

Cornelia de Lange Sendromlu Bir Olguda Perikardiyal Efüzyon ve Büyüme Hormonu Yetersizliği

A CASE OF CORNELIA DE LANGE SYNDROME WITH PERICARDIAL EFFUSION AND GROWTH HORMONE DEFICIENCY

Zafer KURUGÖL*, Ferda ÖZKINAY**, Abdullah KÜÇÜKTAŞ***, Şükran DARCAN*, Ruhi ÖZYÜREK*. Cihangir ÖZKINAY****

* **Uz.Dr.Ege** Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
** Doç.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
*** Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
**** **Prof.Dr.Ege** Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İZMİR

ÖZET

Büyüme ve gelişme geriliği, iskelet anomalileri ve dismorfik yüz görünümü Cornelia de Lange sendromunun karakteristik özellikleridir. Sendromda gastroözofageal disfonksiyonlar, çeşitli endokrinopatiler, oftalmolojik anomaliler ve işitme ve konuşma anomalileri de bildirilmektedir. Ancak, literatürde sendromla birlikte perikardiyal efüzyon ile ilgili bilgiye rastlanmamıştır.

Bu yazıda çeşitli dismorfik özellikleri ve belirgin büyüme ve gelişme geriliği ile Cornelia de Lange sendromu tanısı alan 14 aylık bir kız çocuğu sunuldu. Hastada GhRh uyarı testi ile yetersiz büyüme hormonu yanıtı saptandı. Diğer ön hipofiz hormonları ve tiroid fonksiyon testleri normal bulundu. Ekokardiyografide minimal perikardiyal efüzyon saptandı. Cornelia de Lange sendromlu hastalarda perikardiyal efüzyonun olabileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: **Cornelia de Lange sendromu, Perikardiyal efüzyon, Büyüme hormonu yetersizliği**

T Klin Pediatri 1995, 4:109-111

SUMMARY

Cornelia de Lange syndrome is characterized by psychomotor retardation, growth retardation, skeletal anomalies, and dysmorphic face. Gastroesophageal dysfunction, various endocrinopathies, otolaryngologic and ophthalmologic anomalies have been reported. However, so far in literature pericardial effusion has not been described associated with this syndrome.

A 14-month-old girl patient with Cornelia de Lange syndrome is reported in this paper. We determined growth hormone deficiency with GhRh stimulation test in this patient. Other anterior pituitary hormones and thyroid functions were found normal. Minimal pericardial effusion was determined by echocardiography. We showed that pericardial effusion might be seen in patients with Cornelia de Lange syndrome.

Key Words: **Cornelia de Lange syndrome, Pericardial effusion, Growth hormone deficiency**

T Klin J Pediatr 1995, 4:109-111

Cornelia de Lange sendromu (CDLS), ilk kez 1933'te mental geriliği olan iki kız çocuğunda tanımlanmıştır. Prevalansı 0,8/100000 olan bu sendrom otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Sinofris (orta hat-ta birleşen kaşlar), alında ve boyunda düşük saç çizgisi, uzun kıvrık kirpikler, çökük burun, öne doğru yönelmiş burun delikleri, küçük dişler, küçük baş ve düşük kulaklar ile belirlenen dismorfik yüz görünümü, maça şeklinde eller, klinodaktili, büyüme ve gelişme geriliği

Geliş Tarihi; 5.6.1995

Yazışma Adresi: Dr.Zafer KURUGÖL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
35100 Bornova, İZMİR

T Klin J Pediatr 1995, 4

sendromun karakteristik özellikleridir (1). Sendromda, bu karakteristik bulguların yanısıra bazı hastalarda, gastroözofageal disfonksiyonlar, çeşitli endokrinopatiler, oftalmolojik bulgular, konuşma gecikmesi veya yokluğu ve davranış bozuklukları bildirilmiştir (2-4).

