

**CORNELIA DE LANGE SENDROMUNA EŞLİK EDEN
HOLOPROSENSEFALİLİ OLGUDA HİPERNATREMİK DEHİDRATASYON
VE RENAL VEN TROMBOZU**

Hypernatremic dehydration and renal vein thrombosis in a case with Cornelia de Lange syndrome associated with holoprosencephaly

İpek AKİL¹, Hasan YÜKSEL², Salih GÖZMEN³, Serdar TARHAN⁴

Özet: Cornelia de Lange sendromu (CDL), mikrosefali, sinofriz, uzun filtrum gibi karakteristik yüz görünümü bulgularının bulunduğu, intrauterin büyüme geriliği, mental ve gelişimsel gerilikle seyreden, çoğunlukla sporadik olmakla beraber otozomal dominant veya resesif kalıtım paterninin de sorumlu olabildiği bir genetik sendromdur. Beyin orta hat anomalileri bu sendroma sıklıkla eşlik etmektedir, ancak holopozensefali ile beraberliği sık değildir. Bu yazıda, CDL sendromuna eşlik eden holopozensefali olguda, hipernatremik dehidratasyon, akut böbrek yetmezliği ve renal ven trombozu komplikasyonları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek yetmezliği; Cornelia De lange sendromu; Dehidratasyon; Hipernatremi; Semilobar holopozensefali

Cornelia de Lange sendromu (CDLS) mikrosefali, sinofrizi, uzun filtrum gibi belirgin fenotipik özelliklerle birlikte mental ve gelişimsel gerilik, intrauterin büyüme geriliği, prematürite gibi özellikleri kapsayan bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Brachman de Lange sendromu olarak da bilinen CDL sendromunun ilk tanımlanması 1933 yılındadır. CDL sendromu çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın prevalansı 1/10000 - 50000 arasında değişir, bir sonraki gebelikte tekrarlama riski % 2-5'dir (1, 2) Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Büyüme geriliği ve mental retardasyonun ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken bir sendromdur. CDL sendromlu hastalarda daha önceden çeşitli serebral disgeneziler tanımlanmakla birlikte,

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi MANISA
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Y.Doç.Dr.¹, Doç.Dr.²,
Araş.Gör.Dr.³, Radyoloji. Y.Doç.Dr.⁴.

Geliş tarihi: 28 Temmuz 2003

Abstract: Cornelia de Lange syndrome (CDL) has characteristic features such as microcephaly, synophrys, long philtrum and intrauterine growth retardation, and mental and motor retardation. The syndrome is usually sporadic, although autosomal dominant and recessive inheritance might be a factor in some cases. Although midline malformations of the brain are common in CDL, holoprosencephaly is not usual. In this paper, we discussed hypernatremic dehydration and renal vein thrombosis complications in a case with CDL associated with holoprosencephaly.

Key Words: Cornelia De lange syndrome; Dehydration; Hypernatremia; Kidney failure acute; Semilobar holoprosencephalys

holopozensefali sık tanımlanan bir bulgu değildir (3-5). Holoprosensefali, prosensefalonun bilateral olarak serebral hemisferleri oluşturmak üzere bölünmesindeki yetersizlikten kaynaklanan bir anomalidir. Böyle bir yetersizlik yüz ve santral sinir sisteminde (SSS) orta hat defektlerine yol açmaktadır. Ağır ve kompleks anomalilere sahip olan holoprosensefali olgular intrauterin dönemde ölürlere, yaşayan holoprosensefali olguların insidansı ise 12/100000 olarak bildirilmiştir (6). Holoprosensefalinin oluşturduğu komplikasyonlar içinde hipopitüarizm, diabetes insipidus (Dİ) ve nörojenik hipernatremi bulunmaktadır ve hastalar bu nedenle hipernatremik dehidratasyon tablosu ile başvurabilmektedirler (7). Hipernatremik dehidratasyonda hücre içi sıvı kaybı hücre dışı sıvı kaybına göre daha ön plandadır. Bu nedenle dehidratasyonun derecesiyle doğru orantılı olmayan klinik bulgular gözlenebilir ve nörolojik prognozu oldukça kötüdür. Ayrıca hipernatremi ve dehidratasyon nedeniyle vasküler komplikasyonlar da (serebral emboli, renal ven trombozu, vs)

görülebilir. Bu nedenle hipernatremik dehidratasyon, tedavisi en çok deneyim isteyen dehidratasyon tipidir.

