



Cornelia de Lange Sendromu:Dört Vakanın Sunumu

Hande Gülcan*, N. Onur Kutlu*, Cengiz Yakıncı*, Abdülkadir Gül*,

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Malatya

Cornelia de Lange (CDL) sendromu nadir görülen, büyüme geriliği, mental retardasyon, tipik yüz görünümü, orta hatta birleşen kalın kaşlar (synophris), dar ince aşağı dönük üst dudak, mikromeli ile karakterize bir sendromdur. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

Büyüme geriliği ve mental retardasyon ayırıcı tanısında; hatırda bulundurulması gereken bu sendromun özelliklerini gösteren dört vaka sunularak tanı koydurucu tipik özelliklerini ve literatür bilgilerini gözden geçirmeyi uygun bulduk.

Anahtar Kelimeler: Cornelia de Lange sendromu, mental retardasyon, büyüme geriliği.

Cornelia de Lange Syndrome: Report of Four Cases

Cornelia de Lange syndrome is a rarely seen syndrome characterized by failure to thrive, mental retardation, typical facial appearance including synophris, thin upper lip turned sidedown and micromelia.

This syndrome should be considered in the differential diagnosis of failure to thrive and mental retardation, typical features of the presented cases are discussed and the literature is reviewed.

Key Words: Cornelia De Lange Syndrome, Mental Retardation, Growth Failure.

Brachman de Lange sendromu olarak da bilinen CDL sendromunun ilk orijinal tanısı 1933 yılında yapılmıştır. Vakaların çoğunun sporadik olduğu CDL sendromunun prevalansı 1\10 000-50 000 arasında değişirken, bir sonraki gebelikte tekrarlama riski %2-5'dir.¹⁻³ Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bazı vakalarda üçüncü kromozomun uzun kolundaki parsiyal trizomi (3q26.1) veya 9. kromozomun uzun kolundaki monozomi en sık tanımlanan kromozom anomalileridir.⁴ Yurdumuzun farklı bölgelerinden bildirilmiş değişik vakalar vardır.⁵⁻⁷

Vaka 1

Beş buçuk yaşında erkek çocuk, büyüme geriliği, konuşma ve davranış bozukluğu şikayeti ile getirildi. Öyküsünde 29 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden, miadında, düşük doğum ağırlıklı olarak (2000 g) doğduğu, 3 aylıktan itibaren üç kez malnütrisyon ve bronkopnömoni nedeniyle hastanede tedavi gördüğü, aşılarının düzensiz ve eksik olarak yapıldığı, iki buçuk yaşında iken yürüdüğü, halen düzgün olarak konuşmadığı, ebeveynler arasında uzaktan akrabalık bulunduğu, ilk erkek çocuğun altı aylık iken pnömoniden kaybedildiği ve sağlıklı bir kız kardeşinin olduğu öğrenildi.

Fizik inceleme bulguları Tablo I' de yer alan vakanın (Resim 1), laboratuvar incelemelerinden ekokardiyo-grafisinde 0.5 cm çapında ASD (atriyal septal defekt) tespit edildi. BAEP (Beyin sapı uyarılmış potansiyalleri) incelemesinde sağda periferel tipte lezyon saptandı. VEP (Görsel uyarılmış potansiyaller) normal sınırlarda idi. Hastanın kromozom analizi 46 XY , total IQ' su 50 olarak belirlendi.

Vaka 2

Üç aylık kız çocuk, ateş, zorlu nefes alma, genel durumunda bozulma şikayetleri ile hastanemize yatırıldı. Öyküsünden miadında 2000 g ağırlığında ve bacaklarında deformiteler ile doğduğu, bir ay önce pnömoni tanısı ile tedavi gördüğü öğrenildi. Ebeveynler arasında ikinci dereceden akrabalık bulunduğu, büyük kız kardeşinde de doğuştan kol ve bacaklarında eğrilik olduğu ve doğumdan birkaç gün sonra solunum problemleri nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. Diğer üç kardeşi sağlıklı idi.

