

Cornelia de Lange Sendromlu Bir Olgu: Vezikoüreteral Reflü

A Case with Cornelia de Lange Syndrome: Vesicoureteral Reflux

Uz.Dr. Hüseyin TARHAN,^a
Prof.Dr. Serdar TEKGÜL^b

^aÜroloji Bölümü,
Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi,
İzmir

^bPediyatrik Üroloji Bölümü,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.05.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 02.12.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Uz.Dr. Hüseyin TARHAN
Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi,
Üroloji Bölümü, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
drhuseyintarhan@gmail.com

ÖZET Cornelia de Lange (CdL) sendromu, büyüme geriliği, mental retardasyon, tipik yüz görünümü, orta hatta birleşen kaşlar, dar ince aşağıya dönük üst dudak, mikromeli ile karakterize nadir görülen bir sendromdur. Elli beş günlük CdL sendromlu kız yenidoğan tekrarlayan ve ateşli şiddetli idrar yolu enfeksiyonuyla kliniğimize getirildi. Ultrasonografi (USG)'de sol böbrek, sağ bōbreğe göre daha küçüktü. Hidronefroz yoktu. MAG-3 sintigrafisinde separe fonksiyonlar sol böbrek için %15, sağ böbrek için %85 idi. Bu görüntüleme de sol böbrek üst polde skar vardı. Bu hastaya voiding sistografi yapıldı ve bilateral grade-4 vezikoüreteral reflü saptandı. Bilateral Cohen üreteroneosistostomi yapıldı. Komplikasyon görülmedi. Hastanın 7 yıl takibi süresince, idrar yolu enfeksiyonu izlenmedi. USG kontrollerinde hidronefroz izlenmedi. CdL sendromu gibi multipl organ sistemlerini tutan durumlarda renal ve üriner sistem anomalileriyle karşılaşmak sürpriz olmamal, bu nedenle bu sendromlu hastalarda detaylı sistemik değerlendirme yapmak gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vezikoüreteral reflü; üriner kanal enfeksiyonları; de Lange sendromu

ABSTRACT Cornelia de Lange syndrome (CdL) is rarely seen syndrome characterized by failure to thrive, mental retardation, typical facial appearance including synophris, thin upper lip turned side-down and micromelia. A fiftyfive-day old female newborn with CdL syndrome was presented with recurrence and febrile breakthrough urinary tract infection. In the ultrasound (US), left kidney was smaller with respect to right kidney. No hydronephrosis was seen. In this patient, we performed a voiding cystourethrography and detected bilateral grade-4 vesicoureteral reflux. Separate functions were 15%, and 85% for left and right kidney respectively, in the MAG-3. In this imagining, a scar was seen on the upper pole of left kidney. Bilateral Cohen ureteroneocystostomy was performed. No complications were observed. Throughout the 7-year-follow-up, urinary infection was not observed. In the US controls, no hydronephrosis was identified. In such cases that effects multiple organ systems as CdL syndrome, facing renal and urinary system anomalies must not come as surprise. Therefore, conducting a detailed systemic evaluation is required for patients with this syndrome.

Key Words: Vesico-ureteral reflux; urinary tract infections; de Lange syndrome

Türkiye Klinikleri J Urology 2012;3(1):13-6

Brachmann de Lange sendromu olarak da adlandırılan, Cornelia de Lange (CdL) sendromu multipl konjenital anomalilerle karakterize bir sendromdur. İlk kez 1916 yılında Brachmann tarafından orijinal tarifi yapılmıştır. CdL sendromunun insidansı 1,24/10,000'dir. Herhangi bir organ sistemini etkileyebilmesine rağmen, özellikle kraniofasiyal sistemi, gastrointestinal sistemi, iskelet sistemini ve nöromental gelişimi etkiler.¹ Genitoüriner sistem anomalisi görülme insidansı %15-40 arasında değişmektedir.^{2,3}

Bu sendromda seyrek görülen genitoüriner sistem anomalilerini, CdL sendromlu vezikoüreteral reflü (VUR)'su olan yenidoğan olgusu ile literatür eşliğinde gözden geçirdik.

