

# Hipernatremik Dehidratasyon Atakları ile Gelen Cornelia De Lange Sendromu

Murat Hızarcıoğlu, Pamir Gülez, Deniz Tırak

*Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir*

## ÖZET

### *Hipernatremik dehidratasyon atakları ile gelen cornelia de lange sendromu*

Cornelia de Lange sendromu (CDL), mikrosefali, sinofrizi, uzun filtrum gibi karakteristik yüz görünümü bulgularının bulunduğu, intrauterin büyüme, mental ve motor gelişme geriliğiyle seyreden genetik bir sendromdur. Beyin orta hat anomalileri bu sendroma sıklıkla eşlik etmektedir. Ancak holoprozensefali ile beraberliği sık değildir. CDL sendromlu olgularda intrakranial anomaliler hipernatremik dehidratasyon ve santral diabetes insipitusa neden olmaktadır.

Bu yazıda hipernatremik dehidratasyon atakları ile gelen ve holoprozensefali saptanan bir CDL sendromu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Cornelia de Lange sendromu dehidratasyon hipernatremi, semilobar holoprozensefali

## ABSTRACT

### *Cornelia de Lange syndrome presenting with hypernatremic dehydration attacks*

Cornelia de Lange syndrome (CDL), is a genetic syndrome characterized by microcephaly, synophrys, long philtrum, intrauterine growth retardation, mental and developmental retardation. Although malformations of the midline brain are common in CDL, holoprosencephaly is not usual. hypernatremic dehydration, central diabetes insipidus can be occur with cenral malformations. In this article we discussed hypernatremic dehydration and central diabetes mellitus complications in a case with CDL associated with haloprosencephaly.

**Key words:** Cornelia de Lange syndrome, dehydration hypernatremia, semilobar holoprosencephaly

**Bakırköy Tıp Dergisi 2013;9:186-189**

## GİRİŞ

Cornelia de Lange sendromu (CDL), öyküsünde prematürite, intrauterin gelişme ve mental-motor gerilikleri saptanan, klinik olarak ta mikrosefali, sinofrizi, uzun filtrum gibi belirgin fenotipik bulguların sıkça görüldüğü bir sendromdur. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bu sendrom ilk olarak 1933 yılında Brachman tarafından Brachman de Lange sendromu olarak tanımlanmıştır (1,2).

CDL sendromlu hastalarda santral sinir sisteminde (SSS) orta hat defektleri başta olmak üzere çeşitli serebral disgeneziler görülebilir. Prosensefalonun bilateral olarak serebral hemisferleri oluşturmak üzere bölünmesindeki yetersizlikten kaynaklanan holoprozensefali nadir olarak görülen bir durumdur (3-6).

Holoprozensefali varlığında CDL sendromlu olgularda sıklıkla komplikasyon olarak panhipopitüarizm, diabetes insipitus (Di) ve nörojenik hipernatremi gelişebilir. Hastalar hekime tekrarlayan hipernatremik dehidratasyon tablosuyla baş vurabilirler (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. Bu olgularda hipernatremik dehidratasyona bağlı olarak vasküler komplikasyonlar (serebral emboli, renal ven trombozu, vs.) sık raslanılan bir durumdur. Hastalığın nörolojik prognozu oldukça kötüdür. Bundan dolayı hipernatremik dehidratasyon tedavisi deneyimli bir ekip tarafından yönetilmelidir. Bu yazıda tekrarlayan hipernatremik dehidratasyon atakları ile başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda CDL sendromu tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Doğduğundan beri beslenememe ve kilo alamama yakınması olan 8 aylık kız olgu gelişme geriliği şikayetiy-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Murat Hızarcıoğlu  
Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir

Telefon / Phone: +90-532-356-7690

Elektronik posta adresi / E-mail address: murathizarcioglu@mynet.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 2 Aralık 2010 / December 2, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance: 16 Mayıs 2011 / May 16, 2011

le hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde; annenin gebeliğinde alkol, sigara, ilaç kullanımı, ateşli ve döküntülü bir hastalık geçirme öyküsünün olmadığını, çocuğun miadında, hastanede sezeryan ile 3150 g ve 51 cm doğduğunu ve yenidoğan döneminde fizyolojik sarılık geçirdiğini, beslenmeye 4 ay yalnızca anne sütü, daha sonra formül mama ile devam edildiğini ve ek gıdalara 7. aydan sonra başladığını ve de 9 aylıkken akut gastroenterit nedeniyle 1 hafta kadar hastanede yattığını ailenin verdiği bilgilerden öğrendik.

