

Cornelia De Lange Sendromu: Olgu Sunumu

Orkun Çetin¹, Seyfettin Uludağ¹, Begüm Aydoğan¹, Cihat Şen¹, İpek Çetin², Sezin Uludağ³

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

³*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Stajyer Doktor, İstanbul, Türkiye*

Özet

Amaç: Cornelia de Lange (CDL) sendromu, mikrosefali, sinofriz (orta hatta birleşen kaşlar, uzun kirpikler, antevort burun delikleri, uzun filtrum, ince dudaklar gibi karakteristik yüz görünümü bulgularının bulunduğu, gelişme geriliği, mental retardasyon, hirsutizm ve çoklu kongenital anomalilerin eşlik ettiği nadir görülen bir genetik sendromdur. Olgumuzda, CDL sendromu literatür bilgileri ışığında tartışıldı.

Olgu: 31 yaşında, G2 P1, 30 haftalık gebe erken intrauterin gelişme kısıtlılığı saptanması üzerine kliniğimize refere edildi. Kliniğimizde yapılan 30. hafta detaylı fetal ultrasonografisinde, fetal biyometrik ölçümlere göre erken simetrik intrauterin gelişme geriliği tespit edildi. Burun kemiği 4 mm olarak normalden kısa (hipoplastik) ölçüldü. Dismorfik yüz görünümü mevcuttu. Mikrognati ve üst ekstremitede fleksiyon deformitesi belirgindi. Detaylı yapılan fetal ultrasonografik muayene ile fetusta genetik bir anomali olabileceğinden şüphelenildi.

Sonuç: CDL sendromu, dismorfik yüz görünümü, üst ekstremitede defektleri ve erken başlangıçlı simetrik IUGK tespit edilen her vaka da ayırıcı tanıda yer almalıdır. Yapılacak detaylı ultrason muayenesi ile diğer anomaliler kolaylıkla saptanabilir. Hastalığın prenatal genetik tanısının mümkün olması ve tekrarlama riskinin bulunması nedeniyle aileye genetik danışma verilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Cornelia de Lange sendromu, erken başlangıçlı intrauterin gelişme geriliği, dismorfik yüz görünümü.

Cornelia de Lange syndrome: a case report

Objective: Cornelia de Lange syndrome (CDL) is a congenital disease characterized by severe mental retardation, pre and postnatal symmetric growth delay, limb defects, visceral defects and a typical dysmorphic face with hirsutism. In our case, a patient with CDL syndrome is presented in the highlights of previous literature.

Case: A 31 year old patient, gravida 2, para 1, was referred at 30 weeks of gestation to the perinatology department for assesment of early intrauterine growth retardation (IUGR). The early onset symmetrical IUGR was diagnosed on the basis of the fetal biometric parameters. Mild flexion deformity was also identified. Micrognathia and a 4 mm in size hypoplastic nasal bone were identified with a dysmorphic face pattern.

Conclusion: A suspected CDL syndrome must be on mind in cases of early onset symmetrical IUGR with the coexistence of extremity anomalies and dysmorphic facial apperance. Postnatal diagnosis of this syndrome is therefore based on the characteristic clinical phenotype. Similarly, antenatal detection depends on ultrasonographic identification of typical phenotypic features seen in infants with CDL syndrome. Because of the prenatal genetic diagnosis possibility and the recurrence risk for the next pregnancy the prenatal counselling must be given for the suspected cases of CDL syndrome patients.

Keywords: Cornelia de Lange syndrome, early onset entrauterine growth retardation, dismorphic face.

Giriş

Cornelia de Lange (CDL) sendromu, mikrosefali, sinofriz (orta hatta birleşen kaşlar), uzun kirpikler, antevort burun delikleri, uzun filtrum,

ince dudaklar gibi karakteristik yüz görünümü bulgularının bulunduğu, gelişme geriliği, mental retardasyon, hirsutizm ve çoklu kongenital anomalilerin eşlik ettiği nadir görülen bir gene-