OLGU SUNUMU

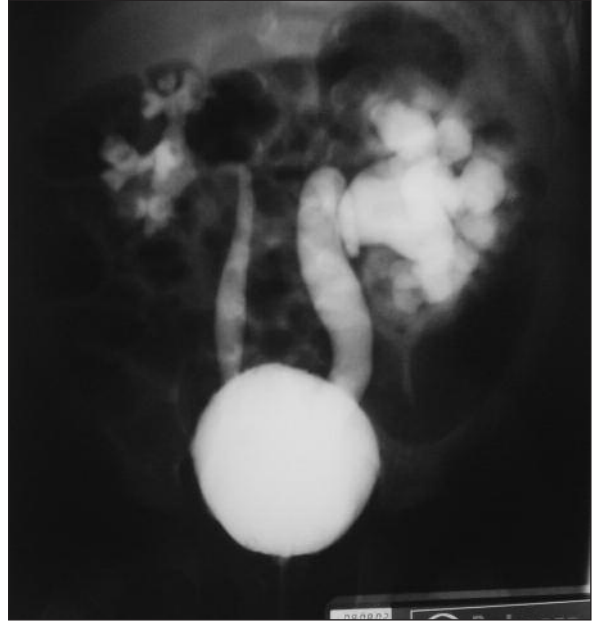
Elli beş günlük kız çocuğu, sık tekrarlayan ateşli idrar yolu enfeksiyonu ile kliniğimize getirildi. CdL sendromu tanısı ile yenidoğan kliniği tarafından takip ediliyordu. Olgu miadında sezaryenle doğmuştu. Ebeveynler arasında akrabalık ve ailede bilinen başka bir vaka yoktu. Fizik muayenesinde, uzun kirpikler, gür ve birleşik kaşlar, başın hem önünde hem de arkasında aşağıda bir saç çizgisi, çökük burun kemiği, konkavitesi aşağı bakan ağız yapısı, ince dudaklar, mikrosefali, vücutta yaygın kıllanma, kısa kollar ve hipertonsite vardı (Resim 1). Solunum sistemi, kardiyak oskültasyonu ve göz muayenesi bulguları normaldi.

Laboratuvar muayenesinde, hemogram ve biyokimyasal parametreler normaldi. Tam idrar analizinde, nitrit pozitif, lökositesteraz pozitif idi. İdrar mikroskopisinde bol lökosit mevcut idi. İdrar kültüründe 100 bin koloni *Escherichia coli* üredi. Kültür antibiyograma göre antibiyotik başlandı. Antibiyotik tedavisi altında iken tekrar ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirmesi üzerine ileri tetkik planlandı. Ultrasonografi (USG)'de sol böbrek, sağ böbreğe daha küçüktü. Hidronefroz yoktu. DMSA sintigrafisinde sol böbreğin fonksiyona katkısı %14, sağ böbreğinki %86 idi. Sol böbrek üst polde kortikal skar mevcuttu. MAG-3 sintigrafisinde separe fonksiyonlar sol böbrek için %15, sağ böbrek için %85 idi. Bu görüntülemelerde de sol böbrek üst polde skar vardı. Voidingsistografi (VSU)'de miksiyon fazında bilateral grade-4 reflü mevcut idi (Resim 2). Hastada kontrol edilemeyen ateşli idrar yolu enfeksiyonlarının sıklığının artması nedeniyle operasyon planlandı. Bilateral Cohen üreteroneostostomi yapıldı. Komplikasyon görülmedi.

Hastanın 7 yıl takibi süresince, idrar yolu enfeksiyonu izlenmedi. USG kontrollerinde hidronefroz izlenmedi. Sol böbrek atrofik, sağ böbrek normal büyüklükte, ancak irregüler izlendi. Tam idrar tetkiki ve idrar kültürleri normaldi. Biyokimyasal parametreler ve hemogram değerleri nor-



RESİM 1: CdL sendromunda tipik yüz görünümü.
(Renkli hali için Bkz. <http://uroloji.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 2: Preop VSU.

malı. Ureteroneostostomi sonrası olgularımızda kontrol VSU çekmemekteyiz. Ancak bu olguyu başka bir merkezde VSU çekilmiş ve reflü izlenmemiştir (Resim 3). Hastanın kontrol sintigrafisinde sol böbrek %12, sağ böbrek %88 oranında fonksiyona katkıda bulunmakta idi.

TARTIŞMA

CdL sendromu, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bir sendromdur. Üç farklı gen mutasyonu gösterilmiştir. Bunlar NIPBL, SMC1A, SMC3'dir. En sık görülen gen mutasyonu NIPBL'dir. Vakaların



RESİM 3: Postop VSU.

