

HOMOSİSTİNÜRİ VE MARFAN SENDROMU

EROL, S.K., GÜNERİ, S.

ÖZET: Marfan Sendromu genellikle bir kalıtım bozukluğudur, tanı genç sayırlarda konur ve kötü bir prognozu vardır.

Homocystinüri sülfür amino asid metabolizmasındaki sistationin sintaze defektine bağlı otozomal resessiv bir bozukluktur, klinikte lens luksasyonu, mental retardasyon, iskelet deformiteleri ve tramboembolik fenomenlerle karakterize olur.

Her ikisi de benzer semptomlara yol açtıklarından, homocystinüriden ayırt edilmesi gereken en önemli sayırlık Marfan Sendromu olmaktadır.

Burada iki Marfan olgusunu sunmaktayız. Her iki sendromun da ayırıcı tanı ile komplikasyonları tartışılmaktadır.

ABSTRACT: The Marfan's Syndrome a generalized inherited, disorder is usually diagnosed in young patients and is associated with a poor prognosis.

Homocystinuria due to Cystathionine Synthase deficiency is an autosomal recessive error of sulfur amino acid metabolism, characterized clinically by lens dislocation, mental retardation, skeletal abnormalities and thromboembolic phenomena.

Marfan's Syndrome is the most important disease to differentiate from Homocystinuria, since these two disease cause similar symptom.

We report here two patients with Marfan Syndrome. Differential diagnosis and complications of both syndrome are discussed.

ZUSAMMENFASSUNG: Im Allgemeinen ist Marfan Syndrom eine erbliche Störung, wird bei den jüngeren Patienten diagnostiziert und verbindet sich mit einer schlechten Prognose.

Prof.Dr.S.Kemal EROL, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi-Travmatoloji Anabilim Dalı.
Yrd.Doç.Dr.Sema GÜNERİ, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

Homocystinurie ist durch einen Cystathionine Synthase Defekt hervorgehobene erbliche Störung des Sulfur Amino Acid Metabolismus, charakterisiert sich in der Klinik mit Lens Luxation, mentale Retardierung, Skelettdeformitäten und thromboembolischen Phänomenen.

Marfan Syndrom ist wichtigste Erkrankung zur Differenzierung von Homocystinurie, weil beide Krankheiten ähnliche Befunde verursachen.

Wir berichten hier zwei Patienten mit Marfan Syndrome. Differential Diagnose und Komplikationen beider Syndrome werden diskutiert.

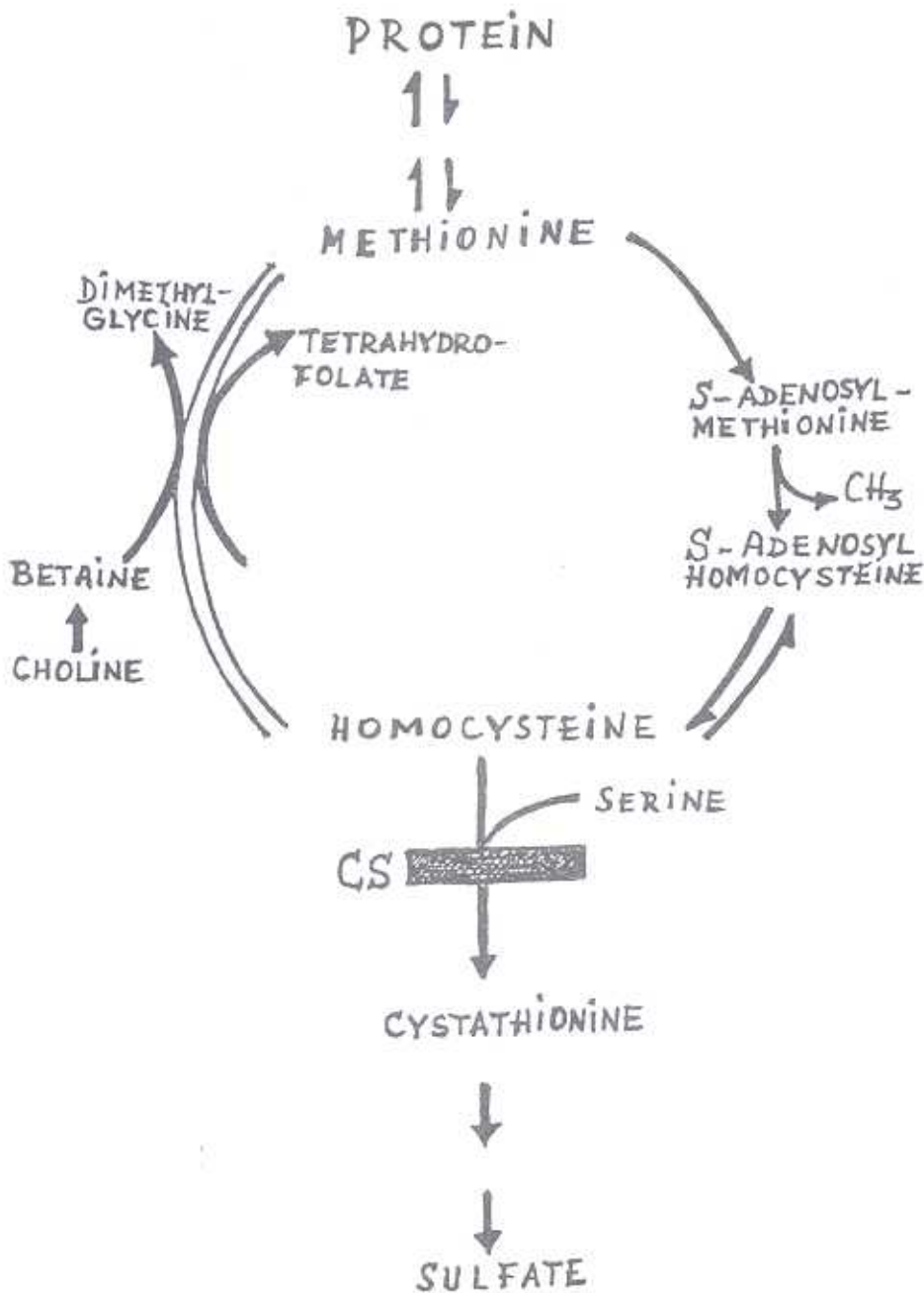
Anahtar sözcükler: Klinik Radyolojik Semptomatoloji-Ayırıcı Tanı-İki olgunun Sunulması.

