

LOWE SENDROMLU BİR OLGUNUN DAVRANIŞ FENOTİPİNE YAKLAŞIM*

Mehmet SEVEN, Zuhâl SUYUGÜL,
Adnan YÜKSEL, Seniha HACIHANEFİOĞLU,
Ahmet AYDIN, Asım CENANİ

Background.- The Lowe syndrome or oculocerebrorenal syndrome is a rare X linked recessive hereditary diseases which involves ocular defects, nervous system anomalies and renal dysfunction. The stubbornness, temper tantrums and complex repetitive movements (stereotypy) are seen frequently in these patients. Whether these behavior patterns simply reflect the multiple disabilities found in some developmentally impaired individuals with or without Lowe syndrome or is a specific genetically - determined behavioral phenotype of Lowe syndrome is unknown.

Observation.- In this paper a 12-year old male patient with Lowe syndrome has been described with behavioral anomalies like stubbornness, temper tantrums and stereotypic behaviours.

Seven M, Suyugül Z, Yüksel A, Hacihanefioğlu S, Aydın A, Cenani A. The approachment to behavioral phenotype of a case with Lowe syndrome. *Cerrahpaşa J Med* 1998; 29 (1): 43-46.

GİRİŞ ▲

Lowe sendromu (LS), diğer ismiyle okuloserebrorenal sendrom, konjenital katarakt, glokom, nistagmus gibi oküler defektlerin, hipotoni, mental retardasyon, arefleksi gibi sinir sistemi bozukluklarının ve ilerleyici renal tübüler disfonksiyon, asidozis, hiperaminoasidüri gibi renal disfonksiyonların görüldüğü, daha çok beyaz ve sarı ırkta rastlanan X'e bağlı resesif bir hastalıktır.^{1,2} Hastalık üç dönemde ortaya çıkmaktadır. Yeni doğan devresinde konjenital katarakt gibi major oküler bozukluklar, çocukluk çağında renal tübüler disfonksiyonlar, geç çocukluk çağında ise metabolik problemler ve davranış bozukluğu ile kendini göstermektedir.³

Sendromun geninin Xq24-26 da lokalize olduğu,⁴ ayrıca 75 kd ağırlığında inositol polyphosphate 5' phosphatase'a homolog aday bir genin de bulunduğu bildirilmektedir.⁵⁻⁶

Lowe sendromunda inatçılık, huysuzluk, aksilik, somurtkanlık ve kompleks tekrarlayıcı hareketler (stereotipi) gibi davranış bozuklukları gözlenmektedir, bu bozuklukların prevalansı, görsel problemlili ve mental retardasyonlu bireylerde görülen davranış bozukluğuna göre oldukça yüksek bulunmuştur.^{2,7,8} Ayrıca diğer genetik sendromlarda gözlenen davranış bozukluklarından da farklılık göstermektedir.² Ancak bu sendromda gözlenen davranış bozukluklarının mental retardasyon ve görsel bozukluğu olan çocukların genel bir bulgusu mu, yoksa sendroma özgü bir davranış mı olduğu henüz tam bilinmemektedir.

OLGU ▲

On iki yaşındaki erkek hastamız, görmeme, huysuzluk, inatçılık, hırçınlık, istemsiz el ve kol hareketleri nedeniyle ailesiyle birlikte merkezimize başvurdu. Hastamızın doğumdan beri görmediği, 10 aylıkken oturduğu, iki yaşında yürüdüğü, huysuzluk, hırçınlık, inatçılık gibi davranış bozukluklarının iki yaşından itibaren fark edildiği ve günümüze kadar bu olayların gittikçe artarak devam ettiği bildirildi. Bir yaşında rahitis tanısı

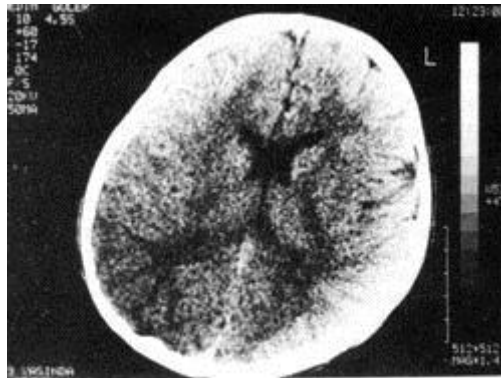
konulduğu, üç yaşına kadar kalsiyum ve D vitamini kullanıldığı, ailede akrabalık olmadığı ve benzer bir hastalığın gözlenmediği öğrenildi.