rik sendromdur.¹ Brachmann 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 değişmektedir.¹ Bir sonraki gebelikte tekrarlama riski %2- 5'tir.² Etiyolojisinin multifaktoriyel olduğu düşünülen sendrom, genellikle sporadik görülmekte olup, genetik geçişi düşük penetrasyonlu otozomal dominant veya resesif olabilmektedir.³ CDL sendromunun prenatal tanısında ise belirgin yüz anomalileri ile fetal gelişme kısıtlılığı, hipertrikosis, visseral anomaliler, üst ekstremitte defektleri ve ciddi nörolojik hasar yer alır.⁴ Geniş ölçekli bir popülasyonda yapılan epidemiyolojik çalışmada; CDL sendromu sıklığı canlı doğum başına 1/81000 olarak belirlenmiştir.⁵ Sunumumuzda prenatal şüphelenilen ve postnatal kesin tanısı konulan Cornelia de Lange sendromu olgusunu literatür bilgileri ışığında tartıştık.

Olgu

31 yaşında, G 2 P 1, 30 haftalık gebe erken intrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGK) saptanması üzerine kliniğimize refere edildi. Hastanın birinci gebeliğinde, 40 hafta, 3500 gr kız bebek sezaryen ile doğurtulmuştu. Akriba evliliği sözkonusu değildi. Hastanın ve eşinin özgeçmişinde bilinen hastalıkları yoktu. Birinci trimester tarama testinde ense kalınlığı 2 milimetre olarak ölçülmüştü. Ancak biyokimyasal belirteç sonuçlarına ulaşamadı. Hastanın 16. gebelik haftasındaki biyokimyasal belirteçleri; AFP 19.6 IU/ml (0.81 MoM), HCG 23634 mIU/ml (1.12 MoM), unkonjuge östriol 0.756 ng/ml (0.46 MoM) olarak saptandı. Trizomi 21 için hesaplanan biyokimyasal risk 1/278, trizomi 18 için hesaplanan risk 1/1124, nöral tüp defekti için ise risk 1/10000'in altında olarak hesaplandı. Hastaya dış merkezde verilen genetik bilgilendirme sonucunda, prenatal tanı yapılmadan gebeliğin devamına karar verdiği öğrenildi.

Kliniğimizde yapılan 30. gebelik haftası detaylı fetal muayenesinde fetal abdomen çevresi - 2 standart sapma (SD)'nin altında ve tahmini doğum ağırlığı - 2 SD'nin altında olarak ölçüldü. Fetal biyometrik ölçümlere göre erken simetrik intrauterin gelişme kısıtlılığı tespit edildi. Üst ekstremitte ölçümlerinde humerus boyu -3 SD'nin altında, radius ve ulna boyları da -4 SD'nin altında olarak tespit edildi. Hafif fleksiyon deformitesi mevcuttu. El karpal ve metakarpal kemiklerinde anormallige rastlanılmadı. Hafif mikrosefali, mikrognati belirlendi. Burun kökünün basık, burun kemiğinin normalden kısa (4 milimetre) ve hipoplastik olduğu gözlemlendi. Dismorfik yüz görünümü mevcuttu. Kranial yapılar ve medulla spinaliste patoloji saptanmadı. Diyafragma hernisi tespit edilmedi. Piyelektazi saptanmadı. Çift umbilikal arter gözlemlendi. Alt ekstremitelerde belirgin patoloji saptanmadı. Fetal kalbin incelenmesinde; dört odacık görüntüsü ve büyük damar çıkışları gözlemlendi. Belirgin atriyal veya ventriküler septal defekt tespit edilmedi. Doppler incelemesinde sağ uterin arter pulsatilite indeksi (PI) 0.51, rezistans indeksi (RI) 0.39 idi ve çentik saptanmadı. Sol uterin arterde PI: 0.57, RI: 0.41 olup, çentik saptanmadı. Duktus venozusta a dalgası pozitif saptandı. Amniotik sıvı hacmi normaldi.

Simetrik İUGK, belirgin üst ekstremitte kısıtlılığı, 5. falanksın hipoplazisi, mikrognati ve hipoplastik burun kemiği bulguları gözlenen hastaya; gerekli genetik danışmanlık verildi. Prenatal tanı yapılması önerildi. Hasta prenatal tanı amaçlı invaziv test (amniyosentez, kordosentez gibi) yaptırmak istemediğini ve gebeliğin devamına karar verdiğini bildirdi. Bunun üzerine gebeliğin takibine Perinatoloji Anabilim Dalı'nda devam edildi.