Key words: Clinical and Radiological Symptomatologie-Diferential Diagnosis-Report of two Cases.

GİRİŞ: Homocistinüri ve Marfan sendromları birbirlerine benzer tablolar yarattıklarından ayırıcı tanı açısından oldukça önem kazanırlar; göz semptomları, kardiyovasküler bozukluklar ve iskelet değişiklikleri yaratarak^{1,6,10,13,19,20} göz, iç hastalıkları ortopedi-travmatoloji ve radyoloji gibi değişik tıp disiplinlerinde ilgi ve kooperasyonu uyaran sendromlar olmaktadır. Bu iki sayırlık yalnız etyolojileri açısından değil sebepleri yönünden de temel ayrımlar göstermektedirler.^{2,3,8,10,15,16,20,21,24,25,28,29,30,31}

Homocistinüri intrauterin olarak yerleşen bir sistationin-beta-sintaze (Cystathionine beta-Synthase-CS) defektidir ve sülfür amino asid metabolizması ile ilgilidir.^{11,12,19,20,26} CS-enzimi serin'den oluşacak sistationin sentezinden sorumludur. Protein metabolizmasının transsülfürasyon olayında CS-enzimi homosistein'e katılan serin'i sistationin'e dönüştürmek üzere beta-hidroksil gruplarını katalize eder. Bu enzimin aktivasyonu için kofaktör (cofactor) olarak piridoksal-5-fosfat'a gereksinim vardır. Piridoksal-5-fosfat ise B₆-vitaminin aktif formudur.²⁶ Genetik olarak 21. kromozom CS-enzimi⁵ aktivitesinden sorumludur.²⁶ Bir CS-enzimi defekli olarak bilinen homocistinüri'de, temelde bir değil uç ayrı enzim bozukluğu yatmaktadır.^{11,12,17,19,20,28}

- 1.Serin ve homosistein'in sistationin'e çevrilmesinde rol oynayan CS-enzimi,
- 2.N-metilentetrahidrofolat-redüktaz,
- 3.N-metilentetrahidrofolat-metil transferaz.



Şekil 1.- Sülfür amino asid metabolizmasında Cystathionine Synthase (CS) enziminin yeri .

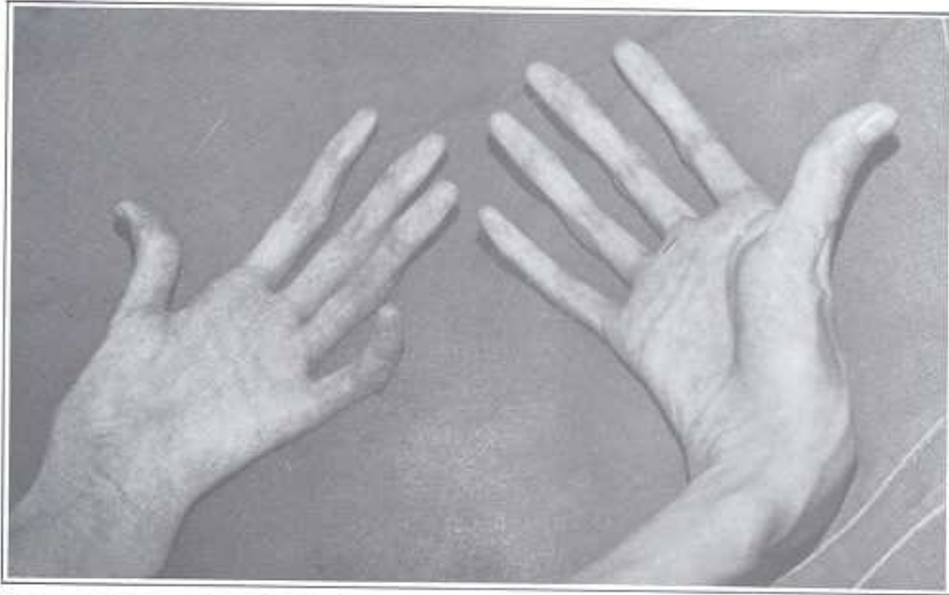
Homosistinüri fenil ketonüri'den sonra en sık rastlanılan bir amino asid metabolizma bozukluğudur²⁵.

Homosistinüriyi ilk olarak 1962'de CARSON et al yeni bir sendrom olarak yayınlamışlardır⁴; bu bozukluk yeni doğanlarda 1/150.000 ile 1/200.000 arasında değişen oranlarla ortaya çıkmaktadır ve otozomal resesiv geçiş karakteri gösteren bir kalıtım bozukluğudur^{3,8,26,28}. Tüm dünyada 1982 yılına kadar literatür verilerine dayanan toplam 629 homosistinüri olgusu saptanmıştır²⁶, bunlar B₆-vitaminine yanıt verenler ve vermeyenler olarak ayrılmışlardır.

