

Lujan-Fryns sendromlu bir olgu sunumu

A case of Lujan-Fryns syndrome

Nihal Olgaç Dünder, Bumin Nuri Dünder*, Ayça Esra Akkaya

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

Özet

Lujan-Fryns sendromu (marfanoid habitus sendromlu X-geçişli zeka geriliği) özellikle erkek cinsiyeti etkileyen sendromlu zeka geriliğinin X-geçişli formudur. Sıklığı bilinmemektedir. Hafif-orta zeka geriliği, belirgin yüz dismorfizmi, marfanoid görünüm, uzun silindirik şekilli ekstremiteler ve davranış sorunları sendromun özellikleridir. Tanı klinik bulgularla konur. Burada polikliniğimize uzun boy yakınması ile başvuran (boy SSS: 3,45) ve fizik muayenesinde; geri zekalı görünüm, göz teması zayıflığı, uzun yüz, küçük çene, molar hipoplazi, yüksek ve dar damak yapısı, hipernasal konuşma, pektus karinatum, pes planus, uzun ekstremiteler ve parmaklar gibi bulguların saptanması ile Lujan-Fryns sendromu tanısı konan 14 yaş 2 aylık erkek hasta sunulmuştur. (*Türk Ped Arş 2010; 45: 291-4*)

Anahtar sözcükler: Lujan-Fryns sendromu, marfanoid görünüm, X-geçişli zeka geriliği

Summary

The Lujan-Fryns syndrome (X-linked mental retardation with marfanoid habitus syndrome) is an X-linked form of syndromal mental retardation affecting predominantly males. The prevalence is not known. The syndrome is associated with mild to moderate mental retardation, distinct facial dysmorphism, marfanoid stature, long slender extremities, and behavioural problems. The diagnosis is based on the presence of the clinical manifestations. Here, we presented a 14 years and 2 months boy old boy who applied our outpatient clinic with the complaint of high stature (height SDS:3.45) and diagnosed as Lujan-Fryns syndrome with the detection of physical findings such as mental retarded appearance, poor eye contact, long face, small chin, molar hypoplasia, high and narrow palate, hypernasal speech, pectus carinatum, pes planus and long extremities and fingers. (*Türk Arch Ped 2010; 45: 291-4*)

Key words: Lujan-Fryns syndrome, marfanoid habitus, X-linked mental retardation

Giriş

Uzun boy yakınması ile kliniklere başvuran hastalarda büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomu, Marfan sendromu, Homosistinüri sendromu, Klinefelter sendromu, Shprintzen sendromu, Frajil X sendromu yanında zeka geriliğinin tipik marfan görünümüne eşlik ettiği erkek hastalarda Lujan-Fryns sendromu da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Uzun, dar yüz, maksiller hipoplazi, küçük mandibula, belirgin alın, uzun ekstremiteler ve parmaklar ile birlikte zeka geriliği, davranış sorunları ve psikiyatrik bozukluklar varsa bu sendrom akla gelmelidir. Belirgin bir tedavisi bulunmayan bu sendromun özelliklerini taşıyan literatürde yayınlanmış 32 olgu bulunmaktadır (1). Davranış ve

psikiyatrik sorunların tanısının erken yapılması ve çocuklara özel eğitimin erken başlatılması önemlidir. Son yıllarda bu olgularda yapılmış moleküler çalışmalarda MED12 geninde yanlış anlam mutasyonu ve UPF3 geninde de yeni mutasyon saptanmıştır (2,3).

Burada, uzun boy yakınması ile başvuran ve Lujan-Fryns sendromu tanısı alan 14 yaş 2 aylık bir erkek hasta sunulmuştur.

Olgu sunumu

Ondört yaş iki aylık erkek hasta Çocuk Endokrin Polikliniğine boy uzunluğu yakınması ile başvurdu. Hastanın boy uzunluğunun bebekliğinden beri olduğu, zeka geriliği-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nihal Olgaç Dünder, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 32260 Isparta, Türkiye E-posta: nodundar@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 13.03.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.09.2009