Hastanın 34. gebelik haftasındaki ayrıntılı muayenesinde tahmini doğum ağırlığı 1835 gr (-2 SD'nin altında), simetrik IUGR'ın devam ettiği saptandı. Umbilikal arter PI: 1.55, RI: 0.82 idi.

Hastadan 38. gebelik haftasında 2520 gr kız bebek sezaryen ile doğurtuldu. Baş çevresi 30

cm (-2 SD'nin altında) olarak ölçüldü. 1. dk APGAR skoru 3, 5.dk APGAR skoru 7 idi. Yenidoğan muayenesinde yüz kaba, burun kökü basık, uzun filtrum, antevort burun delikleri, mikrog-nati, mikrosefali (Resim 1), üst ekstremitelerde kısalık ve fleksiyon deformitesi, elde simian çizgisi, sırtta ve uylukta belirgin hipertrikosis (Resim 2) ve düşük doğum ağırlığı mevcuttu. Bebeğin çocuk hastalıkları ve genetik bölümünde yapılan ikinci muayenesinde literatür bilgileri ışığında postnatal tanı Cornelia De Lange sendromu olarak konuldu.



Resim 1. CDL sendromu (dismorfik yüz görünümü).



Resim 2. CDL sendromu (hipertrikozis).

Tartışma

Cornelia De Lange sendromu, nadir görülmesine karşın klinik olarak iyi tanımlanmış bir sendrom olup, büyüme ve gelişme kısıtlılığı, mikrosefali, sinofriz, uzun kıvrık kirpikler, konkavitesi aşağı bakan ince dudaklar, uzun filtrum ile karakterize dismorfik yüz görünümü vakaların tümünde görülmektedir.^{1,4,6} Etiyolojinin tam olarak bilinmediği sendromda aile öyküsü ve akraba evliliği tanımlanan vakalarda 3 q 26. 3 kromozom defekti gösterilmiştir.^{2,7} Sporadik ve ailesel vakalarda 5. kromozom üzerindeki cohesin regülatörü olan NIPBL (Nipped- B- like) geninde mutasyonlar tanımlanmıştır.^{7,8} Ayrıca cohesin kompleksinin yapısal komponenti olan genlerden X kromozomu üzerindeki SMC 1A geninde, 10. kromozom üzerinde bulunan SMC 3 geninde ise mutasyonlar saptanmıştır. Son iki gen defekti daha hafif formlar ile ilişkilidir.^{9,10} Olgumuzda akraba evliliği ve aile hikayesi saptanmadı. Hasta ve eşinden yapılan kromozom analizi normal bulundu ancak mutasyon analizi yapılamadı.

Literatürde, pre ve postnatal olmak üzere CDL sendromu tanısı konulan 15 çalışma incelendi.¹¹⁻²⁴ Bu çalışmalardan çıkan verilere göre, hastaların %95'inde IUGK, %81'inde iskelet anomalisi, %50'sinde yüzde dismorfizm, %50'sinde fetal diyafragma hernisi saptandı. İki vaka da polihidramnios, dört vakada ise ense kalınlığı artışı tespit edildi. Prenatal tanı ancak altı vaka da konulabildi¹⁶⁻¹⁹ (Tablo 1).

Prenatal tanıda erken simetrik IUGK en belirgin ultrasonografik bulgu olarak karşımıza çıkmakta ve 20- 25. gebelik haftalarında belirgin hale gelmektedir. Olgumuzda da erken simetrik IUGK en belirgin patolojik bulgu olarak saptandı. Hastanın kliniğimize refere edilme sebebi de erken başlangıçlı IUGK idi. İUGK etyolojisinde; İUGK tipine göre değişen birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlar arasında intrauterin enfeksiyonlar, genetik faktörler, maternal hastalıklar, malnütrisyon, ilaçlar, radyasyon, çoğul gebelikler ve uteroplental faktörler sayılabilir. Olgu-

muzda; simetrik IUGK'nın genetik faktöre bağlı geliştiği ön planda düşünülmüştür.