Yapılan klinik değerlendirmede hastamızın her iki gözünde, korneada opasite, katarakt, glokom, arayıcı nistagmus ile birlikte inatçılık, huysuzluk, terslik, somurtkanlık gibi davranış bozukluklarının olduğu, derin tendon reflekslerinin alınamadığı, kas tonusunun azaldığı, özellikle ellerde ritmik istemsiz hareketlerin olduğu saptandı (Şekil 1).



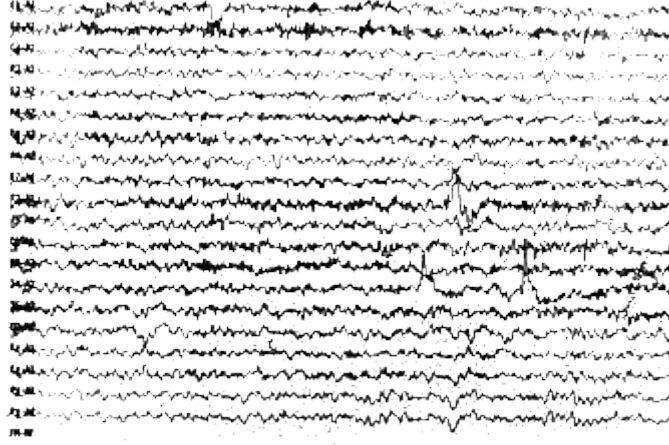
Şekil 1. Olgunun yüzü. Her iki gözde katarakt.

Laboratuar incelemesinde, kan gazları normal sınırlarda, serum Ca: 8.1 mg/dl, P: 5.1 mg/dl, alkali fosfataz: 573 IU/ml, İdrar pH: 6, dansite 1005, proteinüri ve yaygın aminoasidüri saptandı. BBT'de cavum septi pellucidum ve vargae anomalisi gözlemlendi (Şekil 2).



Şekil 2. Olgunun BBT'de cavum septi pellucidum ve vargae anomalisi

EEG de yüksek frekanslı (18-20 cps) ve düşük amplitüdüli jeneralize aktivite gözlemlendi (Şekil 3).



Şekil 3. Olgunun EEG'sinde yüksek frekanslı düşük amplitüdü jeneralize aktivite görünümü.

IQ: 54 idi ve Vireland Adaptif davranış skalası uygulanmasında yukarıda bahsedilen davranış bozuklukları saptandı. Radyolojik muayenede radial ve ulnar angulasyonla birlikte kemik dansitesinde azalma gözlemlendi (Şekil 4).



Şekil 4. Kemik dansitesinde azalmayı gösteren radyolojik görünüm

TARTIŞMA ▲

Lowe sendromlu bireylerde intellektüel fonksiyonun saptanması oldukça önemli klinik bir bulgudur. Zekanın doğru tayini, mental retardasyonun yüksek prevalansının olduğu bu grupta davranış bozukluğunun, etyolojisinin ve doğasının anlaşılmasında oldukça önemlidir. Bu

sendromda algılama ve davranışın gözden geçirilmesinde hastaların zeka oranlarının normalden debile kadar oldukça farklı bir spektrum gösterdiği görülmüştür.⁹ Ancak bu hastalarda, görsel sorunlardan dolayı hastaların ancak %65'inde zeka tam olarak değerlendirilebilmektedir.⁸