Soy geçmişinde; anne ve baba arasında ikinci dereceden akrabalık olduğunu, annenin G5P5A0 olduğunu, ailenin ilk bebeklerinin 3 aylıkken gelişme geriliği ve yarık damak-dudak tanılarıyla kaybedildiğini yine ailesinden öğrendik.

Olgunun yattığındaki fizik bakışında genel durumu kötü, bilinci açıktı. Vücut ağırlığı 5150 g (<3p), boyu 63 cm (<3p), baş çevresi 37.5 cm (<3p) idi. Vücut ısısı 36.5°C, kalp tepesi 170 /dk, solunum sayısı 32 /dk, kan basıncı 110/70 mmHg bulundu. Cilt turgor-tonusu ve cilt altı yağ dokusu belirgin olarak azalmış olan olgunun göz küreleri çöküktü. Mikrosefali olan hastamızda uzun filtrum ve sinofirizi varlığı dikkati çekiyordu. Hastamızın solunum sesleri doğal, kalp ritmi olağan, ek ses ve üfürümü yoktu. Batın muayenesinde organomegali, defans, rebound saptanmadı. Nörolojik muayenesinde; Glasgow koma skoru



**Resim 1:** Olgunun yüz görünümü



**Resim 2:** Olgunun kranial BT görüntüsü

E4M6V5, kas gücü normal, kas tonusu azalmış, duyu muayenesi olağan, derin tendon refleksleri normal ve patolojik refleksi yoktu (Resim 1).

Laboratuvar incelemelerinde; Hb: 12.8 g/dl, KK: 4.160.000/mm<sup>3</sup>, trombosit: 212000/mm<sup>3</sup>, BK: 28100/mm<sup>3</sup>, MCV 95 fl, MCH 30.8 pg, MCHC 34 g/dl, RDW %18 idi. Lökosit formülünde nötrofil %24, lenfosit %68, monosit % 8 idi. CRP negatifti. Serum biyokimyasında Na: 187.2 mEq/L, K: 4.9 mEq/L, Ca: 9.6 mEq/L, Cl: 140 mEq/L, kan üre azotu 52 mg/dl, kreatinin 3 mg/dl, AST 27 İÜ/L, ALT 21 İÜ/L bulundu. Kan gazında pH 7.28, pCO<sub>2</sub> 35.7 mmHg, pO<sub>2</sub> 83.5 mmHg, BEecf: -10.2 mEq/L, BEact: 38.7 mEq/L, HCO<sub>3</sub> 17.1 mEq/L idi. Anyon açığı artmıştı (35 mEq/kg). Amonyak düzeyi normaldi. Tam idrar bakışında idrar dansitesi 1005, pH 5, mikroskobisinde özellik yoktu. İdrar Na: 113 mEq/L, K: 53.7 mEq/L, Ca 11 mEq/L, kreatin 80.5 mg/dl idi. FeNa %2.2 olarak hesaplandı. Hastadan istenilen göz bakışı, batın ultrasonografisi ve ekokardiyografisi normal bulundu.

