

Erken telarş bulunan bir Kabuki make-up sendromu (Olgu sunumu)

A case report of Kabuki make-up syndrome associated with premature thelarche

Arif Bahar(*), Ferhan Karademir(**), İsmail Göçmen(***), Davut Gül(****)

Özet

Kabuki make-up sendromu karakteristik yüz görünümü, gelişme geriliği, iskelet anomalileri, ve mental retardasyonu kapsayan bir sendromdur. Hastaların bir kısmında eşlik eden diğer nadir anomaliler de gözlenmiştir. Bunlardan önemli olanları konjenital kalp defektleri ve tekrarlayan kulak enfeksiyonlarıdır. İki yaşında Kabuki make-up sendromlu ve erken meme gelişimi bulunan kız olgu diğer spesifik bulgularının yanında ağır motor geriliği, jinekomastisi ve düşük kulak anomalisinin varlığıyla ilginç bulunarak, bu bulguların Kabuki make-up sendromuyla birlikteliği tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Kabuki make-up sendromu, erken meme gelişimi, düşük kulak.

Summary

Kabuki Make-Up syndrome comprises characteristic facial changes, developmental delay, skeletal anomalies and mental retardation. Many other inconsistent anomalies are observed. Important among them are congenital heart defects and recurrent otitis media. We report a 2-year-old girl with Kabuki make-up syndrome associated with premature thelarche. In addition to the other specific clinical signs, she showed severe motor retardation, gynecomastia and low-set ears. The significance of premature thelarche and low-set ears in Kabuki make-up syndrome is discussed.

Key words: Kabuki make-up syndrome, premature thelarche, low-set ears.

Giriş

Kabuki Make-Up sendromu ilk kez 1981 yılında Kuroki ve Niikawa tarafından tanımlanan, mental retardasyon, postnatal büyüme geriliği, eğimi artmış kaş çizgisi, uzun palpebral fissür, alt göz kapaklarının dış bölümünde yükseklik, geniş ve basık burun kökü, yarı-yüksek damağın bulunduğu özel yüz görünümü, skolyoz, parmak anomalileri, kız çocuklarında memelerin erken gelişmesi, tekrarlayan kulak enfeksiyonları, konjenital kalp defektleri, iskelet anormallikleri ile karakterize bir sendromdur. Kalıtım şekli tam olarak bilinmemekle birlikte yeni otozomal dominant bir mutasyonla oluştuğu düşünülmektedir. Sendromun insidansı Japon çocuklarında 1/32000 olarak bildirilmiştir (1-4). Hastanemize erken meme gelişimi ve yürüyememe şikayeti ile getirilen iki yaşındaki kız olgu sendro-

cuklarında memelerin erken gelişmesi, tekrarlayan kulak enfeksiyonları, konjenital kalp defektleri, iskelet anormallikleri ile karakterize bir sendromdur. Kalıtım şekli tam olarak bilinmemekle birlikte yeni otozomal dominant bir mutasyonla oluştuğu düşünülmektedir. Sendromun insidansı Japon çocuklarında 1/32000 olarak bildirilmiştir (1-4). Hastanemize erken meme gelişimi ve yürüyememe şikayeti ile getirilen iki yaşındaki kız olgu sendro-

(*) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Servisi, Yrd.Doç.Dr.

(**) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Servisi, Doç.Dr.

(***) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Servisi, Prof.Dr.

(****) GATA Genetik ABD, Doç.Dr.

mun oldukça nadir görülmesi ve tanımlanan bulgulara ek olarak düşük kulak anomalisini de beraberinde bulundurması nedeniyle sunuldu.

Olgu Sunumu

İki yaşında kız hasta servisimize yürüyememe, göğüslerde büyüme, alt göz kapaklarında kızarıklık nedeniyle getirildi. Hikayesinde gözlerindeki kızarıklığın iki aydan beri devam ettiği, sık sık akıntılı kulak enfeksiyonu geçirdiği ve bu iki durumun tedavisi için verilen antibiyotiklerle kulak enfeksiyonları düzeldiği halde, gözlerindeki kızarıklığın devam ettiği öğrenildi. Hastanın hiç yürümediği, bu yönden araştırılmış olmasına rağmen tanı konulamadığı ifade edildi. Prenatal özgeçmişinde özellik yoktu. Otuzdört yaşındaki gravida iki, para iki anneden, normal spontan vajinal doğum ile, 3000 gr. ağırlığında ve 38 haftalık olarak doğduğu, sekizinci ayında destekli ve 9.5 aylık iken desteksiz oturabildiği öğrenildi. Altı yaşındaki erkek kardeşi, anne ve babası sağ ve sağlıklı idi.