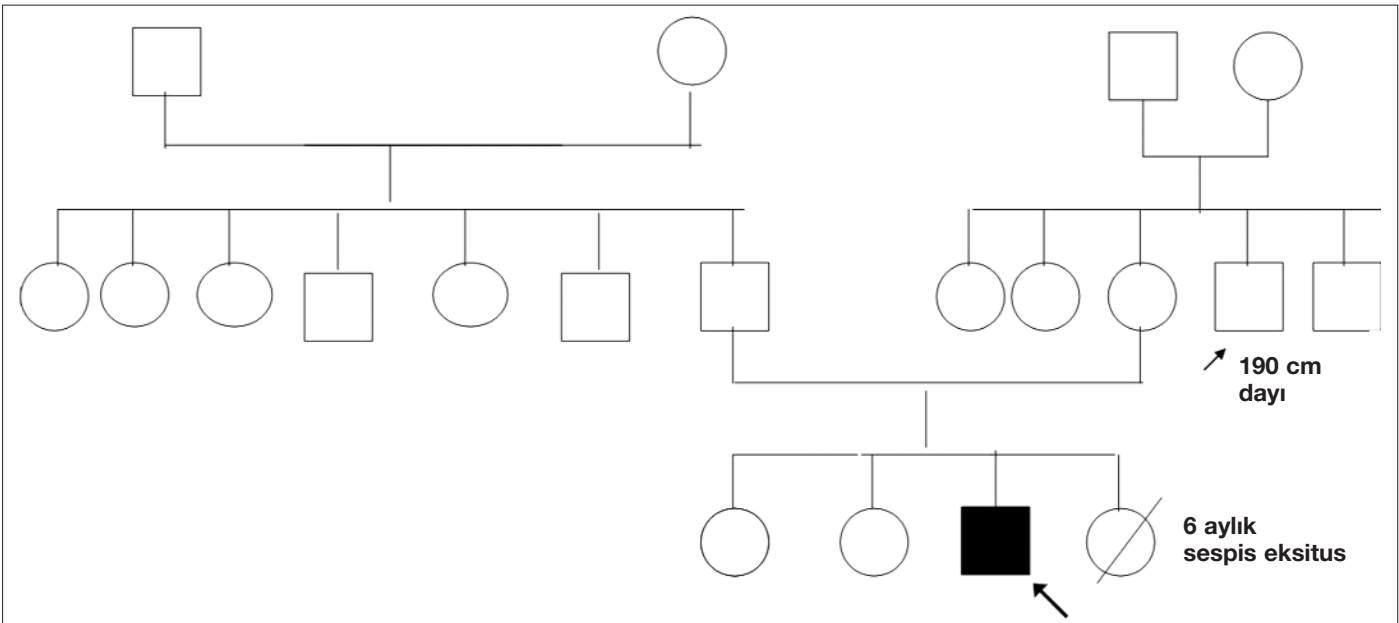
Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

nin olması nedeni ile dört yıldır özel eğitim gördüğü, sekiz yaşında nöbet geçirmesi nedeni ile valproik asit başlandı-ğı öğrenildi. Özgeçmişinden normal vajinal yol ile miadında doğduğu, doğum ağırlığının 5000 gram, doğum boyunun 52 cm olduğu, 18 aylıkken yürüdüğü, dört yaşında konuşmaya başladığı öğrenildi. Soygeçmişinden anne baba arasında akrabalık olmadığı, dayısının ise 190 cm olduğu ve ailede başka uzun boylu olmadığı belirtildi (Şekil 1'de aile ağacı gösterilmiştir). Annesinin boyu 164 cm (SSS:0,67), babasının boyu 171 cm (SSS:-0,40) olarak ölçüldü. Hastanın fizik muayenesinde boy 192 cm (SSS:3,45), vücut ağırlığı 62 kg (75-90 persantil; SSS:1,15), kulaç boyu 186,5 cm, üst/alt oranı 97/95=1,02, hedef boyu 174 cm (0,08 SSS), tahmini erişkin boyu Bayley Pinneau yöntemi ile 206,7 cm (5,27 SSS) idi. Baş çevresi 57,5 cm (+98 persantilde) olarak ölçüldü. Zeka geriliği ve utangaç görünümü olup göz teması zayıftı. Uzun yüzü, küçük çenesi, molar hipoplazisi, yüksek ve dar damak yapısı, hipernazal konuşması, pektus karinatumu ve pes planusu mevcuttu (Resim 1,2). Ekstremiteleri uzun, el ve ayak parmakları uzun ve ince (araknodaktili) idi (Resim 3). El boyu 20 cm (>97 persantil) ölçüldü. Göz muayenesinde lens dislokasyonu saptanmadı. Tanner evrelemede, pubik kıllanması evre 3 ve koltuk altı kıllanması mevcuttu. Penis boyu 10,5x3,5 cm, Prader orşidometri ile ölçümde testis volümleri sağ 20 ml, sol 20 ml idi. Laboratuvar incelemede; TSH: 3,02 µIU/mL (0,34-5,6), serbest T4: 0,74 ng/L (0,7-1,47), prolaktin: 12,28 nm/mL (2,58-18,12), total testosteron: 6,08 ng/mL (1,66-8,11), IGF-1: 104 ng/mL (143-996), IGF-BP3: 3,43 µg/mL (2,7-10), FSH: 1,7 mIU/mL (1,37-13,58), LH: 1,06 mIU/mL (1,8-8,16) saptandı. Büyüme hormonu baskılama testi, serum homosistein düzeyi, idrar-kan aminoasit kro-