Homosistinüriye tutulanların görünüşleri oldukça tipiktir: Bunlar pembe yanaklı, açık renkli, çoğunlukla sarışın ve ince saç telleri olan sayrılardır^{4,9,11,12,17,19,20,28}. Marfan Sendromunu da düşündüren uzun boylu ve ince-narin ekstremiteleri de olabilen bu sayrılarının pembe yanaklı cımbalarının nedeni yüzdeki deri değişiklikleridir; bunlar telenjektazilere benzemektedirler¹². Ayrıca ekstremitelerde kutis marmorata ya da livido retikularis adını alan renk değişiklikleri, özellikle distal bölgeleri örten deri alanlarında ortaya çıkmaktadır. Tutulan olgularda SSS değişiklikleri, kanda, iskelet dizgesinde, gözlerde, kardiyovasküler dizgede bozukluklar ortaya çıkar^{4,9,11,12,17,19,20,26,28,31}. Bu bozuklukların dereceleri olgudan olguya değişen ölçülerde olup artan yaşla korrelasyon göstermektedir. Tutulan olgularda ortaya çıkan SSS bozuklukları homosistinüriinin yol açtığı tromboembolik olaylar temelinde gelişirler^{4,9,11,12,17,19,26}: Mental retardasyon, serebral kramplar, konsantrasyon yetersizliği, davranış bozukluğu, çevre ili ilişki kurmada yetersizlik bu olguların büyük çoğunluğunda izlenmektedir. Psikik davranış bozukluğu şizoid yapıda olabilir^{11,12}. Anlak bozukluğunun hemen hemen %50 oranında görülmesine karşın, B₆-vitaminine yanıt verenlerde intelligenz gelişmesi normal olmaktadır²⁶. Ayrıca şizofreniye benzer tablolar, konvülsiyonlar, anormal EEG-bulguları ve hiperrefleksi açıklanmıştır^{17,17}.

Homosistinüride tromboembolik komplikasyonlar prognozu ağırlaştırır^{11,12,17,19,20,26}. Olguların yaşı ilerledikçe, özellikle arteriyel trombüsler artmaktadır, ama venöz trombüsler de oluşmaktadır. Koroner arterlerdeki tıkanma nedenine bağlı olarak erken yaşlarda birden eksitus ortaya çıkabilir, ama aortik anevrizmalar karakteristik değildir³¹.

Oküler komplikasyonlar arasında, olguların ortalama %35'inde, daha çok aşağı doğru olan bir lens ektopisi yer almaktadır ve bu bozukluk artan yaşla progredienz göstermektedir^{12,17,26}. Ayrıca katarakt, keratit, myopi, optik atrofi ya da glokom'a rastlanabilir^{12,17}. Bunlar homosistinüriinin diğer bulguları gibi doğumda görülmeyen, artan yaşla yerleşen ve şiddetlenen bozukluklardır.



Resim 1. Olgu I'in görünümü: Delikostenomeli, araknodaktili, Parmak uçlarının dizlere yaklaşması, ağır pes planovalgus ve hallux valgus.



Resim 2. Olgu I'de araknodaktili

Homosistinüride laboratuvar bulguları özgün olup kesin tanıya götürecektir sonuçlar vermektedir. İdrar ve kanda homosistin arter, ayrıca metionin konsantrasyonları yüksektir; homosistin'in idrarla atılması 24 saatte 300 mg.a ulaşabilir^{11,12,17,26}. Serum ve idrarda homosistin'in saptanması kolon kromatografisi yöntemi ya da cyanid-nitroprussid testi (Barber modifikasyonu) ile sağlanabilir^{11,12}. Norveçteki kimi ailelerin tutulan çocuklarında, gebeliğin 3. döneminde prenatal olarak abortus materyelinde CS-enzim bozukluğu ortaya çıkarılabilmıştır²⁶, burada fibroblast kültürlerinden yararlanılmıştır. Ama prenatal tanı henüz gelişme aşamasındadır^{8,26}.

Sporadik olarak ortaya çıkan olgulardaki etyolojik neden tam açıklanamamakla birlikte Marfan Sendromu'nun otozomal dominant geçiş karakteri gösteren bir kalıtım sayrılığı olduğu bilinmektedir^{6,14,18,29}. Marfan S. da dizgeyel bir sayrılık olup iskelette kardiovasküler sistemde, gözlerde ortaya çıkan bozukluklarla manifest olmaktadır^{1,2,6,7,10,15,16,17,18,20,22,25,27}. Sporadik olguların açıklanması güç olmakla birlikte, bunların mutant genle ilişkili oldukları düşünülmektedir^{6,25,29}.

Fransız pediatristi Bernard Jean Antonin MAFAN'ın 1896 da "Dolichostenomelie" (narin-uzun ekstremiteler) olarak tanımladığı bu sayrılığın lens luksasyonu ile ilişkisini ilk olarak Kanadalı oftalmolog Williams (Cilt 17) açıklamıştır. Daha sonraları 1902 de ACHARD bu sendromu tanımlamasına "Arachnodaktylic" (örümceğinkine benzer parmaklar) deyimini eklemiştir (Cit 6,13,16,17,25).

HARTMAN VE DEIDER 1973 de Marfan sendromunun otozomal dominant bir kalıtımla geçiş gösterdiğini açıkladılar Cit 6. Marfan S.nun patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Sayrılarda bağ dokusunun kollagen ve elastik lifleri yetersizdir. Kollagen liflerin sentezinde bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Marfan S.da idrarla, glikozamin glikanlar ve hidroksiprolin içeren peptidlerin atılması artmıştır^{6,16,17,24,25}.

Homosistinüri Sendromunda olduğu gibi Marfan olgularında da lokomotor dizge bozuklukları gözde ve kardiovasküler sistemdeki komplikasyonlarla başka organlarda anomeliler bulunabilir^{1,2,5,6,10,13,16,18,20,24}. Marfan'da boy uzunluğu normal olabilir, ama ekstremiteler, özellikle uç bölgelerinde ince-uzundur; yağ dokusunun subkutan alanlarda çok azalmış olması karakteristiktir. Pektus karinatum ya da ekskavatum, eklemelerin hiperfleksibilitesi, kaslarda hipotoni ve atrofi, kifoskolyoz, pes planus ya da planovalgus ile genu rekurvatum bulunabilir. Göz bulgularından lens ektopisi ortalama %40-50 olguda ortaya çıkar^{6,16,17,24,25}, ayrıca mavi sklera, myosis, nistagmus, myopi, iris kolobomu, sferofaki saptanabilir.

