

Kolestatik Karaciğer Hastalığının Nadir Bir Sebebi: Jeune Sendromu

A Rare Cause of Cholestatic Liver Disease: Jeune Syndrome: Case Report

Dr. Mehmet Şah İPEK,^a
Dr. Şit UÇAR,^a
Dr. Fulya G. DEMİRÇEKEN,^a
Dr. Elif ÇALIŞKANÖZTÜRK,^a
Dr. Atilla ÇİFTÇİ,^a
Dr. Pelin ZORLU^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 14.05.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 17.09.2007

*Türk Pediatri Kongresi (Antalya,
2006)'nde poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Şit UÇAR
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Ankara
TÜRKİYE/TURKEY

ÖZET Jeune sendromu, karakteristik iskelet displazisi ve böbrek yetmezliği, karaciğer fibrozisi, pankreatik kistler ve retinal distrofi gibi iskelet dışı tutulumla seyreden otozomal resesif multisistemik bir hastalıktır. Bu sendromun önemli bulgularından biri olan karaciğer tutulumunun erken dönemde tanısı, uzun dönem prognoz açısından önem arz etmektedir. Doğumda dar göğüs kafesi ve polidaktili gözlenen olgumuzda bir aylıkken solunum sıkıntısı ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma başladığı ve solunum sıkıntısı nedeni ile hastanede izlendiği öğrenildi. Bu olgu, nadir görülmesi ve erken dönemde kolestaz ile prezente olması nedeni ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Jeune sendromu; kolestaz; sindaktili

ABSTRACT Jeune syndrome, is a multisystem autosomal recessive disorder associated with a characteristic skeletal dysplasia and nonskeletal involvement including renal insufficiency, liver fibrosis, pancreatic cysts, and retinal dystrophy. Early diagnosis of liver involvement, as an important manifestation in this syndrome, is required importance for the long-term prognosis. In our case, the baby had a narrow rib cage and polydactilia, in the first month of life respiratory distress and liver function abnormalities had started and he had been hospitalized because of respiratory distress. This case is presented as it is rare and cholestasis is the main symptom in early infancy.

Key Words: Jeune syndrome; cholestasis; syndactyly

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18(1):45-8

Jeune sendromu (asfiktik torasik distrofi), otozomal resesif geçiş gösteren ve multisistem organ tutulumu ile seyreden nadir bir iskelet displazisidir. İskelet bulguları, küçük kostalarla birlikte dar göğüs kafesi, kısa ekstremite, polidaktili ve pelvik anormalliklerle karakterizedir.^{1,2} Olguların büyük çoğunluğu erken bebeklik döneminde solunum yetmezliğinden kaybedilirken bu dönemi atlatanlarda daha sonra böbrek, karaciğer ve pankreas yetmezliği gelişir.¹⁻³ Bu yazıda erken bebeklik döneminde kolestaz tespit edilen Jeune sendromlu bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Üç aylık erkek hasta, doğumda fark edilen dar göğüs kafesi ve polidaktili dışında, 4 haftalık iken tespit edilen yüksek serum transaminaz ve bilirubin düzeyleri ile uzamış protrombin zamanı (PTZ) ve aktive tromboplastin za-

manı (APTZ) nedeni ile hastanemize sevk edildi. Öyküsünden, 25 yaşındaki annenin takipsiz ilk gebeliğinden miadında 2500 g olarak doğduğu öğrenildi. Doğumdaki ilk muayenesinde dar göğüs kafesi, hepatomegalisi ve polidaktilisi tespit edilen hasta bir aylık iken gelişen solunum sıkıntısı nedeniyle hastaneye yatmış. İlk olarak bu dönemde serum transaminaz ve bilirubin düzeylerinde yükseklik ile PTZ ve APTZ'de uzama olduğu tespit ediliyor. Hastada sarılık, ishal ve akolik dışkı hikâyesi yoktu. Anne-baba arasında akrabalık mevcut olup aile hikâyesinde özellik yoktu.

Fizik muayenesinde; genel durumu iyi değil, bilinci açık, skleraları doğal, solunum sayısı 60/dk, solunum sıkıntılı, retraksiyonu yok, akciğer dinleme bulguları doğal ve nabız oksimetre ile oksijen saturasyonu %90 idi. Vücut ağırlığı 3200 g (< 3p), boyu 55 cm (3-10 p), baş çevresi 39 cm (3-10 p) ölçüldü. Dar göğüs kafesi, üst ve alt ekstremitelerde rizomelik kısalık, ellerde postaksial aksesuar parmak ve sağ elde 5. ve 6. parmaklarda sindaktili mevcuttu (Resim 1, 2). Karaciğer sağ kosta kenarından 6 cm, dalak ise sol kosta kenarından 4 cm ele geliyordu. Ciltte ikter ve ekstremitelerde ödem tespit edilmeyen hastanın diğer sistem muayenesinde özellik yoktu.