Lowe sendromlu çocuklarda bizim olgumuzda olduğu gibi inatçılık, sinirlilik, huysuzluk ve stereotipik hareketler gibi davranış bozuklukları sık görülmektedir. Bu durumlar otistik veya gelişme bozukluğu olan çocuklarda da sık görülmesine rağmen, Lowe sendromlu çocuklar bu çocuklarda görülen iletişim bozukluğunu göstermemektedirler.^{7,8} Yapılan çalışmalarda Lowe sendromundaki bu davranış bozukluğu fenotipinin, kısmen sendromla ilgili görme bozukluğu ve zeka geriliğinden kaynaklanabileceği bildirilmesine rağmen beklenenden çok daha yaygın olduğu gözlenmiştir.^{2,10} Bu yaygınlığın nedeni, tanımlanan diğer genetik hastalıklardaki tipik davranış karakterleri ortaya çıkaran ilgili spesifik genlerin tanınması ile açıklanacaktır. Lowe sendromunda görülen davranış bozuklukları ilk bakışta diğer genetik sendromlarda görülenlere benzerlik göstermesine rağmen, bu hastalıkların tam davranış fenotipleri birbirinden farklıdır, bu farklılıklar tanının konmasında da önemlidir. Örneğin, Lesch Nyhan, Smith Magenis ve Prader-Willi sendromlarında destrüktif, zararlı, tahrip edici davranışlar ön plandadır ve bu davranışlar stereotipik bir biçimde eksprese olurlar, oysa Lowe sendromunda görülen hırçınlık ve anlamlı saldırganlık farklıdır.^{11,12} Yine Rett ve Angelman sendromlarında görülen selim stereotipler Lowe sendromunda da gözlenir, fakat Lowe sendromundan farklı olarak bu sendromlarda organların fonksiyonel kullanım yokluğu gözlenir. Örneğin Rett sendromunda ellerin kullanımı ve Angelman sendromunda anlamsız gülme gibi.^{13,14} Fragile X sendromunda da Lowe sendromunda görülene benzer aksilik, terslik ve huysuzluk görülmesine rağmen buradaki davranış bozuklukları his ve duyguların modülasyonlarında genel bir zorluk ile beraberdir.¹⁵ Ayrıca Tourette sendromundaki davranış bozuklukları da Lowe sendromundakine benzemesine rağmen bu sendromda birlikte görülen tikler, obsessif, kompulsif bozukluklar ve dikkat bozuklukları ayırıcı tanıda önemlidir.¹⁶

Bu sendromda genotip ve davranış fenotipi arasındaki ilişki yorumlandığında oldukça dikkatli olunmalıdır, genotip ve biyolojik çevre davranışın oluşmasında potansiyel birer etkidir. Lowe sendromuna sebep olan metabolik defektlerle ilgili öncül deliller davranış değişiklikleri ile sebepsel ilişkiyi henüz açıklayamamakla birlikte Lowe sendromuna neden olan genin bulunması, altta yatan biyokimyasal defektin saptanmasında ve selüler mekanizmanın ortaya çıkarılmasında önemli yararlar sağlayacaktır. Yapılan bir çalışmada, bulunan aday genin inositol polyphosphate 5' phosphatase'a oldukça homolog olduğu gösterilmiştir.⁵ İnositol fosfatazın sinir sisteminde kalsiyum kanalları modüle ettiği ve hafıza ve davranışla ilgili olduğu bilinen hipokampusta oldukça bol miktarda bulunduğu bilinmektedir.¹⁷ Bununla birlikte Lowe sendromunda metabolik ve ilgili nöroanatomik değişiklikler tam olarak anlaşılabilmiştir. Bu sendromda serebral görüntüleme tetkiklerinde periventriküler alanda artmış intensite ve kistler bulunmuş fakat zeka düzeyi ile korelasyon saptanabilmiştir.^{15,19} Bizim olgumuzda gözlediğimiz cavum septi pellucidum ve vergae anomalisi şu ana kadar bildirilen olgularda gözlenmemiştir.

Sonuç olarak Lowe sendromunda gözlenen davranış bozukluğu fenotipinin, bu sendromda görülen görsel, motor ve intellektüel bozukluğun bir sonucu olarak değil, hastalık geninin pleiotropik etkisi sonucu ortaya çıktığı söylenebilir.

ÖZET ▲

Lowe sendromu, (okuloserebrorenal sendrom) göz, sinir sistemi ve böbrekleri tutan, nadir görülen X'e bağlı resesif bir hastalıktır. Bu hastalarda inatçılık, hırçınlık, huysuzluk ve kompleks tekrarlayıcı hareketler (Stereotipi) oldukça sık görülmektedir. Bu davranışların, Lowe sendromu olsun veya olmasın gelişme geriliği olan bireylerin fenotipini mi, yoksa Lowe sendromuna özgü bir davranışı mı yansıttığı bilinmemektedir. Bu makalede Lowe sendromu tanısı konulan 12 yaşındaki erkek hastamızda izlenen inatçılık, huysuzluk gibi davranış bozuklukları değerlendirildi.

