

Albinoid Fundus Bulunan Cerebro-Oculo-Facio-Skeletal (COFS) (Pena-Shokeir Tip II) Sendromlu Bir Olgu

ALBINOID FUNDUS IN A CASE WITH CEREBRO-OCULO-FACIO-SKELETAL (COFS) (PENA-SHOKEIR TIP II) SYNDROME

Dr. C. Nur SEMERCİ,^a Dr. Mine CİNBIŞ,^b Dr. Sinan TATLIPINAR,^c Dr. İlknur KILIÇ,^b
Dr. Baki YAĞCI,^d Dr. Emre TEPELİ,^a Dr. Füsün DÜZCAN^a

^a Tıbbi Biyoloji AD, ^bÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ^cGöz Hastalıkları AD, ^dRadyoloji AD, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, DENİZLİ

Özet

Otozomal resesif olarak kalıtılan cerebro-oculo-facio-skeletal (COFS) (Pena-Shokeir Tip II) sendrom hipotoni, mikrosefali, mikroftalmi, katarakt blefarofimozis, belirgin kulaklar, belirgin burun, mikrognati, ayrıık meme uçları, kamptodaktili, üst ve alt ekstremitelerde fleksiyon kontraktürleri, rocker-bottom feet, postnatal gelişme geriliği, yaşayan olgularda ilerleyen yaşlarda osteoporoz ile karakterizedir.

Birinci kuzen akraba olan 23 yaşındaki anne-babanın ilk çocuğu olan olgu 10 aylık kız bebektir. Halen başını dik tutamayan olgu 5 aylıkken annesini tanımaya başlamış. Ağırlığı 4650 g (< %3), boyu 66 cm (< %3), baş çevresi 40 cm (< %3) olan hastanın fizik muayenesinde alın belirgin, kulak heliksi geniş, belirgin burun, burun delikleri öne doğru, retrognati, damak hafif yüksek, elde radial deviasyon, fleksiyon kontraktürü ve kamptodaktili saptandı. Hastanın göz muayenesinde yaşı ile uyumlu görsel matürasyonu göstermediği, sadece ışık-obje takibi olduğu görüldü. Göz dibi bakısında ise albinoid fundus ve foveolada refle yokluğu tespit edildi. Kemik grafilerinde osteopeni saptandı. Kranial MR değerlendirmesinde korpus kallozumda minimal incelmeye izlendi. Bu bulgular ile hastaya COFS sendromu tanısı koyuldu.

Bildiğimiz kadarıyla albinoid fundus ve foveolada refle yokluğu COFS sendromunda ilk kez bildirilmektedir. Ayrıca otozomal resesif kalıtım nedeniyle sonraki gebelikte %25 tekrarlanma riski olan bu sendromda prenatal tanının ve verilecek olan genetik danışmanın önemi vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Cerebro-oculo-facio-skeletal sendrom, Pena-Shokeir II, albinoid fundus, otozomal resesif kalıtım

Abstract

Cerebro-oculo-facio-skeletal (COFS) (Pena-Shokeir Tip II) syndrome is a rare autosomal-recessive disorder characterized by hypotonia microcephaly, microphthalmia, cataracts, blepharophimosis, large auricles, prominence of the nose, micrognathia, widely set nipples, camptodactyly, flexion contractures on the elbow and knees, generalized osteoporosis, postnatal growth retardation and rocker-bottom feet.

The case was ten-month-old female infant whose mother (23 years old) and father (23 years old) were first cousins. Her weight was 4650 g (< 3rd percentile), length was 66 cm (< 3rd percentile) and head circumference was 40 cm (< 3rd percentile). Clinical examination showed prominent forehead and nose, anteverted nares, retrognathia, high arched palate, radial deviation and flexion contractures of the hand, and camptodactyly. Eye examination revealed visual maturation was insufficient according to age. Patient only fixed and followed light-object. Deep eye examination showed albinoid fundus and no reflex on the foveola. Osteopeny was detected on skeletal radiographies and minimal thinness of corpus callosum on cranial MRI. These findings confirmed the diagnosis of COFS syndrome.

We report a female infant with COFS syndrome having albinoid fundi and no reflex on the foveola. To our knowledge these eye findings are the first reported in COFS syndrome. Besides it stresses the importance of the genetic counseling and prenatal diagnosis in such syndromes with 25% the recurrence risk.

