

Barraquer-Simons Sendromu: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Barraquer-Simons Syndrome: A Case Report and Literature Review

Dr. Sibel KARACA,^a
Dr. Mehmet KARATAŞ,^a
Dr. Semih GİRAY,^a
Dr. Tülin YILDIRIM^b

^aNöroloji AD, ^bRadyoloji AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 08.11.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 08.02.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Sibel KARACA
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, ANKARA
sibelemre2003@yahoo.com

ÖZET Lipodistrofi; vücudun bir bölümünde veya tümünde cilt altı yağ dokusunun bulunmaması ile karakterize bir sendrom olup, ailesel veya edinsel olabilmektedir. Barraquer-Simons Sendromu ya da sefalotorasik tip parsiyel lipodistrofi yüzde ve omuzlarda simetrik lipoatrofi ile birlikte, nörolojik olarak sağırılık, epilepsi, zeka geriliği, miyopati gibi bulgular sergileyebilen nadir bir lipodistrofi formudur. Bu çalışmada, bir yıldır yüzünde ilerleyici özellikle zayıflama tanımlanan ve MRG'de yüz ve boyunda cilt altı yağ dokusunda atrofi ve kompleman 3 (C3) eksikliğinin eşlik ettiği sporadik Barraquer-Simons sendromu tanısı konulan 15 yaşında bir kız olgu sunulmuş ve bu olgu ile ilgili literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; lipoatrofi; ERCC1 protein, insan

ABSTRACT Lipodystrophy is a syndrome characterized by subcutaneous fat loss in the whole body or a part of the body and may be hereditary or acquired. Barraquer-Simons Syndrome or cephalothoracic type partial lipodystrophy is a rare syndrome and simetric lipoatrophy are localized in facial and shoulder areas of the body. Associated neurological signs are deafness, epilepsy, mental retardation and myopathy. In this work, we reported a 15 year-old girl who was defining progressive fascial thinning for about 1 year. Maxillofacial magnetic resonance imaging showed fascial and cervical subcutaneous fat loss and complement C3 deficiency in laboratory analysis. We diagnosed her as sporadic type Barraquer-Simons Syndrome and literature was reviewed.

Key Words: Diabetes mellitus, lipotrophic; ERCC1 protein, human

Türkiye Klinikleri J Neur 2008, 3:9-12

Parsiyel lipodistrofilerin nadir bir formu olan Barraquer-Simons sendromu (BSS) ilk defa 1885 yılında Mitchell,¹ daha sonra Barraquer² ve Simons³ tarafından tanımlanmış, nedeni bilinmeyen bir lipodistrofi sendromudur. Tanımlandığından bu yana literatürde yaklaşık 200 olgu bildirilmiştir.⁴ Kadınlarda erkeklerden 3 kat fazla görülmektedir.⁴ Çoğu olguda belirtiler 16 yaşından önce, genellikle 8 yaş civarında başlamaktadır.⁴ Lipoatrofi, ilk olarak yüzden başlamakta ve boyun, omuzlar, üst ekstremiteler, torasik bölge ile üst abdomene kadar inme eğilimi gösterebilmektedir. Nadiren inguinal bölge ve uyluk da etkilenebilmektedir. Periorbital ve retroorbital cilt altı yağ dokusu kaybına bağlı olarak gözler çukurlaşır, yanaklar erir ve yüz tipik kadavra görünümü kazanır. Yağ dokusu kaybı sıklıkla 18 ayda maksimal düzeye ulaşmakta ancak birkaç yıl süresince periyodik

artış dönemleri de olabilmektedir.⁴ BSS ile ilişkili olarak sağırılık, epilepsi, zeka geriliği, nefropati, dislipidemi, diyabet, miyopati ve diğer otoimmün hastalıklar bildirilmiştir. Eşlik eden nörolojik bulgular nedeniyle bazı yazarlar bu sendromun nörolojik bir hastalık olarak ele alınmasını dahi önermişlerdir. Nöroloji pratiğinde nadir görülen bu klinik tablo, özellikle kas hastalıkları ile tanısız kargaşaya neden olabilmektedir. Bu çalışmada, bir yıldır yüz bölgesinde ilerleyici zayıflama ve MRG'de yüz ve boyun bölgesinde cilt altı dokusunda simetrik atrofi ile birlikte kompleman 3 (C3) eksikliği saptanarak sporadik BSS tanılanan 15 yaşında bir kız olgu sunulmuş ve bu olgu nedeniyle lipodistrofiler gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

15 yaşında kız, bir yıldır artarak devam eden yüzde incelme yakınması ile kliniğimize başvurdu. Aile öyküsünde, anne-baba akrabalığı olmadığı, mitral darlığı olan anneden 2. çocuk olarak hastanede normal spontan vajinal yol ile miadında doğduğu, doğum boyunun normal olmasına karşın vücut ağırlığının 2000 g olduğu öğrenildi. Mental ve motor gelişimi yaşıtları ve diğer iki kardeşinden farklılık göstermeyen olgunun 13 yaşından beri düzenli olarak menstrüasyon kanamaları tanımlanıyordu. Fizik muayenede; boy 163 cm, vücut ağırlığı 53.2 kg idi. Nörolojik muayene normal olmakla beraber bilateral yanaklarda belirgin yüzde incelme tespit edildi (Resim 1, 2). Mental



RESİM 1: Bilateral yanaklarda belirgin yüzde incelme önden görülmektedir.

