

Stuve-Wiedemann Sendromu: Nadir Bir Klinik Antite

Stuve-Wiedemann Syndrome: A Rare Clinical Entity

Gizem Ürel Demir, Pelin Özlem Şimşek Kiper, Gülen Eda Utine

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Stuve-Wiedemann sendromu boy kısalığı, uzun kemiklerde eğrilik, kamptodaktili ve eklem kontraktürleri gibi iskelet sistemi bulgularının yanısıra otonomik disfonksiyon, solunum yetmezliği ve yutma disfonksiyonu ile karakterize otozomal resesif geçişli bir bozukluktur. Etiyolojiden kromozom 5p13 bölgesinde yer alan leukemia inhibitory factor receptor genindeki mutasyonlar sorumludur. Bu yazıda Stuve-Wiedemann sendromu tanısı konulan ve moleküler analiz ile doğrulanan bir süt çocuğu sunuldu. Altı aylık kız hasta epizodik hipertermi, kamptodaktili ve bacaklar arasında uzunluk farkı nedeniyle değerlendirildi. Radyografik incelemede yaygın osteopeni ile alt ekstremitelerde skleroz artışı ve eğrilik deformitesi saptandı. Stuve-Wiedemann sendromu ön tanısı ile yapılan leukemia inhibitory factor receptor geni dizi analizinde hastada literatürde daha önce bu hastalık ile ilişkili olarak bildirilmiş c.2074C>T (p.Arg692Ter) mutasyonu homozigot, anne ve babasında heterozigot olarak saptandı. Sonuç olarak uzun kemiklerde eğrilik ve osteopeni ile karakterize iskeletin genetik bir hastalığı olan Stuve-Wiedemann sendromu epizodik hipertermi, solunum sıkıntısı ve yutma disfonksiyonu ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında mutlaka akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Stuve-Wiedemann sendromu, otonomik disfonksiyon, epizodik hipertermi, kamptodaktili, LIFR

Geliş Tarihi: 30.11.2018

Kabul Tarihi: 30.07.2020

ABSTRACT

Stuve-Wiedemann syndrome is an autosomal recessive disorder characterized by autonomic dysfunction, respiratory failure, swallowing difficulties and skeletal findings, including short stature, bowed long bones, camptodactyly, and joint contractures. Mutations in the leukemia inhibitory factor receptor gene on chromosome 5p13 were identified as causative for the syndrome. Herein, we report on an infant diagnosed with Stuve-Wiedemann syndrome which was confirmed by molecular analysis. A 6-month-old girl was referred for episodic hyperthermia, camptodactyly, and leg length discrepancy. Radiographic examination revealed cortical sclerosis and bowing of the lower extremities with osteopenia. Considering the diagnosis of Stuve-Wiedemann syndrome, leukemia inhibitory factor receptor gene sequence analysis was performed and a pathogenic homozygous mutation (c.2074C>T, p.Arg692Ter) was revealed in the patient, which was heterozygous in the parents. In conclusion, Stuve-Wiedemann syndrome, a genetic disorder of the skeleton characterized by bowed long bones and osteopenia, should be kept in mind in the differential diagnosis of patients presenting with episodic hyperthermia, respiratory distress and swallowing dysfunction.

Key Words: Stuve-Wiedemann syndrome, autonomic dysfunction, episodic hyperthermia, camptodactyly, LIFR

Received: 11.30.2018

Accepted: 07.30.2020

ORCID ID: G.Ü.D. 0000-0002-9928-3236, P.Ö.Ş.K. 0000-0001-7244-7766, G.E.U. 0000-0001-6577-5542

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Gizem Ürel Demir, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye E-posta: gizemurel@gmail.com