Marfan olgularında prognozu ağırlaştırıcı kardiyovasküler bozukluk-
lardır^{5,6,10,24,25}. Konjenital kalp anomalileri (ventrikül kapak
defekti) aort anevrizması, damar duvarı bozuklukları, aorta dissekans
anomalisi, endokard fibrozisi bu bozukluklar arasında sayılabilirler.

Marfan olgularının klinik tablosunda olguların intelligenz
durumları sıklıkla normal olmaktadır, ender olarak oligofreniye
rastlanabilmektedir¹⁷.

TARTIŞMAYA SUNULAN OLGULAR

Olgu 1: S.H. 1962 yılında doğmuş, 15 yaşında erkek (gözlem tarihi
01/01/1978), 58 kg, boy uzunluğu 175 cm, kulağ uzunluğu 190 cm, Ekim
1977 de sağaltım için Viersen (B.Almanya) deki Çocuk Psikiatri
Kliniği'ne (Jugendpsychiatrie) yatırılmış. İleri derecede ekzoftalmisi,
konkomitan şaşılığı ve mavi skleraları var; dostça gülümsüyor, her bölüne
gelenle tokalaşmak istiyor. Aile öyküsünde kendisi ile benzer başka bir
olgunun yakınları ile akrabaları arasında bulunmadığı saptandı. Ana
babası ayrı yaşıyor, tek çocuk, astenik habitusda; Çocuk Psikiatri
Kliniğinde yapılan gözleminde intelligenz düzeyinin 5 yaşında olan
normal bir çocuğunkine uyduğu saptanmış. Ayakta dik dururken el parmak
uçları hemen hemen dizlerine yaklaşıyor (Resim 1). Saçları
kahverenginde, ama çok yumuşak ve telleri de ince. Tipik araknodaktilli
var (Resim 2). Lokomotor sistemde ayrıca tüm eklemlerde hiperlaksite,
bunun yol açtığı ağır pes planovalgus, pectus karinatum ile karışık
ekskavatum, lomber kifoz ile kifoskolyoz saptandı; kostalar krista
iliakalara dayandıklarından ve yakınmalara yol açtıklarından ortopedi
konsültasyonu istenmiş. İlk incelemede gözde lens ektopisinin
bulunmadığı açıklanmış. İç hastalıkları açısından yapılan incelemede ise
aort anevrizması ile akciğer amfizemi bulunmuş. Genital organ gelişmesi
yaşına uygun. Hipertrikozis yok.

İskelet kemiklerinin radyolojik incelemesinde yaygın deformite
bulgularına ek olarak osteoporoz görüldü. El kemiklerinin
radyogramlarında metakarplarla proksimal falanksların orta ve distal
falankslara oranla anormal ölçüde uzun oldukları saptandı (Resim 3).
Lomber omur ölçümleri Marfan indeksine uyum gösteriyor (Resim 7). (Sek.4)

Kendine özgü bir tablo yaratan olgunun Homosistinüri ve Marfan
Sendromları açısından laboratuvar inceleme yöntemleri planlandı ve çevre
sağlık kuruluşlarındaki olanaklar araştırılırken S.H.'nin 19/01/1978 günü
akciğer amfizemi, idrar tutanama, ağır siyanoz ve dispne bulgularıyla
yatırıldığı Viersen-Staedtisches Knarkenhau İç Hastalıkları Kliniğinde
eksitus olduğu öğrenildi. Biyokimya laboratuvar sonuçlarına ulaşılamadı.
Ölümine doğrudan yol açan nedenin aort rüptürü olabileceği görüşü
açıklanmıştı.



Resim 3.Olgu I'de ağır pes planovalgus



Resim 4.Olgu I'de egzofthalmus, şağılık, pektus ekskavatum ve karinatum



Resim 5.Olgu I'de lomber kifoz:



Resim 6.Olgu I'in el grafisi: Metakarp ve proksimal falankaların orta ve distal falankslere oranla anormal ölçüde uzun oluşları

Olgu II: M.G. 24 yaşında, erkek, 3 ay önce başlayan, önceleri eforla, son zamanlarda efor olmaksızın da ortaya çıkan soluk darlığı, sıkıntı duygusu, öksürük ve ara sıra kendini gösteren kanlı balgam yakınmaları nedeniyle 04/02/1985'de D.E.Ü.Tıp Fak. İç Hast. Kliniğine yatırılmış.

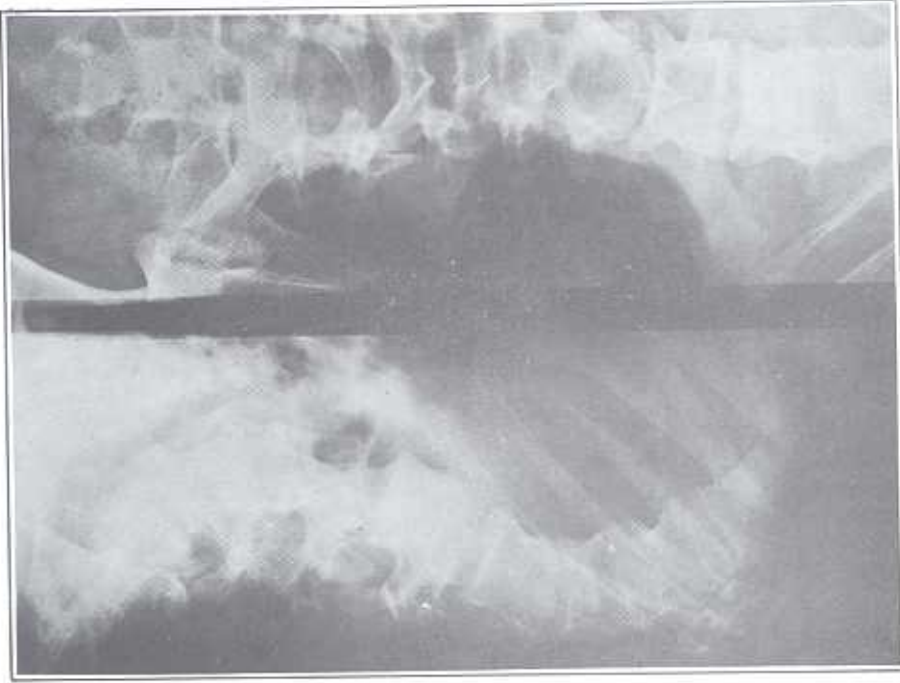
Pes ekino varus nedeniyle her iki ayağına da 2 yıl önce operasyon uygulanmış, 3 ay kadar önce yukarıda tanımlanan yakınmaları göz önünde tutularak Denizli Devlet Hastanesine yatırılmış, Digoxin, İsoadril, Triamteril gibi kalp ilaçlarıyla sağaltım uygulanmış, kalbindeki bozukluğun ancak operasyonla düzeltilebileceği açıklanarak Ankara'ya gitmesi önerilmiş; Ankara'da kendisini inceleyen hekimler "operasyona gerek yok!" demişler. Babası 61 yaşlarında bir kalp sayrılığı sonucu ölmüş.