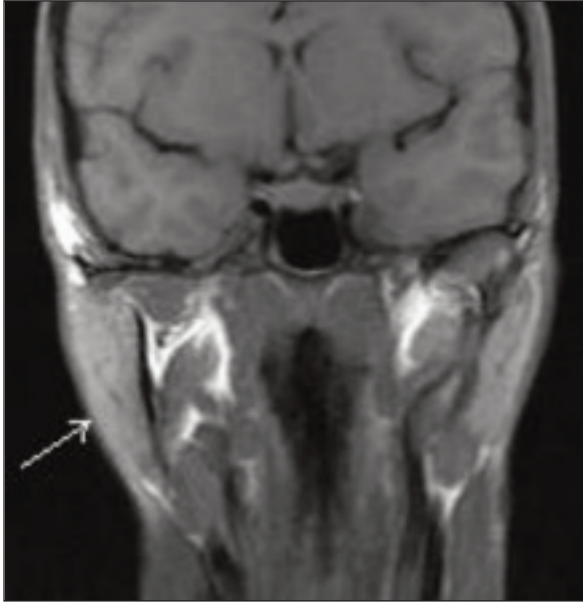


RESİM 2: Bilateral yanaklarda belirgin yüzde incelme yandan görülmektedir.

durum normaldi. Laboratuvar incelemelerinde; açlık kan şekeri, glukoz tolerans testi, kas enzimleri, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, vit-B12 ve folik asit düzeyleri, sedimentasyon, C reaktif protein, tiroid ve folikül uyarıcı hormonlar ile lüteinize hormon ve kantitatif immünglobulin A, G, M düzeyleri normal bulundu, ancak C3 düzeyi 7.9 olup (85-200) düşüktü. Maksillofasial bölge MRG incelemesinde, bukkal bölgeden itibaren maksillofasial bölgede ve boyunda cilt altı yağ dokusunda belirgin azalma saptandı (Resim 3). Fasiyal EMG normal değerlendirildi. Beyin MRG, elektrokardiyogram ve ekokardiyografi, batın-pelvik ultrasonografisi normal bulundu. Sol triceps brakii kasından alınan biyopsi normal sonuçlandı. Olgu poliklinik kontrollerine gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Edinsel parsiyel lipodistrofilerde serumda %90 oranında C3 nefritik faktör olarak adlandırılan immünglobülin G artışı^{5,6} ve %70'lere varan C3 eksikliği^{7,8} gösterilmiştir. Bu veriler etyolojide alternatif bir kompleman yolu aktivasyonunu akla getirmektedir. Faktör D (adipsin), B, P, H ve açılması uyarıcı protein gibi bazı kompleman proteinleri adipöz dokuda eksprese olmaktadır.⁹⁻¹¹ İn vitro çalışmalar, C3 nefritik faktörün, faktör D eksprese eden adipöz dokularda lizise neden olduğunu göstermiştir.⁹ Faktör D'nin anatomik yerleşiminin heterojenite göstermesi ve C3 nefritik faktöre bağ-



RESİM 3: Maksillofasiyal bölge MRG incelemesinde, bukkal bölgeden itibaren maksillofasiyal bölgede ve boyunda cilt altı yağ dokusunda belirgin azalma görülmektedir.

lı adipöz dokudaki lizisin faktör D aracılı olması nedeniyle BSS'de yağ dokusu kaybının neden üst beden yarısında olduğu açıklanabilir.¹¹ Genetik çalışmalarda ise; kalıtsal parsiyel lipodistrofilerde nükleer lamin protein lamin A'yı (LMNA) etkileyen genomik DNA mutasyonları saptanmıştır. BSS'da, LMNA normal iken genomik yapısı yeni açıklanan nükleer lamin protein lamin B2'de (LMNB2) 9 hastanın 4'ünde mutasyon belirlenmiştir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.¹²