Key Words: Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome, Pena-Shokeir II, albinoid fundus, otosomal recessive inheritance

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:92-96

Geliş Tarihi/Received: 08.12.2003

Kabul Tarihi/Accepted:24.11.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. C. Nur SEMERCİ
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji AD, Morfoloji Binası
20020, Kınıklı, DENİZLİ
nsemerci@pamukkaleu.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Cerebro-oculo-facio-skeletal (COFS) sendrom ilk kez 1974 yılında Pena ve Shokeir tarafından tanımlanmış olup Pena-Shokeir sendrom tip II olarak da adlandırılmaktadır.^{1,2} Otozomal resesif olarak kalıtılan COFS sendromu hipotoni, mikrosefali, mikroftalmi, katarakt

blefarofimozis, belirgin kulaklar, belirgin burun, mikrognati, ayrıık meme uçları, kamptodaktili, üst ve alt ekstremitelerde fleksiyon kontraktürleri, rocker-bottom feet, postnatal başlangıçlı gelişme geriliği, ilerleyen yaşlarda osteoporoz ile karakterize olup bir fetal akinezi sendromudur. Pena-Shokeir Sendrom tip I'de ise benzer bulgulara ek olarak multiple ankiloz ve pulmoner hipoplazi bulunmaktadır.¹

Bu makalede COFS sendromu tanısı konulan ve gözde albinoid fundus ve foveolada refle yokluğu saptanan bir olgu sunulmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bahsedilen göz bulguları COFS sendromunda ilk kez bildirilmektedir. Ayrıca otozomal resesif kalıtım nedeniyle sonraki gebelikde %25 tekrarlanma riski olan bu sendromda genetik danışma ve prenatal tanının önemi vurgulanmaktadır.

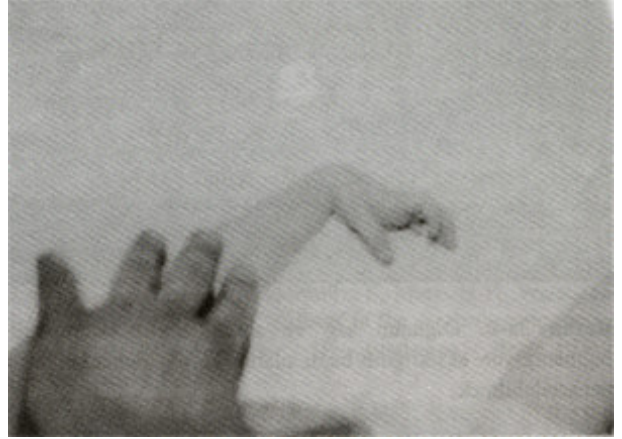
Olgu Sunumu

Olgumuz 10 aylık kız çocuk, 1. kuzen akraba olan 23 yaşındaki anne-babanın ilk çocuğu. Tekrarlayan düşük ve intrauterin ölüm öyküsü bulunmayan ailenin aile ağacında başka herhangi bir kalıtsal hastalık öyküsüne rastlanmadı. Normal spontan vajinal yolla zamanında 3250 g doğan olgunun doğum boyu 50 cm olup doğumdaki baş çevresi kaydedilmemiş. Halen başını dik tutamayan olgu 5 aylıkken annesini tanımaya başlamış. Ağırlığı 4650 g (< %3), boyu 66 cm (< %3), baş çevresi 40 cm (< %3) olan hastanın fizik muayenesinde alın belirgin, kulak heliksi geniş, belirgin burun, burun delikleri öne doğru, retrognati, damak hafif yüksek, elde radial deviasyon, fleksiyon kontraktürü ve kamptodaktili saptandı (Resim 1,2). Hastanın göz muayenesinde yaşı ile uyumlu görsel matürasyonu göstermediği, sadece ışık-obje takibi olduğu görüldü. Işıkla yapılan muayenede ön segment yapıları doğal olarak izlendi. Göz dibi bakısında ise albinoid fundus ve foveolada refle yokluğu tespit edildi (Resim 3). Hastanın beslenmesinin iyi olmasına rağmen kilo alamaması ve konstipasyonu dikkat çekiciydi. Konstipasyon nedeniyle yapılan kontrastlı kolon grafisinde rektum ve sigmoid kolonun hafif genişlemiş olduğu gözlemlendi. Kemik grafilerinin değerlendirilmesinde



kemik yapılarında kortekste incelme ve medullada

Resim 1. Olgunun yüz görünümü.