Hipernatremik dehidratasyon ve yüksek anyon gaplı metabolik asidozu olan hastaya 2 kez 20 cc/kg şok mayi (%0.9 SF) takıldı ve beklenen diürez gözlemlendi. Olguda serbest sıvı açığı da hesaplanarak hipernatreminin 72 saatte düzeltilmesi planlandı. Bu amaçla 100cc/kg/gün idame ve 450cc/3 gün defisit mayi hesaplanarak Na 4 mEq/kg/gün ve K 2 mEq/kg/gün günlük gereksinim için sıvısına ilave edildi. Ayrıca kayıp Na ve K miktarları da bu miktarlara eklenerek 1/3'lük mayi ile hidrasyon sağlanmaya çalışıldı. (50mEq/l Na, 20mEq/L K içeren 665cc/24 saat) Günlük iyon sonuçları takip edilen ve en fazla 10 mEq/gün Na düşüşüne izin verilen olgunun yatışının 3. gününde jeneralize tonik-klonik konvülsiyonu oldu. Bu nöbetin öncelikle serum sodyumunda olası bir hızlı düşüşe bağlı olabi-

leceği düşünülürdü. Serum elektrolitleri için kan örneği alınarak %3 NaCl puşe edildi. Ancak serum Na: 160 mEq/L olarak belirlenince nöbet nedeni olarak santral bir neden düşünülerek ve fenitoin 10 mg/kg uygulandı ve nöbete hakim olundu. Fenitoin 5mg/kg/gün dozunda idame tedavisine geçildi.

İzlemde ateş yüksekliği saptanan olgunun çekilen akciğer grafisinde aspirasyon lehine bulgunun olması ve enfeksiyon kriterlerinin pozitifleşmesi üzerine antibiyoterapi başlandı (ampisilin 150 mg/kg ve sefotaksim 75 mg/kg). İdrar kültüründe Candida albicans üremesi üzerine tedaviye flukanazol ilave edildi. Ayrıca antiepileptik tedavisine de fenobarbital eklenerek 3 gün sonra fenitoin azaltılarak kesildi. Antikonvülf tedaviye sadece fenobarbital olarak devam edildi. İzlemde böbrek fonksiyon testleri düzelen olgunun serum Na:155 mEq/L'nin altına düşürülemedi.

Mikrosefali ve dirençli hipernatreminin ayırıcı tanısına yönelik yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) holoprozensefali saptandı (Resim 2). Büyüme geriliği, mikrosefali, sinofrizi, uzun filtrum gibi karakteristik yüz görünümü ve mental-motor gelişme geriliği bulguları da saptanan olgu Cornelia de Lange sendromu tanısı aldı.

İzlemde hastanın 1/3 ve 1/4'lük sıvılarla uygun sıvı-elektrolit tedavisine rağmen 5.gün serum Na: 172 mEq/L'ye kadar yükseldi, diürezisi 6 cc/kg/saat, idrar Na;157 mEq/L, idrar osmolaritesi 226 mOsm/kg, kan osmolaritesi 321 mOsm/kg olması dolayısıyla santral diabetes insipidus düşünülürdü. Olguya desmopressin 0.1mg/gün başlandı. Diürezinde azalma olmayan olgunun desmopressin dozu kademeli olarak artırılarak 0.6 mg/güne çıkarıldı. Diürezisi 2.7 cc/kg/saat, serum Na:137 mEq/L, idrar osmolaritesi 432 mOsm/L, serum osmolaritesi 311 mOsm/L değerlerine ulaşıldı. Antibiyotik-antimikotik tedavileri 14 güne tamamlanıp kültür negatifliği gösterilerek kesildi. Total oral beslenmeye geçişin ardından intravenöz sıvı tedavisi de sonlandırıldı. Vücut ağırlığı 6180 gram, genel durumu iyi olan olgu, aldığı desmopresin sağaltımı ile endokrin ve metabolizma hastalıkları bölümlerine bağlanarak taburcu edildi.

## TARTIŞMA

CDL sendromu etiolojisi tam olarak bilinmeyen, mikroskobik incelemelerde oligo-dendroglialarda azalma ve transvers fibrillerde miyelin defektinin görüldüğü ve bir

gebelik proteini olan PAPP'A'nin (pregnancy associated plasma protein A) total yokluğunun söz konusu olduğu bir sendromdur (8).

Genetik geçişi düşük penetrasyonlu otozomal dominant veya otozomal resesif olmakla birlikte vakaların çoğu sporadik olup, özellikle aile öyküsü ve akraba evliliği tanımlanan vakalarda 3q26.3 lokalizasyonunda defekt olduğu gösterilmiştir (1,2,9).