BSS olgularının yaklaşık 1/3'ünde, lipodistrofi başlangıcından ortalama 10 yıl sonra mezañsiokapiller glomerülo nefrit gelişmektedir.^{13,14} Öte yandan nörolojik olarak sağırılık,¹⁵ zeka geriliği, hidrosefali, miyastenia gravis, miyopati ve epilepsi¹⁶ birlikteliği de bildirilmiştir. Ayrıca sistemik lupus eritematozus,^{5,17,18} dermatomiyozitis,¹⁹ Raynaud fenomeni,²⁰ antifosfolipid antikor sendromu,²¹ hipotiroidizm ve pernisiyöz anemi,⁴ çölyak hastalığı²² ve dermatitis herpetiformis, Sjögren sendromu, romatoid artrit,⁴ temporal arterit, ekstremsk alerjik alveolit ve lökositoklastik vaskülit²⁰ gibi otoimmün hastalıkların da eşlik ettiği olgular yayınlanmıştır. Metabolik olarak; nadir oranda insüline direnç, belirgin diyabet, hipertrigliseridemi, prebe-

talipoproteinler ve şilomikronlarda artış, tiroid antikorlarında yükseklik görülebilir. Bazı olguların serumunda anti-nükleer ve anti-DNA antikorlarının varlığı da gösterilmiştir. Akantozis nigrikans, hirsutizm ve menstrüel anormallikler de bulunabilmektedir.¹⁻⁴ Bizim olgumuzda öykü, muayene ve laboratuvar incelemelerinde C3 eksikliği dışında eşlik eden patoloji saptanmamıştır.

Manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalarda; baş, yüz, boyun, kollar, göğüs ve karnında, posterior iliak krestte, anterior uyluk üst kısımlarına kadar cilt altı yağ dokusunda kayıp olduğu gösterilmiştir.²³ Olgumuzun maksillofasiyal bölge MRG incelemesinde, literatürle uyumlu olarak, bukkal bölgeden itibaren maksillofasiyal bölgede ve boyunda cilt altı yağ dokusunda belirgin azalma saptanmıştır.

Ayrıcı tanıda; SHORT sendromu (short stature, hyperextensibility of joints, ocular depression, Rieger (oküler and dental) anomaly and teething delay) değerlendirilmiş ve hastamızın boyu kısa olmadığı gibi eklemelerde hipereksitabilitenin de olmaması nedeniyle dışlanmıştır. Hutchinson-Gilford progeria sendromunda²⁴ ise yaşlanma belirtileri doğumdan hemen sonra başlamakta, boy ve ağırlık normal sınırların altında kalmakta, cilt altı yağ dokusu kaybına bağlı olarak yüz kırışık görünüm kazanmakta ve dökülmüş saçların yanında kabarmış venler görülmektedir. Ayrıca Werner sendromunda ekstremiteler ince olmasına karşın cilt altı yağ dokusu miktarı normaldir. Bir diğer olasılık da Parry-Romberg sendromu olup burada yüzdeki atrofi unilateraldir. Ayrıca fasiyoskapulohumeral distrofi de elektromiyografi ve kas biyopsisi ile ayırt edilebilmektedir.

Tedavide; etkilenmemiş bölgelerden yağ dokusu alınarak yüze implantasyon yapılmakta ve genellikle komplikasyon gelişmemektedir.²⁵ Olumlu etkinin 4 yıl kadar sürebildiği ancak daha sonra işlemin tekrar edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.²⁵ Az sayıdaki olgu ile transvers rektus abdominis²⁶ ve uyluk anterolateralinden²⁷ kas flepleri alınarak yüzde restorasyon yapılmış ve hem başarılı hem de kalıcı çözümler sağlanmaya çalışılmıştır. Ancak bu girişim yağ implantasyonuna göre oldukça risklidir. Ayrıca, üremi gelişen hastalarda

renal transplantasyon uygulanabilmektedir.¹³ Bizim olgumuza plastik ve rekonstrüktif cerrahi kliniği ile yapılan konsültasyon sonrasında yanak bölgesine otolog yağ implantasyonu yapılması kararlaştırıldı.

Sonuç olarak, olgumuzda klinik olarak yüzde ilerleyici atrofi ve MRG'de her iki yanak, periorbital bölge ve boyunda lokalize parsiyel lipodistrofi saptanmıştır. Laboratuvar incelemelerinde C3 ek-