Bu yazıda CDL sendromu ve holoprosensefali tanısı konulan, hipernatremik dehidratasyon, akut böbrek yetmezliği ve renal ven trombozu komplikasyonları gözlenen bir olgu tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

On bir aylık erkek hasta, üç hafta önce başlayan ve giderek artan uykuya eğilim, ateş yüksekliği, iştahsızlık, öksürük ve bir gündür idrar çıkaramama yakınmalarıyla başvurdu. Hastanın öz geçmişinde prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olduğu öğrenildi. Genel durumu kötü ve şok tablosunda olan hastanın boy, ağırlık, baş çevresi ölçümleri üç persantilin altındaydı (sırasıyla 61 cm, 6310 gr, 41 cm). Kan basıncı 50/30 mmHg, kalp hızı dakikada 146 ve solunum sayısı dakikada 48'di. Akciğer oskültasyonunda bilateral ince ralleri, ekspiryum uzunluğu vardı ve alt interkostal çekilmeleri gözlenmekte idi. Fontaneli çökük, deri turgor tonusu azalmış, mukozaları kuru, kapiller dolum zamanı dört saniyeden uzundu. Hastanın fizik bakışında ayrıca mikrosefalisi, uzun kirpikleri, sinofrizisi, düşük saç çizgisi, belirgin kaşları, düşük kulakları, uzun filtrumu, mikrognatisi, ve kısa boyun gibi CDL sendromunun tipik özellikleri gözlemlendi. Laboratuvar sonuçlarına göre belirgin anemi (Hb: 4,5 g/dl, MCV: 79 fL), hipernatremi (Na: 177 mEq/L) ve böbrek yetmezliği (Üre: 228 mg/dl, kreatinin: 6,4 mg/dl) saptandı. Hastanın serum kalsiyumu 6,98 mg/dl ve kan gazında metabolik asidozu (pH: 7.12, HCO₃:6 mEq/L, PCO₂:42 mmHg) vardı. Plazma osmolalitesi 440 mosm/kg olarak belirgin yüksek bulundu. Hastaya hipovolemik şoka yönelik sıvı tedavisi başlandı, bikarbonat açığı hesaplanarak replasman tedavisi uygulandı. Hastanın sıvı resusitasyon tedavisi serum fizyolojik ile yapıldı ve serum sodyumu 48 saatte düzeltildi. Anemisi nedeniyle iki kez kan transfüzyonu uygulandı. Dehidratasyon tedavisininin 12. saatinde iki cc kadar hematürik vasıfta idrar çıkışının olması, dehidratasyonun bebeklerde renal ven trombozuna (RVT) hazırlayıcı faktör olması ve hastanın anürik seyretmesi nedeni ile yapılan renal ultrasonografide (USG) böbrek boyutlarında artma, renal doppler USG'sinde intrarenal arteryel

akımda azalma olduğu görüldü. Spiral kontrastlı karın bilgisayarlı tomografisinde (BT) bilateral renal venlerde ve vena kava inferiorda tromboz saptandı, özellikle sol böbrek perfüzyonu tamamen kaybolmuştu (Resim 1). Hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı. Anürisi ve böbrek yetmezliğinin diğer bulguları devam eden hastaya periton diyalizi başlandı. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) semilobar holoprosensefaliye ait korpus kallozum ve interhemisferik fissür agenezisi, serebral hemisfer ve bazal gangliyonlarda füzyon ve monoventriküler sistem saptandı (Resim 2). Genel durumu kötü olan, var olan patolojileri yanında akciğer enfeksiyonu eşlik eden hasta antibiyotik tedavisine, periton diyalizi programına ve düşük seyreden tansiyon arteryel değerleri için verilen pozitif inotrop desteğe ve renal ven trombozu açısından almış olduğu tedaviye rağmen tedavinin dördüncü gününde eksitus oldu.

Resim 1. Arteryel fazda çekilen aksiyel BT görüntüsünde sol böbrek boyutlarının arttığı ve böbrek parankiminin normal fonksiyon göstermediği izlenmektedir.

yüz görünümüdür. Prenatal büyüme ve gelişme geriliği, mikrosefali, gür ve birleşik kaşlar, uzun kıvrık kirpikler ile karakterize yüz görünümü vakaların tümünde görülür (1, 2). CDL sendromu ile beyin orta hat gelişimsel anomalilerinin ilişkili olduğu düşünülmektedir. CDL sendromlu olgularda septo-optik displazi, serebellar hipoplazi, korpus kallozum agenezisi veya hipoplazisi gibi beyin orta hat anomalilerinin eşlik ettiği olgu ve otoposi bildirileri bulunmaktadır.(3-5) Kesin tanısı karakteristik yüz görünümünün tanınmasıyla yapılabilen bu sendrom, sık yineleyen akciğer enfeksiyonu, mental retardasyon ve gelişme geriliği ayırıcı tanısında akla getirilmelidir. Sunulan olguda da CDL sendromunun tipik fenotipik özellikleri gözlenmesi ile tanı konulmuş ve başvuruda ağır akciğer enfeksiyonu izlenmiştir. Sendromun prenatal tanısının mümkün olması ve tekrarlama riskinin bulunması nedeniyle aileye genetik danışma verilmesi diğer dikkat çeken önemli bir nokta olarak gözükmemektedir.