©Telif Hakkı 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.147>

GİRİŞ

Stuve-Wiedemann sendromu (STWS) (MIM 601559) epizodik hipertermi, yutma disfonksiyonu, solunum yetmezliği ve uzun kemiklerde eğrilik ile karakterize otozomal resesif geçişli bir bozukluktur (1,2). Tipik iskelet sistemi bulguları arasında; kortikal kalınlaşma ile birlikte femur ve tibia başta olmak üzere uzun kemiklerde eğrilik, kamptodaktili ve büyük eklem kontraktürleri yer alır (2). Etiyolojiden kromozom 5p13 bölgesinde yer alan *LIFR* (leukemia inhibitory factor receptor) genindeki (MIM 151443) mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır (3). Yaşamın ilk aylarında solunum yetmezliği ve hipertermiye bağlı ölüm sık olarak görülmektedir (4). Bu yazıda klinik olarak Stuve-Wiedemann sendromu tanısı konulan ve *LIFR* geninde homozigot mutasyon gösterilen bir süt çocuğu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Altı aylık kız hasta doğumdan itibaren sık tekrarlayan ateş atakları, kamptodaktili ve bacaklar arasında uzunluk farkı nedeniyle bölümümüze danışıldı. Otuz altı yaşındaki annenin beşinci gebeliğinden beşinci yaşayan olarak 39 haftalık, 2900 gr sezaryen ile doğduğu, prenatal öyküsünde maternal serum tarama testlerinin yüksek riskli çıktığı ve ultrasonografide sağ bacağın kısa ölçüldüğü ve anne ve baba arasında ikinci dereceden kuzen evliliği olduğu öğrenildi.

Doğumda solunum sıkıntısı nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanan hastaya neonatal pnömoni tanısı ile tedavi uygulanmış, hasta ekokardiyografisinde saptanan pulmoner hipertansiyon bulgusu nedeniyle 1,5 ay mekanik ventilatörde izlenmişti. Bir haftalık iken yüksek ateş şikayetinin başlaması üzerine enfeksiyon düşünülerek uygulanan tedavilerden fayda görmediği, tekrarlayan ateş atakları nedeniyle yapılan tetkiklerde immun yetmezlik lehine bulgu saptanmadığı öğrenildi. Yutma disfonksiyonu nedeniyle kalıcı nazogastrik tüp ile besleniyordu. Taburcu edildikten iki hafta sonra solunum sıkıntısı nedeniyle hastanemize başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde baş çevresi: 39 cm (-2.48 SD), boy: 50 cm (-6.97 SD) ve vücut ağırlığı: 4 kg (-4.7 SD) saptandı. Dismorfik yüz bulguları arasında dolikosefali, basık burun kökü, kısa burun köprüsü ve antevvert burun delikleri, basit kulak heliksleri ve antevvert kulakları dikkat çekiyordu. Kısa boyun, el parmaklarında kamptodaktili, uyluklarda eğrilik ve uzunluk farkı mevcuttu. Solunum sistemi muayenesinde kreptan ral tespit edildi. Ayrıca gelişim basamakları yaşına göre geri olarak değerlendirildi. Radyografik incelemede yaygın osteopeni, her iki femur ve tibia diyafiz orta kesimde mediyal kortekste kalınlaşma, skleroz artışı ve eğrilik deformitesi saptandı. Ekokardiyografide sekundum atriyal septal defekt ve hafif pulmoner stenoz görüldü. Epizodik ateş, yutma disfonksiyonu, solunum sıkıntısı ve iskelet bulguları ile hastaya STWS tanısı konuldu. Aileden yazılı olarak bilgilendirilmiş onam formunun alınmasının ardından hasta ve anne babadan periferik kan örnekleri alındı. Yapılan *LIFR* dizi analizinde literatürde daha önce STWS ile ilişkili olarak bildirilmiş c.2074C>T (p.Arg692Ter) mutasyonu hastada homozigot anne ve babada heterozigot olarak saptandı.



Resim 1- Hastanın alt ekstremit ve ayakta direk batın grafisi (a,b) Uzun kemiklerde skleroz artışı, eğrilik deformitesi ve hafif metafizyel genişleme (a), yaygın osteopeni (b) izlenmektedir.

TARTIŞMA

STWS ilk olarak 1971 yılında Stüve ve Wiedemann (1) tarafından, doğuştan uzun kemiklerde eğrilik ile el ve ayak anomalisi olan iki kız kardeşle tanımlanmıştır. Etkilenmiş iki kız kardeşin benzer bulgulara sahip olan bir erkek kuzenlerinin olması nedeniyle hastalığın otozomal resesif genetik geçiş gösterdiği savunulmuş ve olguların solunum yetersizliği nedeniyle yenidoğan döneminde kaybedildiği bildirilmiştir (1). Al-Gazali ve ark. (5) tarafından bildirilen beş aileden 11 hasta içeren seride, Schwartz-Jampel sendromunun (SJS) neonatal tipinin yutma disfonksiyonu ve solunum yetersizliği gibi şiddetli bulgular ile seyreden bir alt grubu olduğu savunulmuştur.

