

# İzole Hemihipertrofi (Hemihiperplazi): Bir Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

## Isolated Hemihypertrophy (Hemihyperplasia): A Case Report and Review of The Literature

**Levent Yazmalar, Mustafa Akif Sarıyıldız, İbrahim Batmaz, Hüsamettin Çavaş**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Diyarbakır

### Özet

Hemihipertrofi (hemihiperplazi) kranium, yüz, gövde, ekstremiteler ve parmakların asimetrik büyümesi ile karakterizedir. İzole olabileceği gibi bazı sendromlarda görülebilmektedir. Hem sendromik hem de izole hemihipertrofide Willms tümörü, hepatoblastom ve adrenal hücre karsinomu gibi embroyonel ve abdominal tümörlerin görülme sıklığı artmıştır. Bizde bu açıdan izole hemihipertrofi olguyu literatür eşliğinde sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Hemihipertrofi, Hemihiperplazi, Beckwith-Wiedeman sendromu

**Başvuru Tarihi:** 03.08.2012 **Kabul Tarihi:** 20.12.2012

### Abstract

Hemihypertrophy (Hemihyperplasia) is characterized by asymmetric overgrowth of cranium, face, trunk, limbs and digits. It may be an isolated form or it may occur in several syndromes. In both syndromic and isolated hemihypertrophy there are an increased risk of embryonal tumors, most commonly Wilms tumor, although other abdominal tumors such as hepatoblastoma and adrenal cell carcinoma also occur. Consequently, along with the literature, we present a case of patient with Isolated Hemihypertrophy.

**Keywords:** Hemihyperplasia, Beckwith-Wiedemann syndrome

**Application:** 03.08.2012 **Accepted:** 20.12.2012

### Giriş

Hipertrofi doku ya da organa ait hücrelerin hacminde artış ile büyümesi iken hiperplazi doku ya da organa ait hücrelerin sayıca artışına bağlıdır fakat literatürde sıklıkla hemihipertrofi ve hemihiperplazi eşanlamda kullanılmaktadır. Hemihipertrofi(hemihiperplazi) ekstremiteler, gövde, yüz veya tüm vücudun asimetrik büyümesi ile karakterize konjenital anomali olup Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS), Klippel-Trenaunay-Weber sendromu, Silver-Russell sendromu, Proteus sendromu ve diğer birçok sendromla sıklıkla ilişkilidir. Herhangi bir sendroma eşlik etmeyen formlar izole veya idyopatik hemihipert-

rofi (İHH) olarak adlandırılmaktadır. İnsidansı 1:13,000-1:86,000 canlı doğum arasındadır.<sup>1</sup> İHH'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir ve sıklıkla sporadik olarak görülsede ailesel geçiş de tanımlanmıştır.<sup>2</sup> Hem sendromik hemihipertrofi (SH) hem de İHH'de, Willms tümörü (WT), hepatoblastom ve adrenal hücre karsinomu gibi embroyonel ve abdominal tümörlerin sıklığı artmıştır. BWS ve İHH'de artmış abdominal tümör insidansı 11p15 kromozomundaki paternal uniparental disomy (pUPD) ve H19 metilasyon defekti ile ilişkili bulunmuştur.<sup>3</sup>

Bu yazıda az sayıda görülen ve eşlik edebilen abdominal tümörler nedeni ile yakın takip gerektiren İHH'li bir olgu-

yu ve ilgili literatürlerin kısa derlemesini sunmayı amaçladık.

### Olgu Sunumu

Sağ üst ekstremitede aşırı büyüme ve şişlik şikayeti ile polikliniğimize başvuran 11 yaşındaki kız çocuğunun mevcut semptomu doğumundan 1 hafta sonra ailesi tarafından fark edilmişti. Önceleri sadece proksimalde olan şişlik zamanla yavaş yavaş distale doğru artmaya başlamış ve herhangi bir tanı almamıştı. Aile öyküsünde özellik yoktu. Mevcut şişlik sağ kol, ön kol ve başparmağı içermekteydi (Resim 1 ve 2). Fizik muayenesinde eklem hareket açıklıkları normaldi ve sağ ekstremitede sola göre daha fazla olmak üzere proksimalde 8 cm, distalde 5 cm ve baş parmakta 3 cm'lik çap farkı mevcuttu. Sağ üst ekstremitede ödem yoktu. Herhangi bir sendromu düşündürecek anormal yüz görünümü, makroglossi, karın duvar defekti, vasküler ve cilt bulguları saptanmadı. Direk grafi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sağ ekstremitede belirgin yumuşak doku şişliği ve başparmakta makrodaktili mevcuttu (resim 3 ve 4). Batın ultrasonografisi(USG) normaldi. Alfa-feto protein (AFP) değeri 0,4 IU/ml saptandı(normal değer 0,5-5,5). Tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid hormonları, sedimentasyon ve tam idrar tahlili normaldi. Gen analizi hastanemizde çalışılmadığı için yapılamadı. Hastaya mevcut bulgularla sporadik izole hemihipertrofi tanısı konularak 6 ayda bir takip önerildi.