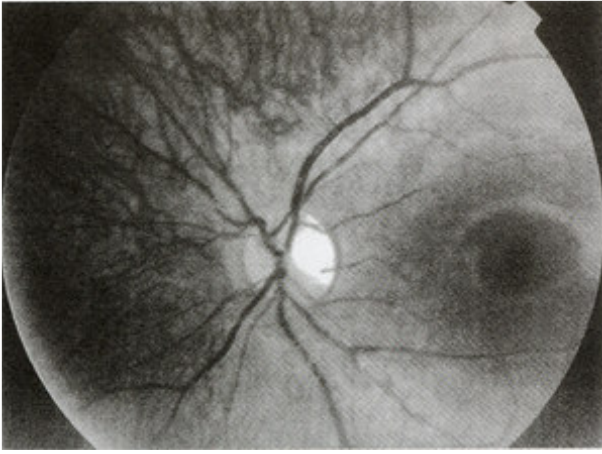
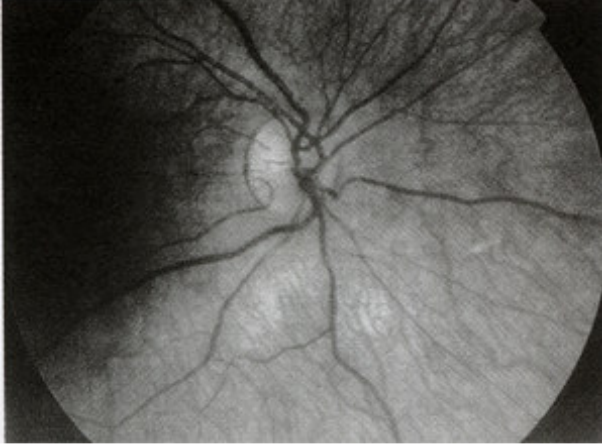


Resim 2. Olgunun eli: Kamptodaktili.

buzlu cam görünümü saptandı ve osteopeni olarak değerlendirildi. Kranial MR değerlendirmesinde korpus kallozumda minimal incelme izlendi.

Tartışma

COFS sendromu beyin, göz ve iskelet anomalilerinin birlikte bulunduğu ağır nörolojik bulgularla karakterize otozomal resesif kalıtılan bir sendromdur. Karakteristik yüz görünümünü geniş kulaklar, belirgin burun, üst dudak alt dudak üzerine binmesi, uzun filtrum, mikrognati, retrognati oluştururken göz bulguları mikroftalmi,



Resim 3a-b. Olgunun sağ ve sol gözdibi: Gözdibinde pigmentasyon eksikliğine bağlı olarak koroid damarlar daha net seçilebilmek.

blefarofimozis, katarakt, nistagmus, korneal opasite olarak bildirilmiştir. Günümüze kadar 40'a yakın olgu bildirilen COFS sendromundaki klinik bulgular çok ciddi letal perinatal formdan hafif klinik bulguları bulunan forma kadar çok geniş bir spekturumda gözlenmektedir. Nörodejeneratif bir hastalık olan COFS sendromunda mikrosefali, korpus kallozumda agenezi, beyaz cevherde azalma, intrakranial kalsifikasyon, optik sinir hipoplazisi eşlik eden nörolojik bulgular arasındadır. İskelet anomalisi olarak da ekstremitte kontraktürleri, kamptodaktili, rocker-bottom feet, kifo-skolyoz, iliak kemikte displazi gözlenmektedir.¹⁻⁵ Bu tanı koydurucu bulguların yanında yarık damak, düşük kulak, sensörinöral işitme kaybı, serebral ve serebellar beyaz cevherde nöronal

heterotopi, konjenital müsküler distrofiye benzer bulgular, renal anomaliler, lameller iktiyoz, konjenital ektropion ve 11 kosta gibi değişik anomaliler bulunan COFS sendromlu olgular da bildirilmiştir.⁶⁻¹¹

Sunulan olgudaki postnatal gelişme geriliği, hipotoni, mikrosefali, belirgin burun, büyük kulaklar, üst dudakın alt dudak üzerine binmesi, kamptodaktili, her iki elde fleksiyon kontraktürü, gözde albinoid fundus ve foveolada refle yokluğu, korpus kallozumdaki incelmeye nedeniyle COFS sendromu tanısı konmuştur. COFS sendromunun ilerleyici nörodejeneratif bir hastalık olması nedeniyle hastanın kranial MR bulguları kontrollerle takip edilecektir. Ayrıca ileriki yaşlarda osteoporoz görülebileceğinden yaşayan olguların kemik grafileri ile de takip edilmesi gerekmektedir.