STWS ile neonatal SJS ya da SJS tip 2'nin klinik ve radyografik bulgularının örtüştüğü Cormier-Daire ve ark. (6) tarafından bildirilmiştir. Superti-Furga ve ark. (7) ise bu iki durumun aynı antite olduğunu belirtmiştir. Hastalıktan sorumlu gen olan kromozom 5p13 bölgesinde lokalize *LIFR* mutasyonları 2004 yılında Dagoneau ve ark. (3) tarafından tanımlanmıştır.

Farklı etnik gruplarda bildirilen ve Arap toplumunda 0.52/10000 doğum sıklığında olduğu tahmin edilen hastalığın gerçek prevalansı bilinmemektedir (8). Adölesan ve erişkin döneme ulaşan vakalar bildirilmekle birlikte hastalığın genellikle prognozu kötüdür (9). Ölüm nedeni olarak en sık solunum yetmezliği ve epizodik hipertermi suçlanmaktadır (9). Ek olarak yenidoğan döneminde görülen ölüm nedenleri arasında pulmoner hipertansiyon ve pulmoner hipoplazi yer almaktadır (4,9).

Ayrıca hastalarda gözlenen ani ölüm nedenlerinden birinin santral adrenal yetmezlik olabileceği bildirilmiştir (9). Yutma disfonksiyonu, hipotonisite ve gastroözefagial reflüye ikincil mikroaspirasyonlara bağlı tekrarlayan akciğer enfeksiyonları gözlenebilmektedir. Hastamızda da yenidoğan döneminden itibaren olan solunum sıkıntısı, ateş ve yutma güçlüğü öyküsü mevcuttur. İmmün yetmezlik saptanmayan hasta tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle tedavi edilmektedir.

İskelet sistemi bulguları arasında boy kısalığı, uzun kemiklerde eğrilik ile birlikte kortikal kalınlaşma, radyolüsen geniş metafizler ve anormal trabeküler patern, eklemlerde kontraktür, kamptodaktili ve skolyoz yer almaktadır (1,2,4). Uzun dönemde osteopeniye ikincil kemik kırıkları, patellar luksasyon ve ilerleyici kemik deformiteleri gelişebilmektedir (4,9). Fizik incelemede uyluklarda eğrilik ve kamptodaktili gözlenen hastamızın radyografik değerlendirmesinde her iki femur ve tibiada eğrilik ile kortikal kalınlaşma ve skleroz saptanmıştır. (Resim 1)

Hastalığın önemli bir bulgusu epizodik hipertermi ve paradoksal terleme ile karakterize olan otonomik disfonksiyondur (4). Ek olarak korneal ve patellar reflekslerde kayıp, ağrıya duyarlılıkta azalma ve fungiform papillaların kaybına bağlı pürüzsüz yüzeysel dil gözlenebilmektedir (4). Sendromun dismorfik özellikleri arasında kare şeklinde yüz, hipertelorizm, kısa palpebral fissür, orta yüz hipoplazisi, kısa burun köprüsü ile geniş burun tabanı, mikrognati, yüksek damak, kısa boyun, düşük kulak ve tek palmar çizgi yer almaktadır (2,6,10). Gelişme geriliği, hipotonisite, trismus, korneal opasite, ektopik tiroid ve hipotiroidizm eşlik eden diğer bulgulardır (4). Zeka genellikle korunmuştur (4). Bu hastanın dismorfik yüz bulguları ve dudaklarını büzüştürerek ağlama paterni STWS ile uyumludur.