Laboratuvar incelemesinde, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, kan şekeri, arteriyel kan gazları ve tam kan sayımı normal idi. İdrar incelemesinde bilirubin pozitif bulundu. Serum transaminaz, alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz (γGT) ve bilirubin düzeyleri Tablo 1'de görülmektedir. Albumin, PTZ ve APTZ normal idi. Hepatit A, B ve C virüsleri, sitomegalovirüs (CMV), Ebstein Barr virüs (EBV) ve HIV için bakılan serolojik incelemeler negatif bulundu. Kalıtsal metabolik hastalık için yapılan tetkiklerinde idrar ve kan aminoasitleri, tandem mass spektrofotometri ve idrarda organik asit değerleri normal bulundu. Radyografik incelemede dar göğüs kafesi ve kısa kostalar, hipoplastik iliyak kanatlar ve sivri sakrosyatik çentiklerle birlikte sığlaşmış asetabular açılar tespit edildi (Resim 3). Batın ultrasonografisinde karaciğer ekojenitesi normal ve kot kenarını 4 cm geçiyor (yaşına göre boyutu normal), dalak kosta kenarını 3 cm geçiyor (yaşına göre boyutu normal),



RESİM 1: Dar göğüs kafesi ve rizomelik ekstremitte kısalığı görülüyor.



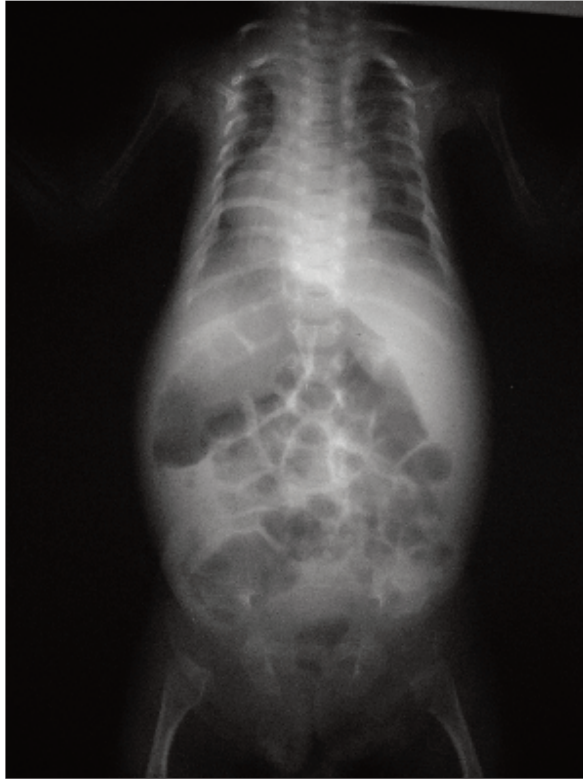
RESİM 2: 5 ve 6. parmaklarda sindaktili görülmektedir.

tespit edilirken; böbrekler, safra kesesi ve safra yolları normal olarak izlendi. Karaciğer ve dalağın boyutlarının yaşa göre normal bulunması kısa ve dar göğüs kafesi ile ilişkilendirildi. Ekokardiyografi (EKO) ve hepatobiliyer sintigrafisi (HBS) normal ola-

TABLO 1: Hastanın başvurdan önce ve izlemdeki serum transaminaz, alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz ve bilirubin düzeyleri.

	1 aylık	3 aylık (başvuru)	4,5 aylık (tedavinin 6. haftası)
AST (IU/ L)	123	63	56
ALT (IU/ L)	136	83	65
ALP (IU/ L)	2114	1954	1362
γGT (IU/L)	yok	1023	1188
Total bilirubin (mg/dL)	7.4	3.4	1.6
Direkt bilirubin (mg/dL)	4.8	2.7	1.1
İndirekt bilirubin (mg/dL)	2.6	0.7	0.5

AST: Aspartat aminotranferaz; ALT: Alanin aminotranferaz; ALP: Alkalen fosfataz; γGT: Gama glutamil transpeptidaz.



