

## ANAL ATREZİ NEDENİ İLE KLİNİĞİMİZE BAŞVURAN İKİ KARDEŞ OLGUDA COCKAYNE SENDROMU

### COCKAYNE SYNDROME IN TWO SISTERS PRESENTING TO OUR CLINIC WITH ANAL ATRESIA

Müferet ERGÜVEN, Nilüfer ÇETİNER, Sinem KARACA, Öznur YILMAZ\*

#### ÖZET

Cockayne sendromu nadir rastlanan, çok erken yaşta hastayı ölüme götüren ağır bir genetik hastalıktır. Hastalığın temel bulguları; güneş ışığına hassasiyet, büyüme-gelişme geriliği, tipik yüz görünümü ve yapısal anomaliler, nöromotor retardasyon, davranışsal bozukluklardır. Her iki kardeş olgumuz serebrokölöfasiyel sendrom olarak bilinen sendromun 2. tipinin özelliklerini taşımaktaydı. Her ikisi de anal atrezi ile doğan hastalarımızın ortak özellikleri; büyüme-gelişme geriliği, tipik yüz görünümü, ilerleyici mental-motor retardasyon ve fotosensivitedir. Ailelerin genetik danışmanlık hizmeti alabilmeleri için, çocuk hekiminin bu sendromu tanınması önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Cockayne Sendromu, genetik danışmanlık, yapısal anomaliler

#### ABSTRACT

Cockayne syndrome is a rare and devastating genetic disease causing premature death. The basic findings of the disease are as follows: Sensitivity to sun burning by UV-C from sunlight and other sources, developmental delay, characteristic facies (facial appearance), structural anomalies, progressive neuromotor retardation and behavioral disorders. Both of the sister cases had the characteristics of the Cockayne syndrome type 2. Common features of our patients who are born with anal atresia are developmental delay, characteristic facies, progressive neuromotor retardation and photosensitivity. It is essential that this syndrome has to be diagnosed by pediatrician in order to families receive genetic counselling. Therefore, two sisters with Cockayne Syndrome were presented.

**Key words:** Cockayne syndrome, genetic counselling, structural anomalies

#### GİRİŞ

Cockayne sendromu nadir rastlanan ve çok erken yaşta hastayı ölüme götüren ağır bir genetik hastalıktır. İlk olarak 1946 yılında tanımlanan bu sendromun görülme sıklığı yaklaşık 100000 canlı doğumda bir oranındadır. Ancak otozomal resesif geçiş gösteren bu sendromun, akraba evliliğinin yoğun olduğu toplumlarda görülme insidansının genel ortalamadan daha yüksek olduğu kabul edilmektedir. Hastalığın temel bulguları; güneş ışığına hassasiyet, cücelik, büyüme-gelişme geriliği, tipik yüz görünümü ve erken yaşlanma belirtileri ile karakterize giderek ağırlaşan bir seyir göstermesidir (1, 2). Yazımızda bu sendromun tipik özelliklerini taşıyan iki kardeş, sendromun nadir görülmesi nedeni ile sunuldu.

#### OLGU

Olgu 1: Doğumda anal atrezi saptanıp kolostomi açılan üç ya-

şında kız hasta; kliniğimize beslenme bozukluğu ve perianal bölgede ciddi dermatit nedeni ile başvurdu. Soygeçmişinde özellik saptanmayan hastanın anne ve babası arasında akrabalık mevcut değildi. Fizik muayenesinde; boy ve kilosu 3. persantilin altında bulunan hastanın doğum kilosu 2200 gram ve boyu 46 cm idi. Ayrıca hastada mikrosefali (baş çevresi 41 cm), her iki korneada opasite, yüzde asimetri ve tipik yaşlı yüz görünümü, ön-orta kesici dişlerde eksiklikle beraber hipoplazik ve sivri görümlü dişler ile maloklüzyon, siyanoze görümlü, soğuk ve kuru deri, ince-kuru saçlar, ince-uzun parmaklar, fotosensivite ve perianal bölgede ciddi dermatit mevcuttu (Resim 1 ve 2). Nörolojik muayenesinde el ve ayaklarda tremor ve ağır nöromotor retardasyon saptanan hastanın rutin hemogram ve biyokimya tetkiklerinde özellik yoktu. Göz konsültasyonunda bilateral korneal opasite nedeni ile retinal değerlendirme yapılamadı (Resim 2). KBB konsültasyonunda