%50'sinden fazlasında bu gende mutasyon mevcuttur. Vakaların çoğu sporodik olmasına rağmen, aile öyküsü olan vakalarda otozomal dominant (NIPBL ve/veya SMC3 gen mutasyonları) veya X-bağlı dominant (SMC1 gen mutasyonu) genetik geçiş gösterilmiştir.^{4,5} Olgumuzda akraba evliliği olmadığı gibi aile öyküsünde başka vaka bildirilmemiştir. Sporadik bir olgu olarak görülmüştür.

Van Allen ve ark., CdL sendromlu hastalarda üç farklı tip tanımlamışlardır.⁶ Tip-1 veya klasik tip; karakteristik fasiyal ve iskelet bulguları mevcuttur. Bu grup hastalarda prenatal büyüme geriliği, orta veya şiddetli psikomotor retardasyon ve ölüme sebep olacak kadar şiddetli major malformasyonlar olabilir. Tip-2; klasik fasiyal bulguları, minör iskelet anomalilerini, orta veya sınırda psikomotor retardasyonu, daha az şiddette pre ve postnatal büyüme geriliği ve major malformasyonlar ya hiç yoktur ya da daha az şiddetlidir. Tip-3; kromozomal anöploidinin veya teratojenlere maruz kalma sonucunda oluşan fenotipik bulguları içerir. Bu olguda bulgular tip-2 ile uyumlu idi.

CdL sendromunda tanı sıklıkla klinik olarak konmaktadır. Karakteristik bir yüz görünümü vardır. Alında kıllanma, burun köprüsünde birleşen kaşlar, ince uzun kirpikler vakaların %98-99 görülür. Kısa burun burun köprüsünde çökme, antevort burun delikleri %85 oranında görülür. Ayrıca vakaların %84-94'ünde mikroginati, yüksek damak ve aşağıya doğru konkav ince dudaklar görülür. Olguların %78'inde kısa boyun, düşük saç çizgisi,

yüzde, sırtta ve ekstremitelerde belirgin kıllanma söz konusudur. Olgumuzda da karakteristik bütün yüz özellikleri ve vücut kıllanması mevcut idi.¹

Tipik ekstremitte bulguları tanıda önemli yer tutmaktadır. Eller ve ayaklarda kısalık vakaların %90'ından fazlasında vardır. Barisic ve ark., en sık anomali olarak polidaktili, sindaktili, ekstremitte kısalığını içeren ekstremitte anomalilerini (%73) tarif etmişlerdir. Olgumuzda el ve ayaklarda kısalık vardı. Birinci metakarpta kısalık, brakidaktili, beşinci parmakta klinodaktiliyi içeren anomaliler %84 oranında görülür. Radioulnar synostosisli radius başı dislokasyonlarından dolayı dirsek ekstansiyonunda yetersizlik %64 oranında görülür. Alt ekstremitte bulguları daha azdır. Parsiyel sindaktili görülebilir.²

CdL sendromunda multipl organ tutulumları görülebilir. Cerrahi müdahale gerektirecek kadar gastroözofageal reflü %90 oranında görülürken, diyafragmatik herni ve malrotasyona bağlı volvulus olabilir. Konjenital kalp malformasyonları %13-70 arasında bildirilmiştir.⁷

Yarık damak ve peridental problemler vakaların %20'sinde mevcuttur. Oftalmolojik olarak miyopi, blefarit ve ptozis sık görülen durumlardır. Peripapiller pigmentasyon olgumuzda olduğu gibi bütün çocuklar için karakteristiktir.⁸

Ortopedik komplikasyonlardan kalça eklemi anomalileri %10'dan fazla görülmektedir. Kemik yaşı gecikme eğilimindedir.⁹

Nörolojik olarak vakaların %23'ünde EEG paterni normal kasılma nöbetleri vardır. Refleksler normaldir. Hipertonisite veya hipotonisite olabilir.¹

Tipik olarak gelişme geridir. IQ'su normal olan vakalara rağmen, IQ düşüklüğü öğrenme güçlüğü aşamasından, ileri mental retardasyona kadar uzanabilir. Bu hastalarda hiperaktivite, dikkat eksikliği, dikkat süresinin kısa olması, depresyon, obsesif kompulsif davranışlar spesifik davranış durumlarıdır. Olgumuzda hiperaktivite dikkati çeken bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.¹