KAYNAKLAR ▲

1. Lowe CU, Terrey M, Maclachan EA. Organic aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation. A clinical entity. Am J Dis Child 1952; 83: 164-184.
2. Kenworthy L, Charnas L. Evidence for a discrete behavioral phenotype in the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. Am J Med Genet 1995; 59: 283-290.
3. Thomas GP, Grimm SE. Lowe's syndrome: Review of literature and report of case. J Dentistry Children 1994; Jan-Feb: 68-70.
4. Silver DN, Lewis RA, Nussbaum RL. Mapping the Lowe oculocerebrorenal syndrome to Xq24-q26 by use of restriction fragment length polymorphism. J Clin Invest 1987; 79: 282-285.
5. Attree O, Olivos IM, Okabe I, Bailey LC et al. The Lowe's oculocerebrorenal syndrome gene encodes a protein highly homologous to inositol polyphosphate 5-phosphatase. Nature 1992; 358: 239-242.
6. Bailey Jr LC, Olivos IM, Leahey AM, Attree OF et al. Characterization of a Candidate Gene for OCRL. Am J Genet 1992; 51 (Supp) A4-6.
7. Gardner W, Motfatt C. Agressive behavior: definition. assesment. treatment. Int Rev Psychiatry 1990; 2: 91-100.
8. Kenworthy L, Park T, Charnas LR. Cognitive and behavioral profile of the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. Am J Med Genet 1993; 46: 297-303.
9. Abbassi V, Lowe CU, Calcogno PL. Oculo-cerebro-renal syndrome: A review. Am J Dis Child 1968; 115: 143-168.
10. Guess D. The Influence of visual and ambulatory restrictions on stereotyped behavior. Am J Ment Defic 1966; 70: 542-547.
11. Greenberg F, Guzzetta V, Motes de Oca-Luna R, Magenis E et al. Molecular analysis of the Smith Magenis Syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del (17) (p 11. 2). Am J Hum Genet 1991; 49: 1207-1218.
12. Nyhan W. Behavior in Lesch-Nyhan Syndrome. J Autism Child Schizophr 1976; 6: 235-252.
13. Hagberg B, Dicordi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful handuse in girls: Rett's syndrome: Report of 35 cases. Ann Neurol 1983; 14: 471-479.
14. Williams C, Frias J. Angelman syndrome. Birth Defects Encyclopedia. Ed. Buyse ML. (Third Edition) Cambridge. Blackwell Scientific Publication 1990: 140-141.
15. Bergman JD, Dykens E, Watson M, Ort S, Leckman JF. Fragile X syndrome: variability of phenotypic expression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1983; 26: 463-471.
16. Kurlon R. Tourette's syndrome: Clinical concepts. Neurology 1989; 39: 1625-1630.
17. Ferris C, Snyder S: Inositol 1,45-trisphosphate-activated calcium channels. Ann Rev Phys 1992; 54: 469-488.
18. Demmer LA, Wippold F, Dowton SB. Periventricular white matter cystic lesions in Lowe syndrome. A new MR finding, Peditry Radiol 1992; 22: 76-77.
19. Chornas LR, Gahl WA, The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. Adv Peditry 1991; 38: 75-107.

-
- *Anahtar Kelimeler:* Lowe sendromu, Okuloserebrorenal sendrom, Davranış bozukluğu; *Key Words:* Lowe syndrome, Oculocerebrorenal syndrome, Maladaptive behaviour; *Alındığı Tarih:* 22 Ocak 1997; Uzm. Dr. Mehmet Seven, Uzm. Dr. Zuhal Suyugül, Doç. Dr. Adnan Yüksel, Doç. Dr. Seniha Hacıhanefioğlu, Prof. Dr. Ahmet Aydın, Prof. Dr. Asım Cenani: İÜ Genetik ve Teratoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (GETAM). *Yazışma Adresi (Address):* Dr. M. Seven, Posta Cad. No. 104/2 Güngören, İstanbul.