Fizik muayene; vücut ağırlığı: 11 kg (%10-25), boy: 84 cm (%25-50), baş çevresi: 49.6 (%75-90). Genel yüz görünümünde geniş alın, yukarıya doğru ileri derecede kavisli kaş kemeri ve dış kısımlarda daha seyrek kaşlar, hipertelorizm, göz kapaklarında bilateral blefarit dikkati çekiyor. Göz kapaklarının dış kısmı aşağıya doğru eğimli, burun kökü basık ve geniş görünümde. Öne doğru belirgin ve düşük kulak sayvanı mevcut. Ağız dış kenar çizgileri aşağıya eğimli ve mikrognati nedeniyle ağız sürekli açık. Ağız içi muayenesinde yüksek da-



Resim:

mak ve bifid uvula görülüyor. Boyun muayenesinde ense saç çizgisi düşük seviyede. Toraks yapısı normal, bilateral belirgin jinekomasti mevcut (Resim).

Akciğer ve kardiyovasküler sistem muayeneleri tabii, ek ses yok, üfürüm yok. Batın yumuşak, organomegali yok. Üst ve alt ekstremitelerde refleks kaybı veya patolojik refleks yok. Ayakta birinci parmaklarda hafif düzeyde bilateral adduksiyon var. Laboratuvar tetkiklerinde hemogramı normal, serbest T3: 4.8 pmol/L, serbest T4: 1.3ng/dl, TSH: 4.4 mÜ/L, FSH: 8.6 Ü/L, LH: 0.3 U/L, testesteron: 0.1 ng/ml, prolaktin: 22 ng/ml, ACTH: 94 ng/L, İdrar incelemesinde özellik yoktu. EEG, batın ultrasonografisi ve ekokardiografi normaldi. İskelet grafilerinde anormallik yoktu. Kranial MRI'da hipofize ait adenom görülmedi. Sürrenal MRI normal bulundu. Kromozom incelemesi: 46 XX, normal karyotipik inceleme.

Tartışma

Niikawa ve arkadaşları tarafından 1981 yılında mental retardasyon, atipik yüz görünümü, postna-



Resim:

tal büyüme geriliği ile belirlenen yeni bir sendrom tanımlanmıştır (1). Daha sonra 33 kuruluştan elde edilen toplam 62 olguluk bir seri ile bu sendromun özellikleri ayrıntılı olarak sınıflandırılmıştır. Türkiye'den de Erginel ve ark (5). sendromun karakteristik özelliklerini taşıyan bir erkek çocuğu olgusu bildirerek, belki de çok seyrek olmayan olguların saptanmasına katkıda bulunmuşlardır.

Sendromun karakteristik özelliklerini taşıyan olguların büyük bölümünde alt göz kapağının üçte bir kısmında dışa eversiyon, basık burun kökü ve büyük kulakların bulunduğu özel bir yüz görünümü; beşinci parmakta brakidaktili; kalça, vertebra ekstremitelere ait iskelet anormallikleri; hafif veya orta derecede mental retardasyon, postnatal büyüme geriliği vardı. Kabuki make-up sendromu olan kız çocuklarındaki erken göğüs gelişimine ek olarak, ortak atriumla birlikte tek ventrikül, VSD, ASD, Fallot tetralojisi, aort koarktasyonu, PDA, gibi kardiyak patolojilerin görülebileceği belirtilmiştir. Bildirilen bütün olgular sporadik olgulardı ve kız-erkek oranı eşittir (2,4).

Olgumuzda tipik dismorfik yüz görünümünün yanı sıra her iki ayak birinci parmağındaki adduksiyon deformitesi dışında iskelet anomalisi ve kardiyak patolojiye rastlanılmadı. Literatürde de bu birlikteliğin bütün olgularda bulunmasının şart olmadığı, her olguda değişik grup anormalliklerin bir arada bulunabileceği bildirilmektedir (1-3).

Niikawa'nın (1) bu sendromu Japon çocuklarında tanımlamasından sonra sendrom Kafkas, Arap, Kuzey Amerika ve Avrupalı çocuklarda tanımlanmıştır (3-7). Hastalar ve üçüncü dereceye kadar yakın akrabalarında belirgin ve geniş filtrum bulunduğu dikkat çekilerek değişik ekspressivitelere otozomal dominant bir kalıtımın söz konusu olabileceği düşünülmesine rağmen bugüne kadar belirgin bir genetik geçiş bulunduğu kanıtlanamamıştır (1,7-11). Olgumuzda yapılan kromozom analizinde de herhangi bir anormallik bulunamadı.

Sendromun ilk tanımlanan özelliklerine ek olarak alt dudak orta bölümünde depresyon, geniş ve belirgin filtrum, yarı damak, diş ve tırnak anomalileri, kırılansert saç, renal anomaliler, hepatik tutulum, nöbetler, rekürren otitis media, konjenital hipotiroidi, idyopatik trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi, hipogammaglobulinemi, diyafragma hernisi, ana hava yollarında stenoz, anorektal anomaliler, alt göz ka-

palarında ektropion gibi bulguların sendromla birlikte olabileceği bildirilmiştir (12-16).