Resim 2. T1 ağırlıklı koronal MR görüntüsünde lateral ventriküllerin normal konfigürasyonda olmadığı, bazal ganglionların ve talamusun orta hatta füzyonu izlenmektedir. Giruslar pakigirik görünümündedir.

TARTIŞMA

CDL sendromunun etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Mikroskopik incelemelerde oligodendroglialarda azalma ve transvers fibrillerde miyelin defekti olduğu gösterilmiştir (5). CDL sendromu ile bir gebelik proteini olan PAPPA'nin (pregnancy associated plasma protein A) total yokluğunun ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Vakaların çoğu sporadik olup özellikle aile öyküsü ve akraba evliliği tanımlanan vakalarda 3q26.3 lokalizasyonunda defekt olduğu gösterilmiştir (9). Genetik geçişi düşük penetrasyonlu otozomal dominant veya otozomal resesif olabilmektedir (1, 2). Nadir görülmesi ve etyolojisinin tam olarak bilinmemesine rağmen CDL sendromunun en karakteristik özelliği tipik

Olguda saptanan holoprosensefali, primitif ön beynin değişken derecelerdeki ayrılma anomalileri ile ortaya çıkan, seyrek görülen konjenital bir anomalidir (6). Serebral hemisferlerde lateral planda; telensefalon ve prosensefalon bileşkesinde transvers planda ayrılma defekti vardır. Yüz ve ön beyni etkileyen patoloji, birçok sendromun komponenti olarak da seyredebilir. CDL sendromu da bunlardan biridir. Normal gelişim sürecinde telensefalon ve diensefalonu oluşturan germinal matriks yaklaşık olarak otuz ikinci günde ikiye ayrılır. Otuz iki ile otuz beşinci günlerde diensefalondan telensefalon differansiye olur. Bunun ardından telensefalon ikiye ayrılır. Bu dönemde çeşitli nedenlerle differansiyasyonun olamaması durumunda serebrum ağır patolojiden en hafife doğru alobar, semilobar ve lobar olmak üzere üç şekilde ortaya çıkabilir (10, 11). Genellikle beynin anterior kısmı en fazla etkilenir. Serebral anomalilere ek olarak yüzde gelişim bozuklukları da dikkati çeker. Holoprosensefali çoğunlukla sporadik olarak görülür (12). Sunulan olguda da büyük olasılıkla böyledir. Otozomal dominant veya resesif geçiş bildirildiği gibi teratojenik nedenler ve diabetes mellitus da

sorumlu tutulmuştur (13, 14). Ancak holoprosensefalinin varlığı durumlarında orta hatta ait anatomik ve fonksiyonel patolojilerin de sıklığı artar. Ön ve arka hipofiz, yüz, mediasten, akciğer, kalp ve böbrek anomalileri bunların başlıcalarıdır. Bu nedenle sunulan olguda da gözleendiği gibi holoprosensefalili olgularda Dİ, hipernatremik dehidratasyon ve hipopitiütarizm bulunabilir. Holoprosensefalili olgu bildirimlerinde serum sodyum anormallikleri sıktır. Bu anomaliler çoğunlukla kronik hipernatremi, Dİ şeklindedir, bir olguda hiponatremi bildirilmektedir. Holoprosensefalide görülen hipernatremi ve Dİ, hipotalam - hipofizer aksın fonksiyonel veya yapısal patolojileri ile açıklanmaktadır. Holoprosensefalili vakalarda adipsi veya hipodipsiye eşlik eden hipernatremi tablolarında antidiüretik hormon (ADH) eksikliği gösterilmiş ve ADH uygulaması ile plazma osmolalitesinde azalma, hipernatremide düzelme şeklinde yanıt alınmıştır (7, 15, 16). Sunulan olgudaki hipernatreminin, ADH düzeyi ölçülememiş olmasına rağmen holoprosensefali ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Plazma osmolalitesi 440 mosm/kg gibi çok yüksek bir değerde bulunmuştur. Hastada bulunan belirgin anemi, hipernatremi ve dehidratasyonun hiperviskosite ve hipoksiye bağlı renal ven trombozu için yüksek risk oluşturduğu düşünülmüştür. Renal yetmezliğin tedaviye yanıt vermeyerek sürmesi, anüri ve hematüri renal ven trombozu için uyarıcı olmuştur. Ancak hastanın genel durumunun çok kötü olması, baştan itibaren varolan inotrop gereksinimi, tabloya eşlik eden akciğer enfeksiyonu, her iki renal venden vena kava inferiora uzanan tromboz tedaviye yanıtı güçleştirmiş ve hastanın kaybedilmesine neden olmuştur.