motografisi, tandem mass tetkiki normal bulundu. Ekokardiyografisinde mitral kapak prolapsusu saptanırken, karın ultrasonografisinde ve kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde patolojik bulgu saptanmadı. Yapılan zeka testinde olgu 50-55 IQ değeri ile hafif düzeyde zihinsel geri olarak tanımlandı. Genetik konsültasyonu aynı ön tanı ile yapılan hastanın karyotip incelemesi 46 XY olarak belirlendi. Greenwood Genetik Merkezi'nde yapılan mediator subunit 12 - MED12 gen analizi sonucu mutasyon saptanmadı.

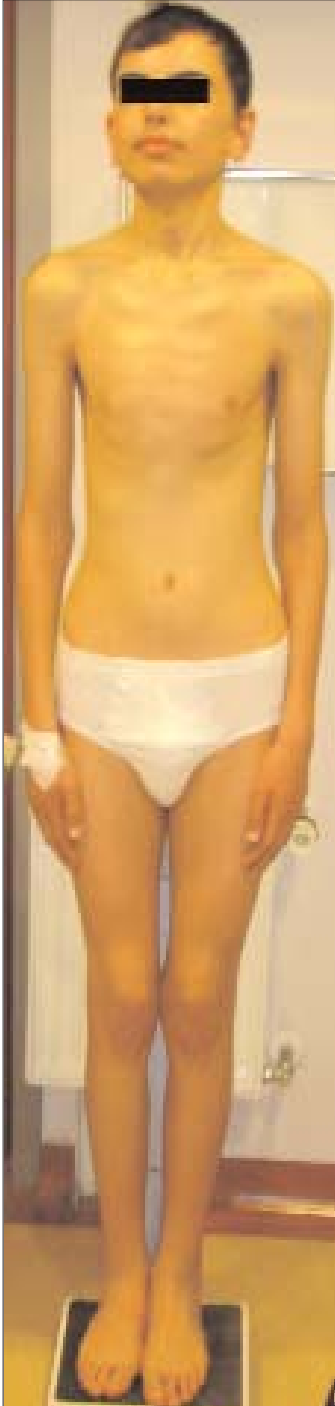
Tartışma

İlk defa 1984 yılında Lujan ve ark.'ları (4) Marfana benzeyen görünümü, uzun ince yüzlü, küçük çeneli, yüksek damaklı ve hipernazal konuşması ile, dört zeka geriliği olan olgunun bulunduğu bir aileyi tanımladı. Bu tanımlamadan sonra Fryns ve Buttiens orta derecede zeka geriliği olan ve Lujan'ın tanımladığı hastalara benzeyen iki erkek kardeşi olgu sunumu olarak literatürde yayınladılar (5). Lalatta 1991 yılında dört olguda psikotik davranışların hastalığın bir bulgusu olabileceğini yorumladı (6). Bunların ortak özelliği genetik kliniklerine Marfan ön tanısı ile gönderilen ve Marfan olmadığı anlaşılan olgular olmasıydı. Yıllar içinde yayınlanan 32 olgunun sonucunda Lujan-Fryns sendromu (Marfan'a benzeyen X'e bağlı zeka geriliği) Marfan sendromu gibi uzun boylu kliniklere başvuran hastaların ayırıcı tanısında yer alması gereken bir klinik tanı olarak literatürde yer almaya başladı. Stathopulu, Lujan-Fryns sendromu düşündüğü 16 yaşındaki erkek hastada kromozom 5p'de terminal delesyon saptasa da hastalığın hangi kromozomda yer aldığı 2003 yılında halen tam olarak bilinmemekteydi (7).