Ayrıca tanıda düşünülmesi gereken SJS tip 1 (MIM 255800); miyotoni, dismorfik yüz bulguları ve osteokondrodizplazi ile karakterize bir perlekanopatidir. SJS tip 2 olarak da adlandırılan STWS daha farklı bir fenotipe neden olmaktadır. Miyotonik yüz bulgusu STWS'de de vardır. Kampomelik displazi (MIM 114290) uzun kemiklerde eğrilik ile seyreden bir başka iskelet displazisi olup tipik iskelet bulguları arasında hipoplastik skapula, kostalarda eksiklik ve pes ekinovarus yer almaktadır. *SOX9* (MIM 608160) mutasyonlarına bağlı gelişen hastalıkta XY cinsiyet gelişim bozukluğu bildirilmiştir. Konjenital *bowing* görülen diğer bir iskelet displazisi kifomelik displazi (MIM 211350) ise femur ve diğer uzun kemiklerde eğrilik, orantısız boy kısalığı ve şiddetli mikromeli ile karakterize olup immün yetmezlik ve makrositer anemi eşlik edebilmektedir. Epizodik hipertermi, kamptodaktili, yutma disfonksiyonu gibi ortak bulguları olan Crisponi sendromu (MIM 272430) ise uzun kemiklerde eğrilik bulgusu ve diğer radyolojik bulguların olmayışı ile STWS'dan ayrılmaktadır.

STWS etyolojisinden sorumlu LIFR gen mutasyonlarının JAK/STAT3 sinyal yolağında bozulmaya neden olduğu ve *Lifr* *-/-* farelerde fetal kemik volümünde azalma, osteoklastlarda artış, astrosit sayısında azalma ve perinatal ölüm gözlemlendiği ortaya konmuştur (4,10). Hastamızda saptadığımız LIFR geni 15. ekzonunda dur kodonuna neden olan c.2074C>T (p.Arg692Ter) mutasyonu daha önce bildirilmiş olup Türk toplumunda kurucu etkiye sahip olabileceği savunulmuştur (10).

SONUÇ

STWS solunum yetmezliği, yutma disfonksiyonu ve otonomik disfonksiyonun eşlik ettiği, uzun kemiklerde eğrilik ile karakterize nadir görülen bir bozukluktur. Sunduğumuz hastanın klinik ve radyografik özellikleri STWS ile uyumludur ve klinik tanı moleküler analiz ile doğrulanmıştır. Türkiye gibi akraba evliliği oranının fazla olduğu ülkelerde otozomal resesif bozuklukların görülme sıklığı yüksek olup sonraki gebeliklere yönelik genetik danışma sağlamak amacıyla kesin tanı konulması özellikle önemlidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Stuve A, Wiedemann HR. Congenital bowing of the long bones in two sisters. *Lancet*. 1971; 2: 495
- 2- Cormier-Daire V, Munnich A, Lyonnet S, et al. Presentation of six cases of Stüve-Wiedemann syndrome. *Pediatr Radiol*. 1998; 28: 776–80
- 3-Dagoneau N, Scheffer D, Huber C, et al. Null Leukemia Inhibitory Factor Receptor (LIFR) Mutations in Stüve-Wiedemann/Schwartz-Jampel Type 2 Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004; 74: 298–305
- 4- Mikelonis D, Jorczyk CL, Tawara K et al. Stuve-Wiedemann syndrome: LIFR and associated cytokines in clinical course and etiology. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 34
- 5- Al-Gazali LI, Varghese M, Varady E, et al. Neonatal Schwartz-Jampel syndrome: A common autosomal recessive syndrome in the United Arab Emirates. *J Med Genet* 1996; 33: 203–11
- 6-Cormier-Daire V, Superti-Furga A, Munnich A et al. Clinical homogeneity of the Stuve-Wiedemann syndrome and overlap with the Schwartz-Jampel syndrome type 2. *Am J Med Genet* 1998; 78: 146–9
- 7-Superti-Furga A, Tenconi R, Clementi M et al. Schwartz-Jampel syndrome type 2 and Stuve-Wiedemann syndrome: a case for “lumping.” *Am J Med Genet* 1998; 78: 150–154
- 8-Al-Gazali LI, Bakir M, Hamid Z, et al. Birth prevalence and pattern of osteochondrodysplasias in an inbred high risk population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003a; 67: 125–32
- 9- Romeo Bertola D, Honjo RS, Baratela WA. Stüve-Wiedemann Syndrome: Update on Clinical and Genetic Aspects. *Mol Syndromol*. 2016; 7: 12–8.
- 10- Yesil G, Lebre AS, Dos Santos S, et al. Stuve-Wiedemann syndrome: is it underrecognized? *Am. J. Med. Genet* 2014; 164A: 2200-5