sikliği dışında anormallığe rastlanmamıştır. EMG ve kas biyopsisinde miyopati görülmemiş ve olgu Barraquer-Simons sendromu olarak değerlendirilmiştir. Nöroloji pratiğinde nadir görülen bir durum olması ve kas hastalıkları gibi bazı nörolojik hastalıklarla karışması ve bu sendroma bazı nörolojik süreçlerin de eşlik edebiliyor olması nedeniyle sunulmaya değer görülerek lipodistrofiler gözden geçirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Mitchell SW. Singular case of absence of adipose matter in the upper half of the body. *Am J Med Sci* 1885;90:105-6.
- Barraquer L. Histoire clinique d'un cas d'atrophie du tissu celluloadipeux. *Neurolog Zentralblatt* 1907;26:1072.
- Simons A. Eine seltene Trophoneurosa: "Lipodystrophia progressiva." *Z Ges Neurol Psychiat* 1911;5:29-38.
- Abhimanyu G. Lipodystrophies (review). *Am J Med* 2000;108:143-52.
- Walport MJ, Davies KA, Botto M, et al. C3 nephritic factor, and SLE: report of four cases and review of literature. *Q J Med* 1994;87:609-15.
- Mathieson PW, Peters K. Are nephritic factor nephritogenic? *Am J Kidney Dis* 1994;24:964-6.
- Ipp MM, Minta J, Gelfand EW. Disorders of the complement system in lipodystrophy. *Clin Immunol Immunopathol* 1977;7:281-7.
- McLean RH, Hoefnagel DH. Partial lipodystrophy and familial C3 deficiency. *Hum Herd* 1980;30:149-54.
- Mathieson PW, Wurzner R, Oliviera DBG, Lachmann PJ, Peters DK. Complement-mediated adipocyte lysis by nephritic factor sera. *J Exp Med* 1993;177:1827-31.
- Peake P, O'Grady S, Pussel B, Charlesworth I. Detection and quantification of the control proteins of the alternative pathway or complement in 3T3-L1 adipocytes. *Eur J Clin Invest* 1997;27:922-7.
- Mathieson P, Peters D. Lipodystrophy in MCGN type II: the clue to links between the adipocyte and the complement system. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1804-6.
- Hegele RA, Cao H, Liu DM, Costain GA, et al. Sequencing of the Reannotated LMNB2 gene reveals novel mutations in patients with acquired partial lipodystrophy. *Am J Hum Genet* 2006;79:383-9.
- Chopra S, Isaac R, Mammen K, Pawar B. Renal transplantation in a patient with Barraquer-Simons disease and mesangiocapillary glomerulonephritis type II. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1723-4.
- Reichel W, Kobberling J, Fischbach H, Scheller F. Membranoproliferative glomerulonephritis with partial lipodystrophy: Discordance occurrence in identical twins. *Klin Wochenschr* 1976;54:75-81.
- Spranger S, Spranger M, Tasman AJ, Reith W, Voigtlander V. Barraquer-Simons syndrome (with sensorineural deafness): A contribution to the differential diagnosis of lipodystrophy syndromes. *Am J Med Gent* 1997;71:397-400.
- Laxenaire M, Weber M, Tridon P. Familial epilepsy and progressive partial lipodystrophy (Barraquer-Simons disease). *Epilepsia* 1969;10:87-90.
- Poley JR, Stickler GB. Progressive lipodystrophy: A clinical study of 50 patients. *Am J Dis Child* 1963;106:66-73.
- Font J, Herrero C, Bosch X, Cervera R, Ingelmo M, Mascaro J. Systemic lupus erythematosus in a patient with partial lipodystrophy. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:337-40.
- Torrelo A, Espana A, Boixeda P, Ledo A. Partial lipodystrophy and dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1991;127: 1846-7.
- Porter WM, O'Gorman-Lalor O, Lane RJ, Francio N, Bunker CB. Barraquer-Simons lipodystrophy, Raynaud's phenomenon and cutaneous vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:277-80.
- Caballero RC, Mira ANM, Bosch IF, Bauxauli JMF, Boniche AA. Barraquer-Simons lipodystrophy associated with antiphospholipid syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:768-9.
- O'Mahony D, O'Mahony S, Whelton MJ, Mckiernan J. Partial lipodystrophy in coeliac disease. *Gut* 1990;31:717-8.
- Yuh WTC, Collison J, Sickels WJ, Barloon TJ, Brennan DC, Flanigan MJ. Partial lipodystrophy. Magnetic resonance findings in one case. *J Comp Tomogr* 1988;12:287-191.
- Pollex RL, Hegele RA. Hutchinson-Gilford progeria syndrome (Mini Review). Blackwell Munksgaard. *Clin Genet* 2004;66:375-381.
- Ducours JL, Poizac P, Ardanza B, Modschiedler T, Caix P. Barraquer-Simons syndrome and facial lipo-filling. Apropos of a case. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1991;92:105-11.
- Goossens S, Coessens B. Facial contour restoration in Barraquer-Simons syndrome using two free TRAM flaps: Presentation of two case reports and long term follow up. *Microsurgery* 2002;22:211-8.
- Guelinckx PJ, Sinsel NK. Facial contour restoration in Barraquer-Simons syndrome using two free anterolateral thigh flaps. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1730-6.