İskelet anomalileri çok çeşitli olmakla birlikte, en önemli bulgular üst ekstremitelerde belirgin olan defektlerdir.^{25,26} Klasik ekstremitte anomalileri ise mikromeli, oligodaktili ve terminal transversal hemimelidir. Olgumuzda da humerus ve radius uzunlukları -3 SD'nin altında olarak ölçüldü. Aynı zamanda üst ekstremitelerde hafif fleksiyon deformitesi mevcuttu. Literatürde 5. falanksın ve 1. metakarpal kemiğin hipoplazisine %90 olguda rastlanmıştır.²⁵ Olgumuzda 5. falanksın hipoplazisi dışında metakarpal kemiklerde patoloji saptanmadı.

Yüz anomalilerinden; uzun kirpikler, antevort burun delikleri, uzun filtrum, mikrognati, düşük kulak (dismorfik yüz görünümü) prenatal izlenebilen bulgulardır.¹⁵⁻¹⁹ Olgumuzda da yüz anomalilerinden mikrognati ve hipoplastik burun kemiği prenatal olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

Hipertrikosis varlığı da tanıya yardımcı bulgulardan bir tanesidir. Uzun kirpikler ve hipertrikosisin birlikte görülmesi CDL sendromu için tipiktir¹⁹ (Resim 2).

Bazı vakalarda bilateral diyafragma hernisi, tek umbilikal arter ve unilateral piyelektazi görülmektedir.^{12-15,23} Olgumuzda bu patolojik bulgulara rastlanmadı.

Konjenital kardiyak anomaliler de daha az sıklıkla sendroma eşlik edebilmektedir. Bu anomaliler ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD), aort veya pulmoner stenoz, Fallot tetralojisi, tek ventrikül, atrioventriküler septal defekt ve aortopulmoner penceredir.^{11,13,17} Olgumuzda prenatal tanı konulabilen kardiyak anomaliye rastlanmadı.

Daha az sıklıkla bazı olgularda nukal kistik higroma ve artmış ense kalınlığı ölçümüne rastlanmıştır.^{11,22,24} Olgumuzun 1. trimester taramasında bakılan ense kalınlığı ölçümünün 2 mm olduğu öğrenildi.

Tanıya yardımcı bir diğer bulgu ise 15. gebelik haftasında bakılan alfa fetoprotein (AFP) değerinin 0.4 MoM'un altında saptanmasıdır.¹¹ Olgumuzda 16. gebelik haftasında bakılan AFP değeri 0.81 MoM olarak saptandı.

CDL sendromunun prenatal tansında yol gösterici bulgular; birinci trimesterde artmış ense kalınlığı, erken başlangıçlı simetrik IUGK, özellikle üst ekstremitelerde belirgin defektler ve dismorfik yüz görünümüdür.^{20,23,24,27} Prenatal ultrasonografi bulgularının nonspesifik olması nedeniyle tanı birçok olguda, bizim olgumuzda olduğu gibi, doğum sonrası konulabilmektedir. CDL sendromunun prenatal ayırıcı tanısında Apert sendromu, trizomi 18, Fanconi anemisi, Holt-Oram sendromu, Multiple pterygium sen-

Tablo 1. Prenatal tanı alan CDL sendromu olguları.

	Goolsby ve ark. ¹⁶	Manouvrier ve ark. ¹⁷	Ackerman ve Gilbert-Barness ¹⁸	Ranzini ve ark. ¹⁹	Boog ve ark. ²⁰	Urban ve Hartung ²¹	Olgumuz
Gestasyonel hafta	18	33	20	34	20	22	Tanı postnatal konuldu
IUGK	+	+	+	+	+	-	+
Mikrosefali	-	-	+	+	+	-	+
Ekstremitte defektleri	+	+	mikromeli	+	+	+	+
Konjenital kalp hastalıkları	-	-	-	-	-	-	-
Diyafragma hernisi	+	-	+	-	-	-	-
Anormal yüz	+	+	+	+	+	+	+
Diğer anomaliler				Tek umbilikal arter, Dandy-Walker variantı, unilateral renal piyelektazi, polihidramnios		Yarı damak serebellar vermis hipoplazisi	5. falanksın hipoplazisi

dromu, Roberts sendromu, Smith- Lemli- Opitz sendromu, trombositopeni-radius yokluğu sendromu (TAR) akla getirilmelidir.