Sağ gözünde konjenital görme bozukluğu olan M.G. de, fizik bakıda boyunda venöz dolgunluk, hepatojugular refluxe bulundu. TA: 110/70 mm Hg., nabız dak.da 84 ve aritmik, kalpte tüm odaklarda dinlenmekle duyulan ama özellikle aort ve mezokardiyak odakta belirginleşen 3-4/6 emici biçimde diastolik üfürüm var. Kalbin tepe noktası 6. İKA.da, auskültasyonda komplet aritmi ile hızlı ventriküller yanıtı atrial fibrillasyon bulundu. Apekte koltuk altına yayılan sistolik üfürüm var. Gastrointestinal S.de karaciğer orta klaviküler çizgide kaburga kenarını 4 cm. kadar aşıyor.

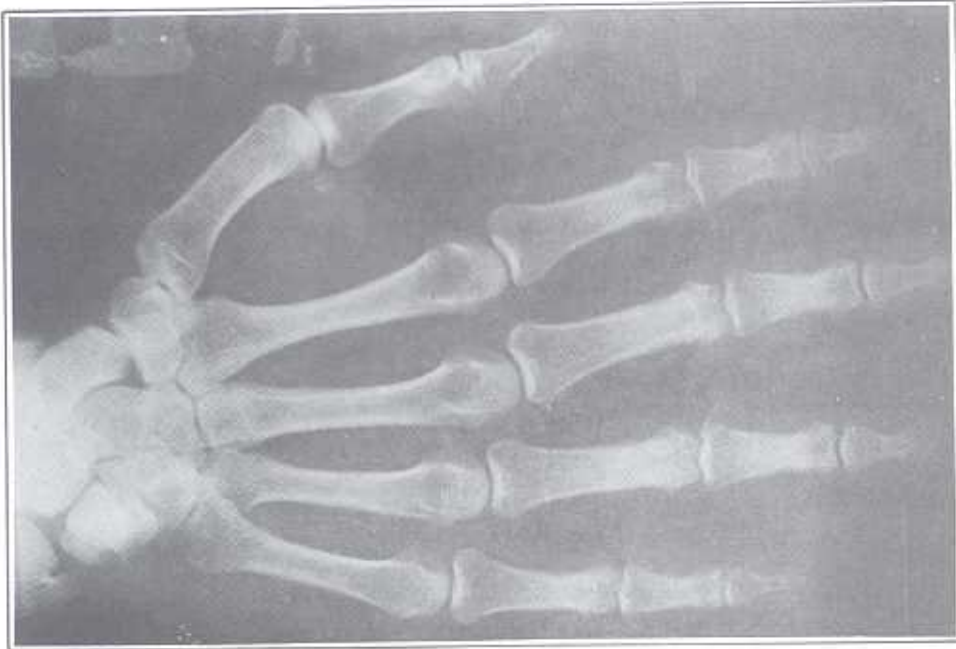
M.G.de subkutan yağ dokusu göreceli azalma gösteriyor. Kulaç uzunluğu 180 cm, boyu 175 cm. Ortopedik incelemede eklemleri hiper fleksibilite göstermiyor. Bilateral opere pes ekino varus deformitesi ile tibial eksternal rotasyon. Bilateral genu valgum. Araknodaktilisi yok, ama ekstremiteler uçları biraz ince, dolichostenomeliyi andırıyor. Sırtta torakal kifoz artmış, lomber lordozu gerileyip biraz düzleşmiş; Skolyozu var.

Radyolojik olarak klinikte saptanan deformitelere uyan bulgular yanında, omurga grafilerinde bikonkav omurlar ile osteoporoz var. El grafilerinde falankslarla metakarpların ölçümleri Marfan için karakteristik değil. Oranlar normal el grafileri ile uyumlu (Şekil 3) (Resim 8)

Laboratuvar incelemesinde idrarda mikroskopik hematüri bulundu (zaman zaman makroskopik hematüri!). İdrar: Dansite 1004, kanda Hb % 12g, Ht % 39, Eritrosit 4.300.000 mm³, Lökosit 7800 mm³, Sedim 1 sa/5mm, Üre 58-78 mg/dl, Serum glukoz 101 mg/dl, Kreatinin 1,1 mg/dl, Na 144 meq/l K 4,5 meq/l, AST 60 U/l (N: 0-40 U/l), ALT 49 U/l (N: 0-40 U/l), Total bilirubin 4,1 mg/dl (direkt : 1,4 mg/dl, indirekt: 2,7 mg/dl), Total protein 6,6 g/dl, Albümin 2,8 g/dl, Globulin 3,8 g/dl Protein elektroforezinde: gamma globulin'lerde artma bulundu; Total lipid 542



Resim 7: Olgu I'in 2 yönlü lomber bölge grafisi: Skolyoz ve lomber kifoz yanında IV. ve V. lomber omur cisimlerinin yüksekliklerindeki anormal artış izleniyor (bak Şekil 4).