Olgumuzun göz muayenesinde saptanan albinoid fundus albinolarda görülen ve gözdibinde melanin azlığına bağlı olarak koroid damarlarının normalden çok daha net izlenebildiği fundus görüntüsünün albino olmayanlarda görülmesi durumdur. Albinoid fundus şimdiye kadar serbest sialik asit depo hastalığı olan 5 olguda ve kromozom analizinde ring kromozom 6 bulunan bir olguda bildirilmiş olup COFS sendromunda ise ilk kez bildirilmektedir.^{12,13} Ayrıca olgumuzda foveolada refle izlenmemiştir. Normalde gözdibine ışık düşürülünce foveoladan ışık yansımaları gözlenir ve bu bulgu sağlıklı bir foveanın (makulanın merkezi kısmı) işaretidir. Foveola reflexinin izlenmemesi olgumuzda fovea hipoplazisini düşündüren bir bulgudur. Foveolada refle yokluğu ve olası foveal hipoplazi ise bilebildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar hiç bildirilmemiştir.

COFS sendromlu hastaların bir diğer özelliği de beslenme güçlüğü bulunması, beslenebilen olguların ise yeteri kadar beslenebilmelerine rağmen kilo kaybına uğramalarıdır. Bizim olgumuzda da beslenebilmesine rağmen kilo kaybı ve malnütrisyon gözlenmektedir. Olgular pulmoner enfeksiyon ve beyindeki dejeneratif değişiklikler nedeniyle yaşamın erken dönemlerinde kaybedilmektedirler. Ortalama yaşam süresi 4 yaştır.^{1,2}

Ayrırcı tanıda Martsof sendromu (katarakt, hipertrikozis, mental retardasyon, hipogonadizm) (OMIM 212720), CAMAK sendromu (Cataract, Arthrogyposis, Microcephaly, Kyphoscoliosis) (OMIM 212540), ve erken başlangıçlı Cockayne sendromu (CS) düşünülmelidir.¹⁴⁻¹⁶ Özellikle CS ile klinik özellikleri çok benzemektedir. CS'de postnatal gelişme geriliği, yaşamın ilk yıllarında deri altı yağ dokusu kaybı, mikrosefali, katarakt, fotosensitivite görülmektedir. Özellikle katarakt ve serebral kalsifikasyon bulunan COFS sendromlu olgularla karışabilmektedir; ancak DNA tamir defekti hastalıklarından olan CS'de göz bulguları daha hafif olup belirgin yağ dokusu kaybı ve fotosensitif dermatit göze çarpan bulgulardır.^{2,16}

COFS sendromunun patogenezi henüz belli değildir. Kromozomal anomali bulunmamakla beraber t (1; 16) (q23; q13) ve perisentrik inv(9) bulunan iki olgu bildirilmiştir.^{10,17} Olgumuzun karyotipi ise normal olarak bulunmuştur. Patogeneze yönelik araştırmalar CS ile klinik bulgulardaki benzerliği nedeniyle daha çok CS'ye neden olan mutasyonlar üzerine yoğunlaşmıştır.^{16,18} CS'de nükleotid eksizyon tamir defekti bulunduğundan hücreler ultraviyoleye karşı duyarlılık göstermektedirler. Hücrel UV duyarlılığı bulunan, XPG ve CSB geninde mutasyon saptanan COFS sendromlu olgular bildirilmiş ve COFS sendromunun CS'nin bir varyantı olabileceği öne sürülmüş; ancak hücrel UV duyarlılığı bulunmayan COFS sendromlu olguların varlığı bu öneriyi desteklememiştir.^{18,19}

COFS sendromunun prenatal tanısı USG ile yapılabilmektedir. İlk kez Paladini ve ark. 21 haftalık bir fetusda mikrognati, rocker-bottom feet ve multiple eklem kontraktürleri saptamışlar ve post mortem inceleme ile de tanıyı doğrulamışlardır.²⁰ Daha sonra Graham ve ark. yaptıkları çalışmalarda COFS sendromlu olguların hepsinde hücrel UV duyarlılığı görülmemesine rağmen duyarlılık olan olgularda tanı için hücrel UV duyarlılığının iyi bir tanı kriteri olabileceğini öne sürmüşler ve bu yöntemle ilk kez COFS sendromuna prenatal olarak tanı koymuşlardır.²¹