Sonuç

CDL sendromu, dismorfik yüz görünümü, üst ekstremitte defektleri ve erken başlangıçlı simetrik IUGK tespit edilen her vakada ayırıcı tanıda yer almalıdır. Yapılacak detaylı ultrason muayenesi ile diğer anomaliler kolaylıkla saptanabilir. Hastalığın prenatal genetik tanısının mümkün olması ve tekrarlama riskinin bulunması nedeniyle aileye genetik danışmanlık verilmelidir.

Kaynaklar

1. Pankau R, Johanson W, Meinecke P. Brachmann de Lange syndrome in 16 of our patients. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990; 138: 72-6.
2. Beck B, Mikkelsen M. Chromosomes in Cornelia de Lange syndrome. *Hum Genet* 1981; 32: 137-43.
3. Kline AD, Barr M, Jackson LG. Growth manifestations in Brachmann de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1042-9.
4. Jones KL. Brachmann de Lange syndrome. In: Jones KL (Ed). *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1997; pp. 88-91.
5. Barisic I, Tokic V, Loane M, et al. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J Med Genet* 2008; 146A: 51-9.
6. Gupta D, Goyal S. Cornelia de Lange syndrome. *Indian Soc Pedod Prev Dent* 2005; 23: 38-41.
7. Gillis LA, Mc Callum J, Kaur M, Descipio C, Yaeger D, Mariani A, et al. NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 610-23.
8. Borck G, Redon R, Sanlaville D, Rio M, Prieur M, Lyonnet S, et al. NIPBL mutations and genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: 128.
9. Musio A, Selicorni A, Foracelli ML, Gervasini C, Milani D, Russo S, et al. X linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat Genet* 2006; 38: 528-30.
10. Deardoff MA, Kaur M, Yaeger D, Ranpuria A, Koroleu S, Pie J, et al. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of Cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 485-94.
11. Bruner JP, Hsia YE. Prenatal findings in the Brachmann-de Lange syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 966-8.
12. Cunniff C, Curry CJ, Carey JC, Graham JM, Williams CA, Stengel-Rutkowski S, Luttgen S, Meinecke P. Congenital diaphragmatic hernia in the Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1006-13.
13. Drolshagen LF, Durmon G, Berumen M, Burks DD. Prenatal ultrasonographic appearance of 'Cornelia de Lange' syndrome. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 470-4.
14. Jelsema RD, Isada NB, Kazzi NJ, Sargent K, Harrison MR, Johnson MP, Evans MI. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia not amenable to prenatal or neonatal repair: Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1022-3.
15. Pankau R, Janig U. Diaphragmatic defect in Brachmann-de Lange syndrome: a further observation. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1024-5.
16. Goolsby LM, McNamara MF, Anderson CF, Quinn DL, Reed KL. Case of the day: Brachmann-de Lange syndrome. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 325-6.
17. Manouvrier S, Espinasse M, Vaast P, Boute O, Farre I, Dupont F, Puech F, Gosselin B, Farriaux JP. Brachmann-de Lange syndrome: pre- and postnatal findings. *Am J Med Genet* 1996; 62: 268-273.
18. Ackerman J, Gilbert-Barness E. Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 68: 367-8.
19. Ranzini AC, Day-Salvatore D, Farren-Chavez D, McLean DA, Greco R. Prenatal diagnosis of de Lange syndrome. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 755-758.
20. Boog G, Sagot F, Winer N, David A, Nomballais MF. Brachmann-de Lange syndrome: a cause of early symmetric fetal growth delay. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85: 173-7.
21. Urban M, Hartung J. Ultrasonographic and clinical appearance of a 22-week-old fetus with Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 102: 73-5.
22. Sekimoto H, Osada H, Kimura H, Arai K, Sekiya S. Prenatal findings in Brachmann-de Lange syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 263: 182-4.
23. Marino T, Wheeler PG, Simpson LL, Craigo SD, Bianchi DW. Fetal diaphragmatic hernia and upper limb anomalies suggest Brachmann-de Lange syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22: 144-7.
24. Huang WH, Porto M. Abnormal first-trimester fetal nuchal translucency and Cornelia de Lange syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 956-8.
25. Braddock SR, Lachman RS, Stoppenhagen CC, et al. Radiological features in Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1006-13.
26. Kurlander GJ, DeMyer W. Roentgenology of the Brachmann-de Lange syndrome. *Radiology* 1967; 88: 101-10.