Resim 8: Olgu II'nin el radyogramı

mg/dl, Kolesterol 123 mg/dl, Trigliserid 100 mg/dl, EKG: Aritmi komplet ve sol dal blok'u; Tele: Kardiomegali ve aort'ta dilatasyon; Ekokardiografi: Konjestif dilate kardiyopati, genel hipokinezi, düşük EF(0.32), Aort kökünde dilatasyon; Aort+mitral yetmezliği, perikard'da minimal sıvı; USGrafı: Konjestif karaciğer, karında asit, sağ böbrek grade III, sol böbrek belirgin küçük; IVP: Sol böbrek vizüalize olmadı. EEGrafı: Normal; Deri biyopsisi: Normal; Psikiatri konsültasyonu: Normal; Göz konsültasyonunda sağ gözde arkaya-Yukarı lens luksasyonunun olduğu saptandı (Kendi isteği ile taburcu olan M.G.nin 3 ay kadar bir süre sonra evinde öldüğü öğrenildi).

TARTIŞMA:Marfan ve Homosistinüri Sendromlarında kesin tanı laboratuvar inceleme sonuçlarına göre olanaklaşmaktadır. Marfan'; Homosistinüri'den ayıran 1.de idrarda homosistin bulunmaması, bunun yerine hidroksiprolinin saptanması, 2.de ise homosistin artmış olarak kendini göstermesidir.

Sunduğumuz her iki olgunun klinikte saptadığımız göz, kardio-vasküler, lokomotor dizge bulguları gerek Marfan, gerekse Homosistinüri Sendromlarının tablolarında yer almaktadırlar.

Marfan "araknodaktili" olarak da adlandırılmaktadır, bu bulgu Homosistinüri için patognomik değildir. LAST'a göre toplam 292 Marfan olgusunun %81'inde araknodaktiliye rastlanmıştır¹⁵.

Her İki Olgunun Bulgularına Toplu Olarak Bakış:

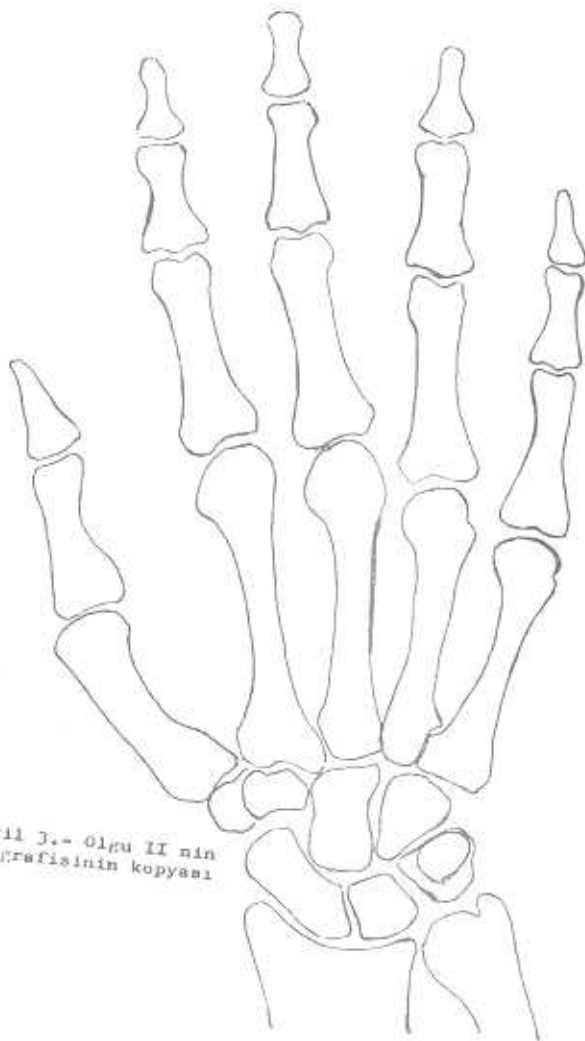
	<u>OLGU I</u>	<u>OLGU II</u>
Anlak düzeyi	düşük	normal
Boy uzunluğu	175 cm	175 cm
Kulaç uzunluğu	190 cm	180 cm
Saçlar	Kahverengi (yumuşak)	kahverengi
Deri altı yağ dok.	Çok az	normal
Lens luksasyonu	-	+
Egzoftalmus	+	-
Mavi sklera	+	-
Hiperfleksibilite	+	-
Arenodaktili	+	-
Pes Planovalgus	+	-
Pes ekinovarus	-	-
Genu valgum	-	+
Pektus karinatum	+	-
Pektus ekakavatum	+	-
Skolyoz	kifoskolyoz	+

Torakal kifoz	artmış	artmış
Lomber lordoz	Lomber kifoz	düzleşmiş
Aort anevrizması	+	+
Kardiomegali	?	+
Osteoporoz	+	+
Bikonkav omur	-	+
Omur indeksi-Marfan-	+	-
Metakarp ve proksimal falanksların orta falanks oranı-Marfan	+	-
İdrarda homosistin	bakılmadı	-
Eksitüs nedeni	Aort anevrizması ?	Aort anevrizması ?