Sepsis ve alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla kliniğimizde takip edilen hastanın fizik incelemesinde solunum sistemi bulgularına ilaveten, her iki humerus ve femurda kısalık, solda kalça çıkıklığı ile multipl angulasyon deformiteleri mevcuttu (Tablo I). Ekstremitte grafilerinde femur ve humerusda metafizlerde genişleme ve trabekül yapısında kabalaşma, diafiz kısmı proksimalinde angulasyon ve solda femur başının izlenmediği saptandı (Resim 2) . Genel durumu giderek kötüleşen vaka yatışının üçüncü günü eksitus oldu.

Resim 1



Vaka 3

Onbeş yaşında erkek hasta, baş ağrısı, öğrenme güçlüğü ve davranışlarında bozukluk yakınması ile polikliniğe başvurdu. Öyküsünde 32 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, miadında, düşük doğum ağırlıklı (2150 g) olarak doğduğu, üç buçuk yaşında yürüdüğü, beş yaşında konuşmaya başladığı, stereotipik davranışlarının olduğu, ebeveynlerin uzaktan akraba olduğu, 10 yaşında sağlıklı bir erkek kardeşinin bulunduğu öğrenildi.

Fizik inceleme bulguları Tablo P de yer alan vakanın (Resim 3), laboratuvar incelemelerinden EKG, ekokardiyografi, VEP, BAEP ve kranial BT normal idi. Total IQ 49 olarak belirlendi.

Resim 2



Resim 3



Vaka 4

Dokuz aylık erkek çocuk; sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve gelişme geriliği nedenleriyle hastanemize getirildi. Öyküsünden miadında, düşük doğum ağırlıklı olarak (2200 g) doğduğu, asfiksi ve mekonyum aspirasyonu tanısıyla tedavi gördüğü, yaşlarına göre yavaş geliştiği, üç kez bronkopnömoni nedeniyle hastanede tedavi gördüğü; ebeveynlerin

birinci dereceden akraba olduğu, yedi yaşında sağlıklı bir erkek kardeşinin bulunduğu öğrenildi.

Kliniğimizde alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle tedavi gören vakanın Denver II gelişim testine göre ince motor hareket, kişisel sosyal davranış ve dil yönünden 5-6 ay ile uyumlu bulundu. Vakanın fizik inceleme bulguları Tablo P de yer almaktadır (Resim 4). Laboratuvar incelemelerinden EKG, ekokardiyografi, kraniyal BT ve BAEP normal sınırlarda idi. VEP'de periferik tutulum ile uyumlu bulgular saptandı.

Resim 4



TARTIŞMA

Cornelia de Lange sendromu etyolojisi tam olarak bilinmeyen bir sendromdur. Mikroskobik incelemelerde oligodendroglialarda azalma ve transvers fibrillerde miyelin defekti gösterilmiştir.⁸ Bir gebelik proteini olan PAPPA'nın (pregnancy associated plasma protein A) total yokluğunun, CDL ile ilişkisi gösterilmiştir.⁹

Vakaların çoğu sporadik olup özellikle aile öyküsü ve akraba evliliği tanımlanan vakalarda 3q26.3 kromozom defekti gösterilmiştir. Genetik geçişi düşük penetrasyonlu otozomal dominant veya otozomal resesiftir. Klinik olarak aynı aile içindeki bireylerde bile değişik şiddetlerde seyredebilir ve birçok vakada fenotipik olarak tanı koymak mümkün olmaz.² CDL sendromlu 22 olgunun aileleri üzerinde yapılan bir genetik araştırmada 3. kromozomda %60 oranında dengeli translokasyon belirlenmiştir.⁴ Olgularımızın tümünde akrabalık öyküsünün olması, ailede benzer fenotipte bireylerin tanımlanması otozomal bir kalıtımı doğrular niteliktedir.