Date received/Dergiyeye geldiği tarih: 19.12.2006- Dergiyeye kabul edildiği tarih: 01.07.2007

\* Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Göztepe, İstanbul  
(İletişim kurulacak yazar: nilufercetiner@hotmail.com)

sinirsel işitme kaybı saptandı. Çekilen kranial MR'da serebral atrofi görüldü. Hastanın takiplerinde güneş ışığına aşırı hassasiyeti dikkati çekti. Hasta bu klinik özellikleri ile Cockayne sendromu tanısı aldı. Destek tedavisi verilen hasta taburcu edildi. Ancak bir ay sonra pnömونيye sekonder solunum yetmezliği nedeni ile kliniğimize başvuran hasta kaybedildi.



**Resim 1. Tipik yüz görünümü, korneal opasite, fasiyel paralizi.**



**Resim 2. Tipik kaşektik görünüm, büyüme-gelişme geriliği, ince kuru deri ve saçlar.**

Olgu 2: Doğumda anal atrezi nedeni ile kolostomi açılan üç aylık kız hasta; beslenememe, kilo kaybı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Soygeçmişinde kardeşinde Cockayne sendromu hikayesi mevcut olan hastanın anne ve babası arasında akrabalık mevcut değildi. Fizik muayenesinde; boy ve kilosu 3. persantilin altında olup doğum kilosu 2350 gram ve boyu 44 cm idi. Hastada mikrosefali (baş çevresi 35 cm), tipik yaşlı yüz görünümü, çıkık burun, küçük kafa kemikleri, gözlerde strabismus, ince- uzun parmaklar mevcuttu (Resim 3-4). Nörolojik muayenesinde ağır mental motor gerilik, el ve ayaklarda ince tremor saptanan hastanın rutin biyokimyasal tetkikin-

de kan sodyum konsantrasyonu 190 mEq/L bulunması üzerine hastaya hipernatremik dehidratasyon tanısı konarak tedavisi başlandı. Yapılan batin ultrasonografisinde ve, kardiyolojik tetkiklerinde patoloji saptanmayan hasta hipernatremi etyolojisi için endokrinolojik olarak da araştırıldı ve sonuçlar santral diabetes insipidus ile uyumlu geldi. Ek bir problemi olmayan hastanın tedavisi düzenlenip klinik olarak tipik yüz görünümü, yapısal anomalileri, nörolojik defisiti, büyüme-gelişme geriliği, kardeş hikayesi varlığı nedeni ile Cockayne sendromu tanısı alan hastamızda gen mutasyonlarını değerlendirmek için ilgili merkezlere DNA analizi için kan gönderilmesi planlandı, ancak ailenin maddi olanaksızlığı ve sağlık güvencesinin olmaması nedeniyle yapılmadı.



**Resim 3. Mikrosefali, gözlerde strabismus.**



**Resim 4. Tipik yüz görünümü (çıkık burun, küçük kafa kemikleri).**

### TARTIŞMA

Otozomal resesif geçiş gösteren Cockayne sendromu klinik olarak tip A, tip B ve tip C olmak üzere üç gruba ayrılır (3,4). Hastalığın klasik ve en yaygın görülen şekli tip A'dır (1,3,4). Bu gruptaki hastalar normal bir prenatal gelişme gösterip do-