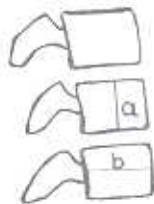
Homosistinüri konusundaki bir çok açıklamalar^{9,12,17,20,26,28} mental retardasyona değinmektedir, bunun oranı %50'ye varmaktadır. Sunduğumuz I.olgunun anlak düzeyi oldukça düşük olarak bulunmuştur, bu durum Homosistinüri ile uyum göstermektedir, Marfan için oldukça enderdir. BROCK Marfan sendromunun semptomlarını obligat ve fakültatif olarak 2 gurup altında toplamıştır Cit 13; obligat olanlardan gövde ve ekstremitelerin aşırı uzunluğuna, grasil bir yapıya, eklemlerdeki hiperfleksibiliteye değinirken, fakültatif semptomlar olarak da toraks ve omurganın deformitelerini, kulak kepçesi ile göz anomalilerini, kalp lezyonlarını, anlak bozukluğunu ve damar genişlemelerini göstermiştir. LAST'a göre toplam 292 olgudaki organ manifestasyonlarında araknodaktili¹⁵ %81, lens luksasyonu %78, aort anevrizması %4 olarak bulunmuştur. Sunulan I.olguda lens luksasyonu yerine mavi sklera, egzoftalmus ve seşilik saptanırken II.olguda Marfan için tipik olan lens luksasyonu formu (arkaya yukarıya) bulunmuştur. Homosistinüride lens ektopisi hemen hemen konstant bir bulgudur, ilerleyen yaşla manifest olur, lens ektopisi bulunmayanlar hafif gidişli ve B₆ vitaminine yanıt veren olgulardır^{12,17,26}.

Marfan Sendromu tanısı için 1987'de CHAN (Mayo Clinic) 4 major bulgu vermiştir. Bunlardan 2'sinin bulunması tanı için yeterli olmaktadır: 1-Aile öyküsü, 2-Dolikostenomeli (long limb habitus) 3-Lens dislokasyonu, 4-Aort kökü bozukluğu.

I. ve II. olguların aile anamnezinde Marfan Sendromu için ilişki bulunamamıştır, ama Homosistinüri için de bir ilişki yoktur. I.olguda karakteristik dolikostenomeli vardır, II. de yoktur. Lens luksasyonu I.olguda bulunmayıp II.olguda tipik formunu göstermiştir. Aort kökü bozukluğu her ikisinde de bulunan ve büyük bir olasılıkla her ikisini de eksitüsa gösteren bir bulgudur. Homosistinürinin laboratuvar incelemesi I.olguda yapılamamış, II.olguda olumsuz sonuç vermiştir.

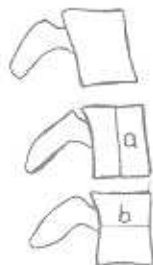


Şekil 3.- Olgu II nin el grafisinin kopyası



Normal

$$\frac{a}{b} = \frac{33}{37} = 0.9$$



MARFAN

$$\frac{a}{b} = \frac{45}{30} = 1.5$$

Şekil 4.- Omur İndeksi

Her iki olgunun da, etyolojisinde gen mutasyonunun yattığı Marfan olduğu kanısına varıldı.

Her iki olgunun radyograflarında Marfan için oldukça tipik olan osteoporoz bulunmuştur. FAUCHETT, R. ile STAGNARA, P.nin açıkladıkları Marfan Omur İndeksi'nin I.olgunun lomber omur grafililerindeki bulgularla uyum göstermesi, bunun Marfan olduğunu düşündürmektedir (Resim 7)(Şek. 4)

Homosistinüride tromboembolik olayların eksitusa yol açtıkları ve bunların ön planda oldukları vurgulanmaktadır^{12,26}; koroner arterlerde tıkanmalara bağlı olarak erken yaşlarda eksitus olabilir²⁶, ama aort anevrizmaları karakteristik değildir.

MARTELLİ et al¹⁸ (1963) Marfan Sendromunda myokarda düşük Thallium tutuşu gösteren fibrozis alanları olabileceğini göstermiştir. Marfan olgularında 3,5 ve 9 aylıkdakilerde bile aortada anevrizmal genişlemelerin olduğu saptanmıştır³⁰, ama dissekan aort anevrizması ile rüptürler erken çocukluk dönemlerinde enderdir; bunlar sayırlık tablosu tam olarak oluştuğunda ya da erişkin yaşlarda kendilerini gösterirler ve en önemli ölüm nedenini oluştururlar.

Sunulan her iki olgunun da ölüm nedeni, büyük bir olasılıkla, aort anevrizmasına bağlı olan rüptürdür.

SONUÇ:

- 1.Marfan ve Homosistinüri Sendromları kalıtsal bozukluklardır; Marfan otozomal dominant, Homosistinüri ise otozomal resessiv geçiş karakteri göstermektedir.
- 2.Marfan ve Homosistinüride göz, kardiovasküler ve lokomotor dizge bozukluklarına rastlanmaktadır, klinik tablolar birbirlerine benzeyebilmektedir.
- 3.Marfanda mental retardasyon yok denecek kadar az olguda ortaya çıkarken, bu Homosistinüride konstant bir bulgudur.
- 4.Lens luksasyonu Marfanda arkaya-yukarı Homosistinüride aşağı doğrudur.
- 5.Marfanda ön planda aort kökü bozukluğu ve anevrizması yer alırken, Homosistinüride tromboembolik olaylar organ bozukluklarına yol açmaktadırlar.
- 6.Marfanda biyokimyasal olarak idrarda hidroksprolinler artma gösterirken, Homosistinüride kanda ve idrarda homosistin değerleri artar.
- 7.Marfanda eksitus nedeni, bizim olgularımızda olduğu gibi, genç yaşlarda Aort anevrizmasına bağlı rüptürler olmaktadır. Homosistinüride ise buna tromboembolik olayların yol açtığı kalp-damar bozuklukları neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. BERNBECK, R., DAHMEN, G.: Kinderorthopaedie; Skoliosen bei Systemkrankheiten, 184-186, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1976.
2. BIRCH, J.G., HERRING, J.A.: Spinal deformity in MARFAN Syndrome, J. Pediatr. Orthop. 1987; 7(5), 546-552.
3. BOERS, G.H., FOWLER, B., SMALS, A.G., TRIJBELS F.J., LEERMAKERS, A.I., KLEIJER, F.J., KLOFFENBORG, P.W.: Improved identification of heterozygotes for homocystinuria due to an enzyme determination in cultured fibroblasts, Hum. Genet. 1985; 69(2), 164-169.
4. CARSON, N.A.J., CUSWORTH, C.A., DENT, C.E., FIELD, C.M.B., NEILL, D.W., WESTALL, R.G.: Homocystinuria: A new inborn error of metabolism with mental deficiency, Arch. Dis. Childh., 1963; 38, 425-436.
5. CHAN, K.L., CALLAHAN, J.A., SEWARD, J.B., TAJIK, A.J., GORDON, H.: Marfan Syndrome diagnosed in patients 32 years of age or older, Mayo Clin. Proc., 1987; 62(7), 589-594.
6. EXNER, G.: Marfan Syndrom, Orthopaedie in Praxis und Klinik, Band 4, Allg. Orthop. 6.37, Georg Thieme-Stuttgart, 1982.
7. FAUCHETT, R., STAGNARA, P.: Die Skoliose bei Arachnodactylie, Zeitschrift Orthop. und Grenzgebiete, 1975; 113, 566-568, F.Enke Verlag Stuttgart.
8. FENSON, A.H., BENSON, P.F., CREES, M.J., ELLIS, M., RODECK, C.H., VAUGHANN, R.N.: Prenatal exclusion of homocystinuria (Cystathionine beta-Synthase deficiency) by assay of phytohaemagglutinin-stimulated fetal lymphocytes, Prenat. Diagn. 3(2), 1983; 127-130.
9. FIELD, C.M.B., CARSON, N.A.J., CUSWORTH, D.C., DENT, C.E., NEILL, D.W.: Homocystinuria: A new disorder of metabolism, X. Int. Cong. Paed. (Lissabon), 1962; p.274.
10. GOTT, H.: Marfan Syndrom, Röntgendiagnostik der Skeletterkrankungen, Part 3 (Edited by L.DIETHELM) 1969; 654-661, Springer, Berlin.
11. GROEBE, H.: Homocystinurie, Dtsch. med. Wechr., 1973; 98, 1313-1319, Georg Thime Verlag-Stuttgart.
12. GROEBE, H., MUELLER, K.M.: Homocystinurie, Dtsch. Aerzteblatt, 1976; 43, 2485-2493.