Olgumuzda diğer sistem tutulumlarından çok üriner sistem tutulumu mevcut idi. Diğer organ sistemlerinde yaşamı tehdit edecek patoloji yoktu. Ge-

nitoüriner sistem anomalilerine gelince, Barisic ve ark. çok -merkezli çalışmada bu anomalileri %15,1 olarak göstermiş olup, en sık olarak hipospadias (%6,5) bildirilmişlerdir. Başka bir çalışmada üriner ve genital sistem anomalileri %12 olarak gösterilmiştir.² Çok-merkezli başka bir çalışmada erkek hastaların %9'unda hipospadias, %37'sinde mikropenis ve %4'ünde VUR saptanmıştır.¹⁰

Selicorni ve ark.nın 61 CdL sendromlu hastada böbrek ve üriner sistem anomalilerini değerlendirdikleri çalışmada, %41 oranında anomali saptanmıştır.³ Bu hastalardan tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, ektopik böbreği ve hipoplazik böbreği olanlara VSU yapılmış. Beş hastada VUR (2 hastada grade-2 reflü, 3 hastada grade-3 reflü) saptanmıştır. Bu hastaların ultrasonografik değerlendirilmesinde kortikomedüller ayrımın yapılamadığı hastalar en sık karşılaşılan renal yapısal anomali olarak görülürken, diğer anomaliler ise renal hipoplazi, renal ektopi, izole renal kist olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada renal anomalisi olan hastaların 1/3'ünde renal fonksiyonlarda yetmezlik saptanmıştır. Hastamızda da tekrarlayan yüksek ateşli idrar yolu enfeksiyonları nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda VSU'da bilateral grade-4 VUR ve

DMSA sintigrafisinde sol böbrek separe fonksiyonlarında %14 oranında azalma, renal kortikal skar saptanmıştır. Olgumuzun takiplerinde renal fonksiyon testlerinde anormallik saptanmamıştır. Bu hastalarda renal fonksiyon testleri kadar proteinüri takibi de renal yetmezliğin erken saptanması açısından çok önemlidir. Normal şartlar altında 12 aya kadar VUR operasyonları önerilmemektedir. Ancak olgumuzda olduğu gibi kontrol edilemeyen ateşli idrar yolu enfeksiyonları, renal skar ve renal fonksiyon kaybı durumunda erken operasyon planlanabilir.

CdL sendromu klasik fenotipte olan hastalarda anlamlı olarak daha sık üriner sistem anomalisi görülmektedir. Ayrıca bu anomalilere sahip olan hastalarda NIPBL gen mutasyonu daha sık olarak saptanmıştır.^{3,5}

CdL sendromu, özellikle kraniofasiyal sistemi, gastrointestinal sistemi, iskelet sistemini ve nöromental gelişimi etkilemektedir. Multipl organ sistemlerini tutan bu sendromda üriner sistem anomalileriyle karşılaşmak sürpriz olmamalı, bu nedenle bu hastalarda detaylı sistemik değerlendirme yapmak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kline AD, Krantz ID, Sommer A, Kliever M, Jackson LG, FitzPatrick DR, et al. Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A* 2007;143A(12):1287-96.
2. Barisic I, Tokic V, Loane M, Bianchi F, Calzolari E, Garne E, et al. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J Med Genet A* 2008;146A(1):51-9.
3. Selicorni A, Sforzini C, Milani D, Cagnoli G, Fossali E, Bianchetti MG. Anomalies of the kidney and urinary tract are common in de Lange syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;132(4):395-7.
4. Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pie J, et al. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet* 2007;80(3):485-94.
5. Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, Bamshad MJ, Strachan T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet* 2004;36(6):636-41.
6. Van Allen MI, Filippi G, Siegel-Bartelt J, Yong SL, McGillivray B, Zuker RM, et al. Clinical variability within Brachmann-de Lange syndrome: a proposed classification system. *Am J Med Genet* 1993;47(7):947-58.
7. Luzzani S, Macchini F, Valadè A, Milani D, Selicorni A. Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: typical and atypical symptoms. *Am J Med Genet A* 2003;119A(3):283-7.
8. Wygnanski-Jaffe T, Shin J, Perruzza E, Abdolell M, Jackson LG, Levin AV. Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange Syndrome. *J AAPOS* 2005;9(5):407-15.
9. Roposch A, Bhaskar AR, Lee F, Adedapo S, Mousny M, Alman BA. Orthopaedic manifestations of Brachmann-de Lange syndrome: a report of 34 patients. *J Pediatr Orthop B* 2004;13(2):118-22.
10. Kline AD, Grados M, Sponseller P, Levy HP, Blagowidow N, Schoedel C, et al. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C(3):248-60.