Cornelia de Lange sendromunun en karakteristik özelliği tipik yüz görünümüdür. Prenatal büyüme ve gelişme geriliği, mikrosefali, gür ve birleşik kaşlar,

uzun kıvrık kirpikler, konkavitesi aşağı bakan üst dudak ile karakterize yüz görünümü vakaların tümünde görülür.² Kline ve arkadaşları 180 vakalık serilerinin % 68'inde düşük doğum ağırlığı olduğunu, gelişimin de genellikle bu doğum kilosuna paralel geliştiğini, puberte gecikmesi ve mikrosefalinin tüm vakalarda, hirsutismusun ise vakaların % 97'sinde olduğunu bildirmiştir.¹⁰Bahsedilen tüm bu bulgulara ilaveten mikrognati, yüksek damak, küçük el ve ayaklar, baş parmağın proksimalden ayrılması gibi özellikler vakalarımızın dördünde de mevcuttu.

CDL sendromlu olguların çoğunda mental retardasyon, boğuk ve güçsüz ağlama saptanır. Vakaların çoğunda IQ 50'nin altında tespit edilmiştir. Bazı hastalarda başlangıçta spastisite izlenebilir.¹¹ Zeka geriliği ve işitme kusuruna paralel olarak hastalarda ileri derecede konuşma kusuru vardır.¹² Hastalarımızın tümü ileri derecede gelişme geriliği belirtileri gösteriyordu. Birinci vakada Denver testi, üçüncü ve dördüncü vakalarımızda WISC-R testi ile orta derecede mental retardasyon teyit edildi. Birinci ve dördüncü vakamızda işitsel potansiyellerinde bozulma saptanırken üçüncü vakada patoloji saptanmadı. İkinci vakanın genel durumunun kötü ve yaşının küçük olması nedeniyle bu yönden tetkikleri yapılmadı.

Bu sendromda daha nadir olarak kutis marmoratus, myopi, mikrokornea, optik atrofi, optik sinir kolobomu, strabismus, pitozis, nistagmus, düşük kulak çizgisi, işitme kusurları, koanal atrezi, yank damak, geç ve seyrek çıkan dişler, regürjitasyon, emme güçlüğü, projektıl kusma, beslenme bozuklukları, hipoplastik meme başı, konjenital kalp defekti, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, bağırsak duplikasyonu, kolon malrotasyonu, pilor stenozu, inguinal herni, diafragma hernileri, hipospadias, kriptorşizm, davranış bozuklukları, hipertonsite, konvülsiyonlar, mikromeli, fokomeli, supinasyon kısıtlılığı, oligodaktili, el bileğinde fleksiyon kontraktürü, 2. ve 3. parmaklarda sindaktili, ekstremitelerde kontraktürler, doğuştan kalça çıkığı, koksa valga, pes planus gibi çeşitli anomaliler daha nadir olarak bildirilmiştir.² Bu bulgularla uyumlu olarak birinci vakamızda simian çizgisi; 2. vakamızda kemik deformiteleri, kalça çıkığı; 3. ve 4. vakalarımızda hipogonadizm, hipoplastik meme başı; 4. vakada ASD mevcuttu. İkinci vakada saptadığımız uzun ekstremitelerdeki angülasyon ve metafizyel genişlemeler literatürde daha önce bildirilmemesi yönüyle orijinallik gösteriyordu.

