectrum of limb girdle muscular dystrophy and myopathy with movement disorder and intellectual disability. *Am J Hum Genet.* 2013;93:181-90. doi:10.1016/j.ajhg.2013.05.028.
- Liang WC, Zhu W, Mitsuhashi S i sur. Congenital muscular dystrophy with fatty liver and infantile-onset cataract caused by TRAPPC11 mutations: broadening of the phenotype. *Skelet Muscle.* 2015;5:29. doi:10.1186/s13395-015-0056-4
- Hadji-Rabia S, Brideau G, Al-Sarraj Y i sur. Multiplex epithelium dysfunction due to CLDN10 mutation: the HELIX syndrome. *Genet Med.* 2018;20:190-201. doi:10.1038/gim.2017.71

31. Milatz S. A novel claudinopathy based on claudin-10 mutations. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5396. doi:10.3390/ijms20215396
32. van der Hout AH, Oudesluijs GG, Venema A i sur. Mutation screening of the ectodysplasin-A receptor gene EDAR in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:673-9. doi:10.1038/sj.ejhg.5202012
33. Okita T, Asano N, Yasuno S, Shimomura Y. Functional studies for a dominant mutation in the EDAR gene responsible for hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Dermatol.* 2019;46:710-5. doi:10.1111/1346-8138.14983
34. Liu WL, He ZX, Li F, Ai R, Ma HW. Schinzel-Giedion syndrome: a novel case, review and revised diagnostic criteria. *J Genet.* 2018;97:35-46.
35. Piazza R, Magistrini V, Redaelli S i sur. SETBP1 induces transcription of a network of development genes by acting as an epigenetic hub. *Nat Commun.* 2018;9:2192. doi:10.1038/s41467-018-04462-8
36. Lam C, Ferreira C, Krasnewich D i sur. Prospective phenotyping of NGLY1-CDDG, the first congenital disorder of deglycosylation. *Genet Med.* 2017;19:160-8. doi:10.1038/gim.2016.75
37. Lipari Pinto P, Machado C, Janeiro P i sur. NGLY1 deficiency – a rare congenital disorder of deglycosylation. *JIMD Rep.* 2020;53:2-9. Published 2020 Apr 10. doi:10.1002/jimd2.12108;
38. Lipiński P, Bogdańska A, Rózdżyńska-Świątkowska A, Wierzbicka-Rucińska A, Tylki-Szymańska A. NGLY1 deficiency: novel patient, review of the literature and diagnostic algorithm. *JIMD Rep.* 2020;51:82-8. Published 2020 Jan 30. doi:10.1002/jimd2.12086
39. Verheij JB, Sival DA, van der Hoeven JH i sur. Shah-Waardenburg syndrome and PCWH associated with SOX10 mutations: a case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006;10:11-7. doi:10.1016/j.ejpn.2005.10.004
40. Akutsu Y, Shirai K, Takei A i sur. A patient with peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and severe hypoganglionosis associated with a novel SOX10 mutation. *Am J Med Genet A.* 2018;176:1195-9. doi:10.1002/ajmg.a.38657

SUMMARY

Congenital alacrima in a 17-month-old boy: a case report

Freja Bagatin, Renata Iveković, Adriana Bobinec, Maja Malenica Ravlić, Zoran Vatavuk

Alacrima is a rare disorder defined as decreased or absent tear production that is mostly manifested from birth. It may occur as isolated due to congenital aplasia/hypoplasia or impaired innervation of the lacrimal gland and associated structures, but it may also be part of a rare, predominantly genetic disorder. We present a case of a boy with congenital alacrima, discuss diagnostic work-up and review differential diagnosis of dry eye with emphasis on disorders that occur in childhood.

Key words: LACRIMAL APPARATUS DISEASES – CONGENITAL, GENETICS, DIAGNOSIS; DRY EYE SYNDROMES