ğumda bulgu vermezler. Doğumdan sonraki ilk 1 yıl içinde büyüme-gelişme geriliği ile sendrom kendini gösterir. Hastalarda büyüme-gelişme geriliğinin yanında; deride fotosensivite, soğuk ve kuru (balık sırtı) görünüm, ince-kuru saçlar, tipik yaşlı yüz görünümü, sensorianöral işitme kaybı, progressif retinal pigmentasyon, dişlerde eksiklik ve hipoplazi, uzun ince el ve ayak parmakları, fleksiyon kontraktürleri gibi iskelet deformiteleri ve mental retardasyonun eşlik ettiği ciddi ilerleyici nörolojik degenerasyonlar yer almaktadır. Bu gruptaki hastalar ortalama 12.5 yaşında kaybedilirler. Cockayne sendromu tip B ise daha nadir görülmekle beraber tip A dan daha ağır seyir göstermektedir. Bu gruptaki hastalarda tipik olarak doğumda büyüme geriliği olup genellikle konjenital katarakt ve/veya ek konjenital yapısal anomaliler en baştan tabloya eşlik etmektedir (4, 5). Klinik bulgular tip A ile aynı olmakla beraber fotosensivite, UV ışınlarına aşırı hassasiyet, dermatit gibi cilt bulguları ön plana çıkmaktadır (3, 8, 10). Cockayne sendromu tip C ise; kseroderma pigmentozum ile birliktelik gösteren Cockayne sendromu Tip B grubu olarak tanımlanır ve çok ender görülür. Cockayne Sendromu; moleküler mekanizma bakımından heterojen bir grup anomaliyi içerir. Hastalığa yol açtığı bilinen iki temel genden birincisi ERCC8 adıyla bilinen Cockayne sendromu tip A genidir. İkincisi ise ERCC6 geni olup Cockayne sendromu tip B ve serebrokülofasiyal sendromda görülür. Bu her iki gen de hasarlı DNA'nın onarımında rol oynayan genlerdir (4, 6, 9, 12, 13). Tanıda mevcut iki genin mutasyonlarını gösteren DNA analizi yer alsa da klinik tanı daha önemlidir.

Hastalarımızın her ikisinde büyüme-gelişme geriliği ve ağır nöromotor gerilik saptandı. Büyük kardeşte baş tutma, oturma, yürüme ve küçük kardeşte de baş tutma eylemleri geriydi. Patton ve arkadaşları (1989) Cockaynes sendrom tanımlı erken başlangıçlı iki vakada 6. aydan itibaren başlayan bariz bir büyüme-gelişme geriliğini göstermişlerdir (12). Her iki kardeş olguda ortak majör yapısal anomaliler anal atrezi, mikrosefali, tipik yaşlı yüz görünümü ve büyüme-gelişme geriliğiydi. Literatürde Cockaynes sendrom tanımlı hastalarda anal atrezi varlığı tanımlanmamıştır. Ancak her iki kardeş hastamızda anal atrezinin varlığı ilginç olup bu sendroma ait yapısal anomalilerden biri olma ihtimalini artırmaktadır. Majör anomalilerden mikrosefali ilk kez Neil ve Dingwall tarafından tanımlanmış olup mikrosefaliyle birlikte ciddi mental retardasyon, hastaların putamen-talamus ve serebellar beyaz cevherinde masif perikapiller kalsifikasyonları tespit etmişlerdir (11). Hastalarımızdan büyük kardeşte bu bulgulara ek olarak dermatit, fotosensivite, sensorianöral işitme kaybı, fasiyal paralizisi, korneal opasite, dişlerde eksiklik ve hipoplazi, küçük kardeşte ise uzun-ince parmaklar ve gözlerde strabismus mevcuttu. Traboulsi ve arkadaşları 1-25 yaş arasında 8 hastada göz bulgularını incelemiş olup 4 hastada strabismus, 2 hastada katarakt ve 3 hastada nistagmus saptamışlardır (14).