OLGU SUNUMU

14 aylık kız hasta, oturamama, kilo alamama, yutma zorluğu ve kabızlık yakınmaları ile getirildi. Normal spontan doğumla zamanında, 3100 gr olarak doğduğu, prenatal ve natal dönemde bir özellik göstermediği belirtildi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Soyağacı incelendiğinde, babasında, amcasında, babaannesi ve babasının amca kızında sinofrozis, uzun kıvrık kirpikler ve hirsutismus gibi sendromun tipik bazı özelliklerinin olduğu görüldü. Ailede tüberküloz öyküsü yoktu.

109

Fizik muayenede, ağırlık 5700 gr (3. persantilin altında), boy 69.5 cm (SDS-2.8), baş çevresi 41 cm (SDS-3.2) idi. Düşük alın-saç çizgisi, sinofiris, uzun ve kıvrık kirpikler, fasiyal hirsutizm, bilateral ptosis, mikrosefali, yukarıya kalkmış üst dudak ve düşük kulaklarla karakteristik yüz görünümü ve kısa boyun, maça şeklinde olan eller, bilateral simian çizgi vardı (Şekil 1). Meme başları hipoplazikti. Kalp sesleri ritmikti, kalpte ek ses ve üfürüm saptanmadı. Başını 9 aylık iken tutmaya başlayan ve henüz oturamayan olguda Denver gelişim tarama testi (Türkiye'ye standardize edilen) ile kişisel sosyal, ince ve kaba devinsel, dil yeteneklerinde ileri derecede gerilik saptandı. Fundus bakışı normal bulundu.

Rutin kan ve idrar analizi, kan iyonları, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri normal bulundu, kan şekeri 72.1 mg/dl idi. EKG'de biventriküler hipertrofi, intraventriküler ileti defekti ve telekardiyografide kardiyotorasik oranda artma saptanan hastanın, 2-D renkli Doppler ekokardiyografik incelemesinde perikartta 2



Şekil 1. Cornelia de Lange sendromlu hastanın genel görünümü.



Şekil 2. İki boyutlu ekokardiyogram. Apikal dört boşluk görünüşü. Perikard efüzyonu minimal gözlenmektedir. LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, RA: Sağ atriyum, LA: Sol atriyum.

mm genişliğinde minimal sıvı saptandı (Şekil 2). Altı ay sonra tekrarlanan ekokardiyografide perikartta diastolde 3 mm genişliğinde efüzyonun devam ettiği, bunun dışında ejeksiyon fraksiyonu da dahil olmak üzere diğer parametrelerin normal olduğu izlendi. Perikardiyal efüzyonun etyolojisi araştırıldı. BCG (+) olan çocukta PPD testi ile 8 mm endürasyon saptandı. Akciğer grafisinde patoloji saptanmadı. Üç gün üstüste alınan açlık mide suyunda ve idrarda asidorezistan bakteri saptanmadı ve üreme olmadı. Eritrosit sedimantasyon hızı 18 mm/saat, ASO (-), ANA (-) bulundu. Brusella ve salmonella grup aglutinasyonları negatifti.

Hastanın tüm iskelet grafileri normal olup, kemik yaşı 9 aya uymaktaydı. Endokrinolojik incelemede; tirold fonksiyonları, TRH'a TSH ve prolaktin yanıtı ve kortizol düzeyi normal, LH ve FSH prepubertal olarak bulundu. GhRh ile büyüme hormonu uyarı testi yapıldığında, maksimum yanıt 0.6 ug/L olarak alındı ve büyüme hormonu yetersizliği saptandı.

Beyin sapı odiyometrisinde sağ ve sol kulakta 15 desibel işitme eşiği saptandı. 24 saatlik pH monitarizasyonu ile gastroözofageal reflü saptanmadı. Kraniyografi ve kraniyal MRG'de (Manyetik Rezonans Görüntüleme) mikrosefali dışında patoloji saptanmadı. Anne, baba ve hastanın kromozom analizi normal bulundu.