Olgumuz Kabuki make-up sendromu tanımlanan üç ana malformasyon grubuna ait patolojileri taşı-maktaydı. Belirgin hipertelorizmi, yüksek açılı kaş kavsi, alt göz kapağındaki ektropionu, büyük kulak-ları, yüksek damak ve bifid uvula gibi ağız içi ano-malilerinin yanı sıra, özellikle 2 yaşında jinekomasti gelişmiş olması ve FSH ile LH düzeylerinin norma-le göre yüksek olmasına rağmen radyolojik görün-tüleme yöntemleriyle bu sonuçları açıklayabilecek bir patolojiye ulaşılamaması ilginçti. Bu yönüyle ol-gu literatürde bildirilen idyopatik puberte prekoksun bir formu olarak değerlendirildi (17,18).

Diğer yandan yüksek damak ve diş anormallikleriyle birlikte maksiller hipoplazi ve mikrognati de ta-nımlanan sendromik özellikler arasındadır ve olgu-muz bu yönüyle de literatürle uyumludur(1,5).

Değişik yayınlarda belirgin, büyük ve malforme kulak sayvanı ve iç kulak anormalliklerinin sendroma eşlik edebileceği bildirilmiştir, ancak düşük kulak anom-alisi sendromik özellik olarak bugüne kadar tanımlan-mamıştır (1,13,19-21). Olgumuzda iki göz hattından geçen horizontal çizginin kulak sayvanının 1/3 üst kısmının çok üzerinde olduğu, bu kritere göre olgu-da düşük kulak bulunduğu gözlendi (22).

Olgu halen 2 yaş-6 aylık olup kliniğimizce ayaktan takip edilmektedir.

Kaynaklar

1. Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, et al. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr* 1981; 99: 565-9.
2. Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet* 1988; 31: 565-9.
3. Clarke LA, Hall JG. Kabuki make-up syndrome in three Caucasian children. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 52.
4. Gillis R, Klar A, Gross-Kieselstein E. The Niikawa-Kuroki (Kabuki make-up) syndrome in a Moslem Arab child. *Clin Genet* 1990; 38: 378-81.
5. Erginel A, Tüysüz B, Kartal A, Elçioğlu N, Cenani A. Bir Türk çocuğunda Kabuki make-up

- (Niikawa-Kuroki) sendromu. *İst Çocuk Klin Derg* 1994; 29: 66-70.
6. Galan-Gomez E, Cardesa-Garcia JJ, Campo-Sampedro FM, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in five Spanish children. *Am J Med Genet* 1995; 59: 276-82.
 7. Silengo M, Lerone M, Seri M, Romeo G. Inheritance of Niikawa-Kuroki (Kabuki makeup) syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 66: 368 only.
 8. Halal F, Gledhill R, Dudkiewicz A. Autosomal dominant inheritance of the Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 33: 376-81.
 9. Makita Y, Yamada K, Miyamoto A, et al. Kabuki make-up syndrome is not caused by microdeletion close to the van der Woude syndrome critical region at 1q32-q41. *Am J Med Genet* 1999; 86: 285-8.
 10. Lo IFM, Cheung LYK, Ng AYY, et al. Interstitial dup (1p) with findings of Kabuki make-up syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 78: 55-7.
 11. Tsukahara M, Kuroki Y, Imaizumi K, et al. Dominant inheritance of Kabuki make-up syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 73: 19-23.
 12. Hughes HE, Davies SJ. Coarctation of the aorta in Kabuki syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 70: 512-4.
 13. Burke LW, Jones MC. Kabuki syndrome: underdiagnosed recognizable pattern in cleft palate patients. *Cleft Palate Craniofac J* 1995; 32: 77-84.
 14. Courtens W, Rassart A, Stene JJ. Further evidence for autosomal dominant inheritance and ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 93: 244-9.
 15. Kokitsu-Nakata NM, Vendramini S, Guion-Almeida ML. Lower lip pits and anorectal anomalies in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 86: 282-4.
 16. Cohen MM, Fraser FC, Gorlin RJ. Craniofacial disorders. In: Emery AEH, Rimoin DL.(eds) Principles and practice of medical genetics (I). Churchill Livingstone, New York. 1990: 769.
 17. Franceschini P, Vardeu MP, Guala A, et al. Lower lip pits and complete idiopathic precocious puberty in a patient with Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 423-5.
 18. Tutar HE, Ocal G, Ince E, Cin S. Premature thelarche in Kabuki make-up syndrome. *Acta Pediatr Jpn* 1994; 36: 104-6.
 19. Say B, McCutcheon L, Todd C, et al. Kabuki make-up syndrome and hearing impairment. *Clin Dysmorphol* 1993; 2: 68-70.
 20. Igawa HH, Nishizawa N, Sugihara T, Inuyama Y. Inner ear abnormalities in Kabuki make-up syndrome: report of three cases. *Am J Med Genet* 2000; 92: 87-9.
 21. Peterson-Falzone SJ, Golabi M, Lalwani AK. Otolaryngologic manifestation of Kabuki syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 38: 227-36.
 22. Jones KL. Recognizable patterns of Human Malformations. 5th edition, WB Saunders, Philadelphia. 1997: 747-70.