Sonuç olarak, COFS sendromunda albinoid fundus ve foveolada refle yokluğu ilk kez bildiril-

miş olup otozomal resesif kalıtım nedeniyle %25 tekrarlanma riski bulunan bu nadir sendromunun prenatal tanısının da oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Pena SD, Shokeir MH. Autosomal recessive cerebro-oculo-facio-skeletal (COFS) syndrome. *Clin Genet* 1974; 5:285-93.
2. Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5th ed. Philadelphia, London, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company; 1997. p.176-7.
3. Del Bigio MR, Greenberg CR, Rorke LB, Schnur R, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Neuropathological findings in eight children with cerebro-oculo-facio-skeletal (COFS) syndrome. *Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:1147-57.
4. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM. Syndromes with constrictures. In: *Syndromes of the head and neck*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press 2001. p.767-70.
5. Pena SDJ, Evans J, Hunter AGW. COFS syndrome revisited. *Birth Defects Orig Art Ser* 1978;14:205-13.
6. Lowry RB, MacLean R, McLean DM, Tischler B. Cataracts, microcephaly, kyphosis, and limited joint movement in two siblings: A new syndrome. *J Pediatr* 1971;79:282-4.
7. Fish JH 3rd, Scholtz AW, Hussl B, Kreczy A, Schrott-Frischer A. Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome as a human example for accelerated cochlear nerve degeneration. *Otol Neurotol* 2001;22:170-7.
8. Sakai T, Kikuchi F, Takashima S, Matsuda H, Watanabe N: Neuropathological findings in the cerebro-oculo-facio-skeletal (Pena-Shokeir II) syndrome. *Brain Dev* 1997;19:58-62.
9. Stratakis CA, Runkle B, Rennert OM. A variant of the the cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with congenital ectropion and a case of lamellar ichthyosis in the same family. *Clin Genet* 1994;45:162-3.
10. Semerci CN, Onat N, Günçe S, et al. Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome: Report of two cases from Turkey with postmortem findings. *The Turk J Pediatr* 2002;44:269-73.
11. Preus M, Kaplan P, Kirkham TH. Renal anomalies and oligohydramnios in the cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome. *Am J Dis Child* 1977;131:62-4.
12. Lemyre E, Russo P, Melancon SB, Gagne R, Potier M, Lambert M. Clinical spectrum of infantile free sialic acid storage disease. *Am J Med Genet* 1999;82:385-91.
13. Chitayat D, Hahm SY, Iqbal MA, Nitowsky HM. Ring chromosome 6: report of a patient and literature review. *Am J Med Genet* 1987;26:145-51.
14. Hennekam RC, van de Meeberg AG, van Doorne JM, Dijkstra PF, Bijlsma JB. Martsof syndrome in a brother and sister: Clinical features and pattern of inheritance. *Eur J Pediatr* 1988;147:539-43.
15. Talwar, D, Smith SA. CAMFAK syndrome: A demyelinating inherited disease similar to Cockayne syndrome. *Am J Med Genet* 1989;34:194-8.

16. Patton MA, Gianelli O, Francis AJ, Baraitser M, Harding B, William AJ. Early onset Cockayne's syndrome: Case reports with neuropathological and fibroblast studies. *J Med Genet* 1989;26:154-9.
17. Temtamy SA, Meguid NA, Mahmoud A, Afifi HH, Gerzawy A, Zaki MS. COFS syndrome with 1:16 translocation. *Clin Genet* 1996;50:240-3.
18. Hamel BC, Raams A, Schuitema-Dijkstra AR. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex: A further case. *J Med Genet* 1996;33:607-10.
19. Meira LB, Graham JM Jr, Greenberg CR, et al. Manitoba aboriginal kindred with original cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome has a mutation in the Cockayne syndrome group B (CSB) Gene. *Am J Hum Genet* 2000;66:1221-8.
20. Paladini D, D'Armiento M, Ardovino I, Martinelli P. Prenatal diagnosis of the cerebro-oculo-facio-skeletal (COFS) syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:91-3.
21. Graham JM, Anyane-Yeboa K, Raams A, et al. Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with a nucleotide excision-repair defect and a mutated XPD Gene, with Prenatal Diagnosis in a triplet pregnancy. *Am J Hum Genet* 2001;69:291-300.