Şekil 1. Aile ağacı

Lujan-Fryns sendromu, uzun boy, kifoskolyoz, uzun silindirik ekstremiteler, araknodaktili, eklem hiperekstansibilitesi, uzun yüz, küçük çene ve hipotoni gibi Marfana benzeyen görünümü ile birlikte zeka geriliğinin görüldüğü, ailevi ve X'e bağlı olarak geçiş gösteren bir klinik tablodur (1). Literatürde aort kökü genişlemesi saptanan bir Lujan-



Resim 1. Uzun boyu, ekstremiteleri ile artmış üst/alt oranı, pektus karinatumu görülmekte.

Fryns sendromu tanımlanması ile birlikte kalp anomalilerinin de eşlik edebileceği bildirilmiştir (8). Marfan sendromu ile ayırıcı tanısı FBN1 mutasyonlarının görülmemesi ve otozomal baskın olmayıp, X'e bağlı kalıtılması, lens sublukasyonunun olmaması, zeka geriliğinin ve davranış sorunlarının görülmesi ile yapılabilir. Diğer uzun boya sebep olan Klinefelter sendromu, 47 XYY karyotipinde olup klinik görünüm hastalık için tipiktir. Homosistinüri ise plazma ve idrar aminoasitlerin biyokimyasal incelemesi ile yapılabilir (9). Bu zamana kadar bu sendromla ilgili iki ayrı moleküler çalışma yayınlanmıştır (2,3). Bunlardan birinde Schwartz ve ark.'ları (2) bu olgularda, RNA polimeraz II transkripsiyon subünitesi 12'de (mediator subunit 12 - MED12 geni) yanlış anlam mutasyonu saptamıştır. Aynı merkezde, hastamızda bakılan bu mutasyon saptanamamıştır. Fakat bu sonuç ile hastalığın dışlanamayacağı ve aynı gen üzerinde farklı bölgelerin de incelenmesi gerektiği bilinmektedir (1,2). Bir diğeri de Tarpey ve ark.'ları (3) tarafından toplam iki ailede, UPF3 geninde saptanan mutasyondur. Bu mutasyon analizi olgumuzda yapılamamıştır.

Sonuç olarak bu olguda literatür ve klinik bulguların eşliğinde Lujan-Fryns sendromu tanısı düşünülmüştür.



Resim 2. Uzun yüzü, küçük çenesi ve molar hipoplazisi görülmekte



Resim 3. El parmakları uzun ve ince görünümde (araknodaktilisi mevcut)

Kaynaklar

1. Mental retardation, X-linked, with marfanoid habitus, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim=309520>.
2. Schwartz CE, Tarpey PS, Lubs HA, et al. The original Lujan syndrome family has a novel missense mutation (p.N1007S) in the MED12 gene. *J Med Genet* 2007; 44: 472-7. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
3. Tarpey PS, Raymond FL, Nguyen LS, et al. Mutations in UPF3B, a member of the nonsense-mediated mRNA decay complex, cause syndromic and nonsyndromic mental retardation. *Nat Genet* 2007; 39: 1127-33. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
4. Lujan JE, Carlis ME, Lubs HA. A form of X-linked mental retardation with marfanoid habitus. *Am J Med Genet* 1984; 17: 311-22. (Abstract)
5. Fryns JP, Buttiens M, van den Berghe H. Chromosome X-linked mental retardation and marfanoid syndrome. *J Genet Hum* 1988; 36: 123-8. (Abstract)
6. Lalatta F, Livini E, Selicorni A, et al. X-linked mental retardation with marfanoid habitus: first report of four Italian patients. *Am J Med Genet* 1991; 38: 228-32. (Abstract)
7. Stathopulu E, Mackie Ogilvie C, Flinter FA. Terminal deletion of chromosome 5p in a patient with phenotypical features of Lujan-Fryns syndrome. *Am J Med Genet* 2003; 119: 363-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
8. Wittine LM, Josephson KD, Williams MS. Aortic root dilation in apparent Lujan-Fryns syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 86: 405-9. (Abstract) / (PDF)
9. Van Buggenhout G, Fryns JP. Lujan Fryns syndrome (mental retardation, X-linked, marfanoid habitus). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 26. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)