Resim 1: Sağ üst ekstremitede belirgin hipertrofi



Resim 2: Sağ el başparmakta hipertrofi



Resim 3: El-el bileği X-ray anteroposterior grafide başparmakta kemik ve yumuşak doku şişliği



Resim 4: Sağ el manyetik rezonans görüntüleme yumuşak dokuda hipertrofi



## Tartışma

Hemihipertrofi (hemihiperplazi) kranium, yüz, ekstremite, gövde ve parmakların asimetrik büyümesi ile karakterizedir. Anatomik olarak basit (tek ekstremite tutulumu), kompleks (vücudun yarısının tutulumu) ve hemifasyal (yüzün yarısının tutulması) hemihiperplazi olarak sınıflandırılır. Beckwith-Wiedemann, Klippel-Trenaunay-Weber, Silver-Russell, Proteus, McCune Albright, Mafucci sendromu ve nörofibromatozis gibi hastalıklarla ilişkili sendromik hemihipertrofi olabileceği gibi izole formlar da olabilmektedir. İHH nedeni bilinmemektedir ve BWS'nun inkomplet ekspresyonu olabileceği belirtilmiştir. Bayanlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla görülmektedir. Bayanlarda ve sağ tarafta daha fazla görülmesinin nedeni bilinmemekle birlikte önceki raporlarda belirtilmiştir. İHH'li çocuklarda ortalama yaşam süresi beklenebilmekle birlikte eşlik eden anomaliler uzun dönem prognozunu değiştirebilmektedir.<sup>4</sup> Sıklıkla sporadik olarak görülse de ailesel geçiş de tanımlanmıştır.<sup>2</sup> Olgumuzun aile öyküsünde benzer sendromların olmaması ve diğer eşlik eden bulguların yokluğu nedeniyle hastamız sporadik, izole basit hemihipertrofi olarak değerlendirildi.

İHH tanısı ve takibi artmış kanser riski nedeni ile önemlidir. Tümör insidansı yaklaşık olarak BWS'unda %5-10 ve İHH'de %6 civarındadır. WT, hepatoblastom ve adrenal tümörler bu hastalıklarda en sık görülen tümörlerdir.<sup>5</sup> Hoyme ve ark.<sup>4</sup> 168 İHH'li hastada neoplazi insidansını %5,9 bulmuş ve BWS'unda hemihiperplazi sıklığını %12,5 olarak belirtmiştir. Ayrıca bu çalışmada 6 yaşına kadar 3 ayda bir, sonrasında puberteye kadar 6 ayda bir batın USG takibi önerilmiştir.

Başka bir çalışmada da 34 İHH'li ve 29 BWS'lu (10 hasta HH'li, 9 hasta HH'siz) toplam 63 hasta batın USG, moleküler inceleme ve AFP değerlerine bakılarak araştırılmıştır. HH'li hastalarda sağ taraf sola göre daha fazla tutulmuştur (1.44/1). Yirmi dört (%54,5) vakada tek bölge etkilenirken, 2 vakada yüz (%4,5) ve 18 (%41) vakada ise vücudun birden fazla bölgesi etkilenmiştir. 17'si BWS ve 3'ü İHH olmak üzere 20 hastada metilasyon çalışması yapılmış ve sırasıyla anormal metilasyon paterni 10 (59%) ve 1(33%) olarak bulunmuştur. Bu hastaların sekizinde

LIT1 ve üçünde H19 metilasyon defekti saptanmıştır. LIT1 anormallığı olan hastanın birinde hemanjiom görülmesine rağmen anormallik saptanan hastaların hiçbirinde malign tümör saptanmamıştır. Batın USG'sinde 25 hastada anormallik saptanmış ve en sık (11/63) böbrek boyut farklılığı görülmüştür. AFP değerleri yüksek iki hastada tomografi ve MR ile desteklenen karaciğerde hemanjiom/hemajiyendotelyoma saptanmıştır. Biyopsi sonuçları sağ kol hemihipertrofili 6 aylık erkek hastada hepatoblastom ile BWS'lu 1 yaşında erkek hastada nefroblastomatozis ile uyumlu saptanmıştır. Ayrıca 2 hastada splenomegali, 2 hastada karaciğer ve böbrekte kalsifikasyonlar ve 1 hasta da karaciğer kisti saptanmıştır. Plazma AFP değeri doğumda normalde yüksektir ve birkaç gün içinde hızla düşer. Postnatal yüksek serum AFP değerleri prenatürte, medikal problemler ve karaciğer tümörleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Yaşamın ikinci ayından sonra 50000 ng/ml üzerindeki AFP değerleri karaciğer lezyon riski ile korele olabilmektedir.<sup>5</sup> Buna ek olarak BWS'lu hastalarda postnatal AFP değerlerindeki azalmanın daha yavaş olduğu belirtilmiştir.<sup>6</sup>