Tablo 1. Vakalarımızın Özellikleri

	1. vaka	2. vaka	3. vaka	4. vaka
Yaş	5.5 yaş	3 aylık	15 yaş	9 aylık
Boy	88 cm (<%3)	52 cm (<%3)	144 cm (<%3)	63 cm (<%3)
Ağırlık	11.5 kg (<%3)	3000 g (<%3)	33 kg (<%3)	5600 g (<%3)
Düşük doğum ağırlığı	(+)	(+)	(+)	(+)
Anne- baba akrabalığı	(+)	(+)	(+)	(+)
Mikrosefali	(+)	(+)	(+)	(+)
Synophris	(+)	(+)	(+)	(+)
İnce, aşağı dönük üst dudak	(+)	(+)	(+)	(+)
Mikrognati	(+)	(+)	(+)	(+)
Mikromeli	(+)	(+)	(+)	(+)
Uzun, kıvrık kirpikler	(+)	(+)	(+)	(+)
Hirsutizm	(+)	(+)	(+)	(+)
Simian çizgisi	(+)	(+)	(-)	(-)
Klinodaktili	(+)	(+)	(+)	(+)
Antevert burun delikleri	(+)	(+)	(+)	(+)
Proksimalden ayrılan başparmak	(+)	(+)	(+)	(+)
Hipertelorizm	(+)	(+)	(+)	(+)
Diğer bulgular		Humerus ve femurda kısalık, multipl angulasyon deformiteleri	Hipogonadizm, hipoplastik meme başı, 2. ve 3. parmakta parsiyel sindaktili	Hipogonadizm, hipoplastik meme başı, ASD

Kesin tanısı karakteristik yüz görünümünün tanınmasıyla yapılabilen bu sendrom, sık yineleyen akciğer enfeksiyonu, zeka geriliği ve gelişme geriliği ayırıcı tanısında akla getirilmesi gereken önemli bir antitedir. Sendromun prenatal tanısının mümkün olması ve tekrarlama riskinin bulunması nedeniyle aileye genetik danışma verilmesi büyük yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Pankau R, Johanson W, Meinecke P. Brachmann de Lange syndrome in 16 of our patients. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990; 138: 72-6.
2. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5th Ed. WB Saunders Company 1997; 88-89.
3. Beck B, Mikkelsen M. Chromosomes in Cornelia de Lange syndrome. *Hum Genet* 1981; 32: 137-43.
4. Tranebjærg L, Bækmark UB, Dyhr-Nielsen M, Kreiborg S. *Clin Genet* 1987; 32: 137-43.
5. Gülcan H, Paç M, Paç FA. Fallot tetralojisinin eşlik ettiği Cornelia de Lange sendromlu olgunun takdimi. *Klinik Bilimler & Doktor* 2000; 6:377-380.
6. Çaksen H, Kurtoglu S, Öztürk A. Cornelia de Lange Sendromu: İkisi ikiz kardeş baş vakanın takdimi. *Klinik Bilimler & Doktor* 1998; 4:887-894.

7. Kurugöl Z, Özkanay F, Küçüktaş A, Darcan Ş, Özyürek R, Özkanay C. Cornelia de Lange sendromlu bir olguda penkardiyal effüzyon ve büyüme hormonu yetersizliği. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 1995; 4: 109-111.
8. Sasaki T, Kaga K, Ohira Y, Ogawa Y, Fukushima Y. Temporal bone and brain stem histopathologic findings in Cornelia de Lange syndromes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 36: 195-204.
9. Silaharoğlu AN, Tümer Z, Kristensen T, Sottrup-Jensen L, Tommerup N. Assignment of human gene for pregnancy-associated plasma protein A (PAPPA) to 9q13.1 by fluorescence in situ hybridisation to mitotic and meiotic chromosomes. *Cytogenet Cell Genet* 1993; 62: 214-6.
10. Kline AD, Barr M, Jackson LG. Growth manifestations in Brachman de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1042-9.
11. Kline AD, Stanley C, Belewich J, Borodovsky K, Barr M, Jackson LG. Developmental data on individuals with Brachman de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1053-8.
12. Goodban MT. Survey of speech and language skills with prognostic indicators in 116 patients with Brachmann de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1059-63.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Hande Gülcan
 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Lojmanları,
 No: 24/6, Malatya
 Tel : 422 341 0660-5310
 Fax : 422 341 0610
 e-posta : hgulcan@inonu.edu.tr