13. GUTSCHANK, H.: Ein Fall von Arachnodaktylie, Verhandlungen der Dtsch. Orthop. Gesellschaft, 29 Kong. Beilageheft der Zeitsch. der Orthop. Chirurgie, 1935; 62, 150-154, Ferdinand Enke-Stuttgart.
14. HUSTINX, T.W.J., von OLPHEN, A.H.F.: An XYX chromosome pattern in a boy with Marfan's Syndrome, Genetics 1963; 34: 262, p.852.
15. LAST, U., VOGEL, F.: Bemerkungen zum Marfan Syndrom; Dtsch. med. Wsch., 1957; 82, 746-747.
16. LEIBER, B., FISCHER, G., RIEMANN, A.: Marfan Syndrome, Anaesth. Prax., 11, 85-87, Hans Marseille Verlag-München, Anaesth. Prax. 1975; 11, 85-87.
17. LEIBER-OLBRICH; Homocystinurie Syndrom. Die Klinischen Syndrome, Band I, 1961; 472, Urban-Schwarzenberg.
18. MARTELLI, M., SAPONARO, A.: La sindrome die Marfan (Marfan Syndrome) Minerva Med. 74(41), 1983; 2429, 2438.
19. MUELLER, G., LUBS, H., SEIDLITZ, G., SCHNEYER, U., SCHNEIDER, J.: Homocystinurie, Zeitsch. gesammte Inn. Med. 1983; 38(13), 344-347.
20. NELSON: Textbook of pediatrics, 12. Edition, 428-430 (Grant Morrow III and Victor H. Auerbach), W.B. Saunders Co., Philadelphia 1983.
21. PETITALOT, J.P., CHAIX, A.F., BARRAINE, R.: Echocardiographic features of triple valve prolapse with incompetent foramen ovale in Marfan's Syndrome, Am. Heart J., 1986; 111(1), 187-189.
22. RAMOS ARROYO, M.A., WEAVER, D.E., BEALS, R.K.: Congenital contractural arachnodactyly, Report of four additional families and review of literature, Clin. Genet. 1985; 27(6), 570-581.
23. ROARK, J.W.: Marfan's Syndrome. Report of one case with autopsy, special histological study and review of the literature Arch. Int. Med. 1959; 103, 123.
24. SCHINDLER, H.: Marfan-Syndrom mit Morbus Addison und Akromegalie, Wiener Med. Wochenschr., 1975; 45, 643-644.
25. SIEGENTHALER, W.: Das Marfan Syndrom, Dtsch. Med. Wochr. 1956; 81, 1188-1192.
26. SKOVBY, F.: Homocystinuria, Acta Paediatrica Scandinavica, Supplement 321, Copenhagen, 1985.

27. SOULEN, R.L., FISHMAN, E.K., PYERITZ, R.E., ZERHOUNI, E.A., PESSAR, M.L.: Marfan Syndrome: evaluation with MR imaging versus CT, *Radiology* 1987; 165(3) 697-701.
28. TAMBURRINI, O., BARTOLOMEO, De IURI, A., ANDRIA, G., ST STRISCIUGLIO, P., DEL GIUDICE E., PALESCANDOLO, P., SARTORIA, R.: Le alterazioni scheletriche dell'omocistinuria in età pediatrica (Bone changes in homocystinuria in childhood), *Radiol Med. (Torino)*, 1984; 70(12): 934-942.
29. TIJO, J.H., POCK, T.T., ROBINSON, A.: The human chromosomal satellites in normal persons and in two patients with Marfan's Syndrome, *Proc. Nat. A. Acad. Sc.* 1960; 46: 532.
30. WARKANY, J.: Congenital malformations, Year Book Medical Publishers Inc. 1971, p:(850-857), Marfan's Syndrome) 1971; 857-858; Homocystinuria.
31. WYNGAARDEN, J.B., SMITH, L.H.: Marfan's Syndrome 1985; p.1141, Homocystinuria p. 1131, Cecil Textbook of Medicine, W.B. SAUNDERS Company.