RESİM 3: Hastanın radyografik incelemesinde, kısa kostalarla birlikte dar göğüs kafesi, hipoplastik pelvis ve sakrosiyatik çentiklerde sivrileşme görülmektedir.

rak değerlendirildi. Manyetik rezonans (MR) kolanjiyografide anormallik saptanmadı. Karaciğer biyopsisi hastanın genel durumunun çok iyi olmaması ve ailenin de biopsi yapılmasını kabul etmemesi nedeniyle yapılamadı.

Hastaya, klinik ve radyolojik bulgulara dayanılarak Jeune sendromu tanısı konuldu. Yağda eriyen vitaminlerle birlikte orta zincirli trigliserid içeren formüla ve oksijen verildi. Göğüs fizyoterapisi uygulandı. Kolestataz nedeni ile ursodeoksikolik asit (20 mg/kg/g) başlandı. Üç haftalık izlem sonrası genel durumu yatışına göre daha iyi olan, belirgin solunum sıkıntısı olmayan hastaya ailesinin izni olmadığı için karaciğer biopsisi yapılamadı ve taburcu edilerek izleme alındı. Taburculuktan üç hafta sonra aspartat aminotranferaz (AST), alanin aminotranferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) ve bilirubin değerlerinde düşme olduğu, γGT değerinin ise sebat ettiği görüldü (Tablo 1). Takiplerine gelmeyen hastanın 7 aylıkken öldüğü öğrenildi.

TARTIŞMA

Jeune sendromu veya diğer adıyla asfiktik torasik distrofi, nadir görülen otozomal resesif bir iskelet displazisi olup, multisistemik bir tutulum göstermektedir. Tanısı sıklıkla klinik ve tipik radyolojik bulgularla konur.^{1,2} Konjenital kalp hastalığı ve üst dudak anormalliklerinin eşlik ettiği Ellis-van Creveld sendromu ve diğer “kısa-kosta polidaktili sendromları” (Saldino-Noonan, Majewski ve Verma-Naumoff tipleri) ayırıcı tanıda düşünülmektedir.^{4,6} Gerçekte bu sendromların birçok özelliği çakışmasına rağmen ayırıcı tanı, radyolojik ve fasiyal, genital ve larengeal anomali gibi birtakım klinik bulgularla yapılabilir. Hastamızda Jeune sendromu tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanılarak konuldu. Jeune sendromunda nadir olarak bildirilen sindaktili hastamızda da mevcut olup Jeune sendromundaki el anomalilerinin bir parçası olabilecek nitelikte idi.⁷

Jeune sendromunun prenatal tanısı yüksek riskli gebelerde (daha önce Jeune sendromlu bebek doğum hikâyesi olan) gebeliğin 14., düşük riskli gebelerde ise 16. haftasında karakteristik iskelet değişikliklerinin USG’de tanınması ile konulabilmektedir⁸. Aileye bu yönlü genetik danışma önerildi.

Jeune sendromlu hastaların çoğu yenidoğan döneminde solunum yetmezliğinden kaybedilir. Bu dönemden sonra yaşayanlarda uzun dönem prognoz, ilerleyici böbrek ve karaciğer hasarına bağlı olarak kötü seyretmektedir.^{1,2,9}

Jeune sendromunda karaciğer tutulumu, hepatomegali, portal hipertansiyon, sarılık ve yüksek transaminaz, ALP, γ GT ve bilirubin düzeylerini içeren klinik ve laboratuvar bulgularla kendini gösterebilir.^{2,3,9-11} Daha önce yapılan postmortem inceleme ve karaciğer biyopsi bulgularında, safra kanalı proliferasyonu ve hafif portal fibrozisten siroza kadar değişen oranda fibrozis ile karakterize histopatolojik değişikliklerin olduğu görülmüştür.^{2,3,9,11} Yerian ve ark. karaciğer transplantasyonuna giden bir olgu, Labrune ve ark. ise ursodeoksikolik asit tedavisinin karaciğerdeki ilerleyici değişiklikleri kontrol edebildiğini gösteren 3 olgu bildirmiştir.^{9,11}

Karaciğer hastalığının patogenezi tam olarak açık değilse de büyük olasılıkla, epitelyal kanalların proliferasyonu ve dilatasyonu ile birlikte gelişimsel mezenşim anormalliklerine yol açan bir gen mutasyonu veya mutasyonları sonucunda karaciğerde konjenital bir fibrokistik hastalık gelişmesi söz konusudur.^{9,12} Bu açıdan değerlendirildiğinde “hepatorenal fibrokistik sendromlar”dan biri olarak da kabul edilmektedir.¹² Bununla birlikte, Jeune sendromunun patogenezinde katkıda bulunan olası genin kromozom 15q13 üzerinde lokalize olduğu düşünülmektedir.¹³