Sonuç olarak, CDL sendromlu olgularda nadiren de olsa holoprosensefali, hipotalamus-hipofiz-osmoreseptör anomalileri bulunabilir ve bunlara bağlı renal ven trombozu gibi mortalitesi yüksek komplikasyonlar gelişebilir. CDL'lı hastaların, özellikle küçük yaş grubundaki bebeklerin, başta solunum yolu enfeksiyonları, malnütrisyon, gastroözefagial reflü, gelişim geriliği olmak üzere çeşitli problemleri bulunmaktadır. Bu hastaların

ayrıca mortaliteyi arttıracak beslenme güçlüğü, sıvı alımında ve susama reflekslerindeki bozukluklar ve serum sodyum anomalileri açısından yakın izlemde tutulması gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Pankau R, Johanson W, Meinecke P. Brachmann de Lange syndrome in 16 of our patients. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990; 138: 72-76.
2. Beck B, Mikkelsen M. Chromosomes in Cornelia de Lange syndrome. *Hum Genet* 1981; 32: 137-143.
3. Yamaguchi K, Ishitobi F. Brain dysgenesis in Cornelia de Lange syndrome. *Clin Neuropathol* 1999;18:95-105.
4. Hayashi M, Sakamoto K, Kurata K, Nagata J, Satoh J, Morimatsu Y. Septo-optic dysplasia with cerebellar hypoplasia in Cornelia de Lange syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996;92:625-630.
5. Sasaki T, Kaga K, Ohira Y, Ogawa Y, Fukushima Y. Temporal bone and brain stem histopathologic findings in Cornelia de Lange syndromes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;36: 195-204.
6. Blaas HG, Eriksson AG, Salvesen KA, Isaksen CV, Christensen B, Mollerlokken G, Eik-Nes SH. Brains and faces in holoprosencephaly: pre- and postnatal description of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:24-38.
7. Kawame H, Kurosawa K, Akatsuka A, Ochiai Y. [Clinical spectrum and management of holoprosencephaly]. *No To Hattatsu* 2000;32:301-306.
8. Silaharoglu AN, Tümer Z, Kristensen T, Sottrup-Jensen L, Tommerup N. Assignment of human gene for pregnancy-associated plasma protein A (PAPPA) to 9q13.1 by fluorescence in situ hybridisation to mitotic and meiotic chromosomes. *Cytogenet Cell Genet* 1993; 62: 214-216.
9. Kline AD, Stanley C, Belewich J, Borodosky K, Barr M, Jackson LG. Developmental data on individuals with Brachman de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1053-1084.

10. Barkovich AJ. Congenital malformations of the brain and skull. In: Barkovich AJ (ed) *Pediatric neuroimaging*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000. pp 254-265.
11. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Neuropathologic research strategies in holoprosencephaly. *J Child Neurol* 2001;16:918-931.
12. Simon EM, Hevner RF, Pinter JD, et al. The middle interhemispheric variant of holoprosencephaly. *Am J Neuroradiol* 2002;23:151-156.
13. Coll Masfarre S, Majos Torro C, Aguilera Grijalvo C, Pons Irazazabal LC. Middle interhemispheric fusion. *Eur Radiol* 1998;8:631-633.
14. Ming PM, Goodner DM, Park TS. Cytogenetic variants in holoprosencephaly. Report of a case and review of the literature. *Am J Dis Child* 1976;130:864-867.
15. Karabay-Bayazit A, Herguner O, Altunbasak S, Noyan A, Yukel B, Anarat A. Hypodipsia-hypernatremia syndrome associated with holoprosencephaly in a child: a case report. *Turk J Pediatr* 2002;44:263-266.
16. Cuisset JM, Cuvellier JC, Vallee L, Ryckewaert P, Soto-Ares G, Nuyts JP. Holoprosencephaly with neurogenic hypernatremia. *Arch Pediatr* 1999;6:43-45.