TARTIŞMA

CDLS'lu bir olguda 3. kromozomun distal parçasında parsiyel trisomi olduğu ileri sürülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda, küçük el ve ayaklar, hirsutizm, sinofiris, düşük alın çizgisi, düşük doğum kilosunu ve büyüme geriliği gibi bulguların görüldüğü Cornelia de Lange sendromunda karyotipin normal olduğu gösterilmiştir (1). Üçüncü kromozomun duplikasyonunun olduğu, dup (3q) sendromunda ise konvülsiyon, göz ve damak anomalileri, renal ve kardiyak anomaliler daha sık görülmektedir. Son yıllarda, kromozom analizinde 3q26.3 ve 17q23.1 noktasında denovo translokasyon olduğu gösterilmiş ve CLDS geninin 3q26.3'de lokalize olabileceği ileri sürülmüştür (5). Olgumuzda karyotip normaldir ve düşük alın-saç çizgisi, sinofiris, uzun ve kıvrık kirpikler, fasiyal hirsutizm, mikrosefali, yukarıya kalkmış üst dudak ve düşük kulaklar, maça şeklinde olan eller gibi dismorfik özellikleri ile CDLS'na uymaktadır.

Kline ve ark. 1993 yılında Cornelia de Lange sendromu derneği toplantısında klinik olarak kanıtlanmış 180 CDLS'lu hastanın büyümelerini incelemiş ve büyüme eğrilerini çıkarmışlardır (6). CDLS'li olguların %68'inin gestasyonel yaşlarına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA; bebekler ortalama doğum ağırlığı 2277 gr) olduğunu ve adölesan çağa kadar olan izlemde ağırlık, boy ve baş çevresinin normalin altında olduğunu göstermişlerdir. Olgumuzun 3500 gr (25-50. persantil) olarak doğması, prenatal büyüme geriliği olmadığı düşünülmektedir. Ancak 14 aylık olduğunda boyu, ağırlığı ve baş çevresinin-2 SDS'nin altında olduğu görülmektedir.

Schvartz ve ark. CDLS'si olgularda büyüme hormonu yetersizliği saptamışlar ve CDLS'deki postnatal büyüme geriliğinin, sendromun karakteristik bulgusu olabileceği gibi, büyüme hormonu sekresyonunda ve/veya büyüme hormonuna IGF-1 yanıtında yetersizliğe bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (3). Postnatal büyüme geriliği olan olgumuzun, iki yaştan küçük olması nedeniyle L-dopa ve insülin uyarı testleri ve 24 saatlik büyüme hormonu profili çıkarılamadı. GhRh ile yapılan uyarı testinde, büyüme hormonu yetersizliği saptandı, diğer ön hipofiz hormonları ve tiroid fonksiyon testleri normal bulundu. CDLS'li olgularda diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen ağır hipoglisemi veya belirgin büyüme geriliği olmadıkça, büyüme hormonu tedavisi önerilmemektedir (3). Olgumuzda da büyüme hormonu tedavisi uygulanmadı.

CDLS'da hafif ve orta derecede mental retardasyon olabilmekte, ortalama IQ 53 (30-85) olarak bildirilmektedir (7). Olgumuzun yaşının küçük olması nedeniyle İO'su değerlendirilemedi. Denver gelişim testinde ise belirgin gerilik saptandı.

CDLS'de otolarİngolojik anomaliler, dış kulak yolu stenozu ve odometriik incelemede hafif ve orta derecede işitme kaybı bildirilmiştir (8). Goodhan CDLS derneği toplantısında 116 hastada işitme ve dil yeteneğini değerlendirmiş ve hastaların ancak %4'ünün normal dil yeteneğine sahip olduğunu saptamış, özellikle, 5, persantil altında doğum ağırlığı ile doğan, orta ve ağır derecede işitme kaybı ve üst dudak malformasyonları olan, düşük sosyoekonomik seviyede yaşayan ve ağır motor geriliği olan çocuklarda dil yeteneğinin belirgin olarak geri olduğunu göstermiştir (9). Olgumuzda beyin sapı odlyometrisinde işitme kaybı ve otolarİngolojik anomali saptanmadı, dil yeteneğinde belirgin derecede gerilik olması, ağır motor geriliği olmasına bağlandı.