Dampsey ve ark.<sup>3</sup> 10 yıllık retrospektif çalışmada SH ve İHH'li hastalarda abdominal tümör insidansını araştırmıştır. On SH'li hastalardan BWS'lu bir hastada hepatoblastom saptanmıştır. SH'li hastalarda insidans %10 olarak belirtilmekle birlikte bu oran önceki çalışmalarla benzerdir. İHH'li 250 hastanın biri adrenal karsinom, ikisi WT olmak üzere toplam üç hastada (%1,2) abdominal tümör saptanmış ve bu oran Hoyme ve arkadaşlarının çalışması ile birlikte değerlendirildiğinde oran %3,1 (13/418) olmaktadır. Ayrıca 2 hastada at nalı böbrek, 1 hastada renal agenezi saptanmıştır. Aynı çalışmada İHH'li hastalarının 182'sinde sadece alt ekstremite, 28'inde alt ve üst ekstremite, 22'sinde sadece üst ekstremite, 7'sinde global tutulum(yüzün de dahil olduğu vücudun bir yarısının etkilenmesi), 6'ında alt ekstremite ve yüz birlikte, 3'ünde sadece ayak, 2'sinde sadece el tutulumu bulunmuştur. Global tutulum SH ile daha fazla ilişkili bulunmuştur. 250 İHH'li hastanın 212'sinde en az bir tanısal USG vardı. Diğer 38 hastaya ise USG bakılmamıştı. Abdominal tümör saptanan 4 olguda sadece alt ekstremitede hemihiperplazi vardı. Tüm hastalar 5 yaşından önce tanı almıştı. BWS'unda neoplazi riskinin yaşamın ilk dekatında yüksek

olduğunu ve yaşla birlikte azaldığını vurgulanmıştır. Ayrıca İHH'li hastaların BWS'lu hastalara göre daha az tümör riskine sahip olduğu belirtilmiştir.<sup>6</sup>

Epigenetik inceleme tümör riskini belirlemede faydalı olabilir. BWS ve İHH'de artmış abdominal tümör insidansı 11p15 kromozomundaki paternal uniparental disomy (pUPD) ve H19 metilasyon defekti ile ilişkili bulunmuştur. Blik ve ark. klinik olarak İHH tanısı almış hastaların %75'inde genetik defekt saptamamıştır. pUPD hastaların %15'inde, KCNQ1OT1 metilasyon defekti %6'sında ve H19 metilasyon defekti %3'ünde saptanmıştır. BWS 'lu hastalarda H19 metilasyon defekti sadece WT gelişimi için çok yüksek riske sahiptir. KCNQ1OT1 metilasyon defekti ise düşük tümör riskine sahipken WT bu vaka-

larda görülmemektedir. pUPD orta tümör riskine sahiptir ve bahsedilen abdominal tümörlerin tümü görülebilir. BWS'unda epigenetik inceleme tümör riskini tahmin etmede yardımcı olabilir. İHH hastalarında da epigenetik inceleme BWS hastalardakine benzer epigenetik temelin olması nedeni ile faydalı olabilir.<sup>2</sup>

Mevcut literatür bilgileri ışığında olgumuzun genetik incelemesinin yapılamamasına rağmen 10 yaşından büyük olması, batın USG bulgularının ve AFP değerinin normal olması ve izole sadece üst ekstremitte hemihipertrofisi olması nedeni ile tümör riski açısından düşük riske sahip olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle hastamıza 6 aylık periyotlarla takip önerildi.

### Kaynaklar

1. Blik J, Maas S, Alders M, Merks JHM, Mannens M. Epigenotype, phenotype, and tumors in patients with isolated hemihyperplasia. *J Pediatr* 2008;153:95-100.
2. Balamtekin N, Öztürk A. Presentation Of A Child With Isolated Hemihypertrophy And Review Of The Literature. *Erciyes Medical Journal* 2006;28:44-46.
3. Dempsey-Robertson M, Wilkes D, Stall A, Bush P. Incidence of abdominal tumors in syndromic and idiopathic hemihypertrophy/ isolated hemihyperplasia. *J Pediatr Orthop* 2012;32:322-326.
4. Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, Procopio F, Crooks W, Feingold M. Isolated Hemihyperplasia (Hemihypertrophy): Report of a Prospective Multicenter Study of the Incidence of Neoplasia and Review. *Am J Med Genet* 1998;79:274-278.
5. Zarate YA, Mena R, Martin LJ, Steele P, Tinkle BT, Hopkin RJ. Experience with hemihyperplasia and Beckwith-Wiedemann syndrome surveillance protocol. *Am J Med Genet A* 2009;149:1691-1697.
6. Tan TY, Amor DJ. Tumour surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome and hemihyperplasia: A critical review of the evidence and suggested guidelines for local practice. *J Paediatr Child Health* 2006;42:486-490.