Olgumuzun ebevenylerin akraba olması ve ailenin ilk bebeklerini orta hat defektleri nedeni ile kaybetmelerinden dolayı bu genetik defektin olabileceği düşünülerek hastamızdan mutasyon tetkiki istendi.

Prenatal büyüme ve gelişme geriliği olan CDL sendromlu olguların en karakteristik özelliği tipik yüz görünümüdür. Mikrosefali, gür ve birleşik kaşlar (sinofrizi), uzun kıvrık kirpikler vakaların çoğunda görülür (1,2). Sunulan olguda da CDL sendromunun tipik fenotipik özellikleri gözlemlendi.

CDL sendromu ile septo-optik displazi, serebellar hipoplazi, korpus kallozum agenezisi veya hipoplazisi gibi beyin orta hat gelişimsel defektlerinin ilişkili olduğu düşünülmektedir (3-5) Olgumuzda beyin orta hat gelişimsel defektlerinden olan ve oldukça seyrek görülen holoprozensefali saptanmıştır.

Bu sendromun kesin tanısı, mikrosefali, karakteristik yüz görünümü, sık yineleyen akciğer infeksiyonları, mental-motor retardasyon ve gelişme geriliği birlikteliği ve de serebral defektler sonucu geliştiği düşünülen dehidratasyon ve iyon patolojileri ile konur.

Sunulan olguda da CDL sendromunun tipik fenotipik özelliklerinin gözlenmesi, tekrarlayan hipernatremik dehidratasyon ataklarının olması ve holoprozensefali varlığı ile tanı konulmuştur.

Holoprosensefali olgularda Dİ, hipernatremik dehidratasyon ve hipopitütarizm gelişebilir. Bu durum hipotalamo-hipofizer aksın fonksiyonel veya yapısal patolojileri ile açıklanmaktadır (10-12).

Hekime başvurular çoğunlukla kronik tekrarlayan hipernatremi, Dİ şeklindedir. Vakalarda adipsi veya hipodipsiye eşlik eden hipernatremi tablolarında ADH eksikliği gösterilmiş ve replasman tedavisi ile plazma osmolaritesinde azalma, hipernatremide düzelme şeklinde yanıt alınmıştır (13-16). Literatürde bir olguda da hiponatremi bildirilmiştir (10). Sonuç olarak, CDL sendromlu olgularda holoprozensefali varlığında, diyabet insipid, hipernatremik dehidratasyon ve renal ven trombozu gibi mortalitesi yüksek olabilen komplikasyonlar gelişebilir.

CDL sendromlu hastaları, başta solunum yolu enfeksiyonları, malnütrisyon, gastroözefagiyal reflü, gelişme geriliği olmak üzere çeşitli sorunlar beklemektedir. Bu hastalarda mortaliteyi arttırabilecek beslenme güçlüğü, sıvı alımında ve susama reflekslerindeki bozukluklar ve

serum sodyum anormallikleri gibi patolojiler açısından yakın izlemde tutulması gerekir. Ayrıca CDL Sendromunun prenatal tanısının mümkün olması ve tekrarlama riskinin bulunması nedeniyle ailelere genetik danışma da verilmesi unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Pankau R, Johannson 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 Neuropathologica* 1996; 92: 625-630.
5. Sasaki T, Kaga K, Ohira Y, Ogawa Y, Fukushima Y. Temporal bone and brain stem histopathological findings in Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 36: 195-204.
6. Blaas HG, Eriksson AG, Salvesen KA, et al. 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, OchiaiY. Clinical spectrum and management of holoprosencephaly. *No To Hattatsu* 2000; 32: 301-306.
8. Silahtaroglu 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. LippincottWilliams & Wilkins, Philadelphia 2000: p. 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, Aquilera 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 DisChild* 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, Cuvelier JC, Vallee L, Rycckewaert P, Soto-Ares G, Nuyts JP. Holoprosencephaly with neurogenic hypernatremia. *Arch Pediatr* 1999; 6: 43-45.