Karaciğer tutulumu, erken bebeklik döneminde nadiren klinik bulgu vermesine rağmen, solunum yetmezliğinden dolayı kaybedilen olguların postmortem incelemesinde bunu destekleyen patolojik değişiklikler gösterilmiştir.^{2,3,10} Bununla birlikte, bu dönemde tespit edilen bulguların bir süre sonra normale dönmesine rağmen karaciğerdeki değişikliklerin yaş ile birlikte ilerlemeye devam ettiği rapor edilmiştir.^{10,11,14} Olgumuzda da başlangıçta yüksek olarak tespit edilen transaminaz, ALP ve bilirubin düzeylerinin takipte düştüğü, ancak yüksek γ GT düzeyinin sebat ettiği görüldü. Karaciğer biyopsisi yapılmadığından, ne yazık ki bu değişiklikler histopatolojik olarak gösterilememiştir.

Sonuç olarak, Jeune sendromu solunum sıkıntısının eşlik ettiği dar göğüs kafesi ve iskelet displazileri ile karakterize nadir bir hastalıktır. Jeune sendromunda karaciğer tutulumu her ne kadar ileri dönemde bulgu veriyor olsa da, olgumuzda da görüldüğü gibi yüksek seyreden γ GT düzeyleri ile karaciğerdeki patolojik değişikliklerin erken bebeklik döneminden itibaren başladığı tespit edilebilir. Dar göğüs kafesine bağlı sık ve yüzeyel solunum, hastanede uzun süre izlemin en önemli nedenidir ve bu yüzden göğüs fizyoterapisine gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Jeune M, Breaud C, Carron R. Dystrophie thoracique asphyxiante de caractere familial. Arch Fr Pediatr 1955;12:886-91.
2. Oberklaid R, Danks DM, Mayne V, Campbell P. Asphyxiating thoracic dysplasia. Clinical, radiological, and pathological information on 10 patients. Arch Dis Child 1977;52:758-65.
3. Turkel SB, Diehl EJ, Richmond JA. Necropsy findings in neonatal asphyxiating thoracic dystrophy. J Med Genet 1985;22:112-8.
4. Breuton LA, Dillon MJ, Winter RM. Ellis-van Creveld syndrome, Jeune syndrome, and renal-hepatic-pancreatic dysplasia: Separate entities or disease spectrum? J Med Genet 1990;27:252-5.
5. Sridhar S, Kishore R, Thomas, Jana AK. Short rib polydactyly syndrome-Type I. Indian J Pediatr 2004;71:359-61.
6. Ho NC, Francomano CA, van Allen M. Jeune asphyxiating thoracic dystrophy and short-rib polydactyly type III (Verma-Naumoff) are variants of the same disorder. Am J Med Genet 2000;90:310-4.
7. Tastekin A, Polat P, Ors R. Asphyxiating thoracic dystrophy and syndactyly of the toes in a newborn: Coincidence or a new association? Genet Couns 2003;14:113-4.
8. Chen SH, Chung MT, Chang FM. Early prenatal diagnosis of Jeune syndrome in a low-risk pregnancy. Prenat Diagn 2003;23:606-7.
9. Yerian LM, Brady L, Hart J. Hepatic Manifestations of Jeune Syndrome (Asphyxiating Thoracic Dystrophy). Semin Liver Dis 2003;23:195-200.
10. Whitley CB, Schwarzenberg SJ, Burke BA, Freese DK, Gorlin RJ. Direct hyperbilirubinemia and hepatic fibrosis: A new presentation of Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy). Am J Med Genet Suppl 1987;3:211-20.
11. Labrune P, Fabre M, Trioche P, Estournet-Mathiaud B, Grangeponce MC, Rambaud C, et al. Jeune syndrome and liver disease: Report of three cases treated with ursodeoxycholic acid. Am J Med Genet 1999;87(4):324-8.
12. Johnson CA, Gissen P, Sergi C. Molecular pathology and genetics of congenital hepatorenal fibrocystic syndromes. J Med Genet 2003;40:311-9.
13. Morgan NV, Bacchelli C, Gissen P, Morton J, Ferrero GB, Silengo M, et al. A locus for asphyxiating thoracic dystrophy, ATD, map to chromosome 15q13. J Med Genet 2003;40(6):431-5.
14. Verma A. Jeune syndrome. Indian Pediatr 2004;41:954-5.