CDLS'da gastroözafageal reflü ve buna bağlı öza-fajit, asplasyon pnömonisi ve özafagus darlığı bildirilmektedir (2). Olgumuzda, yutma zorluğu yakınması olmasına karşın gastroözofageal reflü saptanamadı.

CDLS'da anne ve baba yaşı normal olarak bildirilmektedir (1). Olgumuzda da anne yaşı 21, baba yaşı 32 olarak normal sınırlardaydı.

Olguda ekokardiyografide perikartta 2 mm genişliğinde minimal efüzyon izlendi. Çocukluk çağında viral ve bakteriyel infeksiyonlar perikarditlerin en sık nedeni olup, ülkemiz koşullarında tüberküloz ve akut romatizmal ateş de perikardit etyolojisinde önemli yer tutmaktadır. BCG aşı skarlı olan olguda mantoux testi ile 8 mm endürasyon saptandı. Tekrarlanan PPD'de sap-

tanan 8 mm'lik endürasyon BCG aşısına bağlandı. Ayrıca ailede tüberküloz öyküsünün olmaması, kültürde asidorezistan bakteri ürememesi ve ekokardiyografik kontrolünde sıvıda artış olmaması nedeniyle tüberküloz perikarditten uzaklaştırıldı. Altı ay sonraki ekokardiyografide de efüzyonun sürmesi nedeniyle viral etyoloji düşünüldü. Olguda perikardial efüzyona neden olacak kollagen doku hastalıkları, üremi, malign hastalıklar ve hipotroidi ekarte edildi. Literatürde CDLS'da perikardit birlikteliği yayınlanmamış olmasına karşın, olgumuzdaki perikardial efüzyonun CDLS'a bağlı olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, CDLS'li hastalarda perikardial efüzyonun olabileceği göz önüne alınmalı ve sendromlu hastalar bu açıdan da izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mc Kusick VA. Cornelia de Lange syndrome. In: Mc Kusick VA ed. Mendelian inheritance in Man, 20th ed. London: The John Hopkins Press, 1992: 273-5.
2. Rosenbach Y, Zahavi I, Dinari G. Gastroesophageal dysfunction in Brachmann-de Lange syndrome. Am J Med Genet 1992; 42:379-80.
3. Schwartz ID, Schwartz KJ, Koussef BG, Bereu BB, Root AW. Endocrinopathies in Cornelia de Lange syndrome. J Pediatr 1990; 920-3.
4. Levin AV, Seidman DJ, Nelson LB, Jackson LG. Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1990; 27(2):94-102.
5. Ireland M, English C, Cross I, Houlsby WT, Burn J. A de novo translocation t(3;17) (q26.3; q23.1) in a child with Cornelia de Lange syndrome. J Med Genet 1991; 28(9):639-40.
6. Kline AD, Barr M, Jackson LG. Growth manifestations in the Brachman-de Lange syndrome. Am J Med Genet 1993; 47(7): 1042-49.
7. Kline AD, Stanley C, Belevich J, Brodsky K, Barr M, Jackson LG. Developmental data on individuals the Brachman de-Lange syndrome. Am J Med Genet 1993; 47(7); 1053-58.
8. Sataloff RT, Spiegel JR, Hawshaw M, Epstein JM, Jackson L. Cornelia de Lange syndrome. Otolaryngologic manifestations. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 116(9): 1044-46.
9. Goodban MT. Survey of speech and language skills with prognostic indicators in 116 patients with Cornelia de Lange syndrome. Am J Med Genet 1993; 47(7):1059-63.