Hastalarımızın her ikisinde de klinik tablonun doğumdan itibaren mevcut olması ve nörolojik tablonun progressif seyir göstermesi, erken yaşta ölüm, cilt bulgularının ve göz bulgularının ön planda olması özellikle büyük kardeşte daha fazla olmak üzere fotosensivitenin varlığı Cockayne sendromu tip B tanısını desteklemektedir. Klinik olarak Cockayne sendromu ile benzerlik gösteren Bloom sendromu, kseroderma Pigmentozum, Werner sendromu ve Rothmund-Thompson sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bunlardan Bloom sendromu; pre-postnatal büyüme gelişme geriliği, mikrosefali, malar hipoplazi klinik bulgularıyla benzerlik göstermekte olup fasiyal telenjektazi, kelebek benzeri eritem, hipo-hiperpigmente alanlar ve majör ölüm nedeninin malignite olması Cockayne sendromundan ayıran özellikleridir. Werner sendromu ise; zayıf ekstremiteler, dişlerde eksiklik ve düzensizlik, gri-ince saçlar, katarakt gibi klinik bulgularla benzemektedir olup deride atrofi, ülserasyon, osteoporoz, kalsifikasyonla beraber ateroskleroz, majör ölüm nedeninin malignite olması ve 30-40' lı yaşlara kadar ulaşan yaşam süresinin olması Cockayne sendromundan farklı yanlarıdır (7).

Cockaynes sendromu tanısı alan hastalarda; fotosensivite nedeniyle güneş ışığı ile bazal hücreli kanser ve DNA onarım kusuruna bağlı kseroderma pigmentozum gelişme ihtimali artmış olup majör mortalite nedeni ise gelişen enfeksiyonlardır (2). Hastalarımızdan büyük kardeşte pnömoni ölüm nedeniydi.

#### KAYNAKLAR

1. Bender MM, Patochi L, Metry DW: What syndrome is this? Cockayne Syndrome. *Pediatric Dermatology* 2003; 20; 538-540.
2. Brooks PJ, Cockayne Syndrome and Xeroderma Pigmentozum. *Neurology* 2000; 28: 55.
3. Cao H, Williams C, Carter M, Hegele R A. CKN1 (MIM 216400): Mutations in Cockayne syndrome type A and a new common polymorphism. *J Hum Genet* 2004; 49:61-63.
4. Citterio E, van den Boom V, Schnitzler G, Kanaar R, Bonte E, Kingston RE, Hoeijmakers JHJ, Vermeulen W 2000 ATP-dependent chromatin remodeling by the Cockayne Syndrome B DNA repair-transcription-coupling factor. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 7643-7653.
5. Fereriana RC, Roeder ER, Bateman JB. Cataract in early onset and classic Cockayne Syndrome. *Ophthalmic Genet* 1997; 18:193-197.
6. Lehmann AR, Thompson AF, Harcourt SA, Stefanni M, Norris PG: Cockayne's Syndrome: Correlation of clinical features with cellular sensitivity of RNA synthesis to UV irradiation. *J Med Genet* 1993; 30:679-682.
7. Lindor NM, Furuichi Y, Kitao S, Shimamoto A, Amtd C, Jalal S. Rothmund-Thomson syndrome due to RECQ4 helicase mutations: report and clinical and molecular comparisons with Bloom syndrome and Werner syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 90:223-228.
8. Lowry RB. Invited editorial comment: Early onset of Cockayne Syndrome. *Am J Med Genet* 1982; 13:209.
9. Mallery DL, Tanganelli B, Colella S, Steingrimsdottir H, van Gool, AJ, Troelstra C, Stefanini M, Lehmann AR. Molecular analysis of mutations in the CSB (ERCC6) gene in patients with Cockayne syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 77-85.
10. Nance MA, Berry SA: Cockayne Syndrome; Review of 140 cases. *Am J Med Genet* 1992; 42:68.
11. Neill CA, Dingwall, MM: A syndrome resembling progeria: A review of two cases. *Arch Dis Child* 1950; 25: 213-223.
12. Patton MA, Giannelli F, Francis AJ, Baraitser M, Harding B, Williams AJ. Early onset Cockayne's syndrome: case reports with neuropathological and fibroblast studies. *J Med Genet* 1989; 26: 154-159.
13. Rainbow AJ, Howes M: A deficiency in the repair of UV and g-ray damaged DNA in fibroblasts from Cockayne's Syndrome. *Mutat Res* 1982; 93:235.
14. Traboulsi EI, De Becker I, Maumenee IH. Ocular findings in Cockayne syndrome. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 579-583.