

HİPOTALAMİK HAMARTOMA BAğLI SANTRAL PUBERTE PREKOKS VE FAKTÖR YEDİ EKSİKLİğİ BİRLİKTELİğİ

COEXISTENCE OF CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY AND FACTOR SEVEN DEFICIENCY DUE TO HYPOTHALAMIC HAMARTOMA

Muhammed Burak SELVER¹, Beray Selver EKLİOđLU², Mehmet Emre ATABEK², Hüseyin TOKGÖZ³, Ümran ÇALIŞKAN³

ÖZET

Hipotalamik hamartom konjenital neoplastik olmayan tümör benzeri bir lezyondur. Santral puberte prekoksun santral sinir sistemi ile ilgili yaygın görülen organik sebeplerindedir. Bu olgu hipotalamik hamartoma bağlı küçük yaşta santral puberte prekoks görölmesi ve beraberinde faktör yedi eksikliğinin eşlik etmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Puberte prekoks, Hipotalamik hamartom, Faktör yedi eksikliği, Çocuk

ABSTRACT

Hypothalamic hamartoma is a congenital non-neoplastic tumor-like lesion. Central precocious puberty is one of the common organic causes related to the central nervous system. This case is presented because of the precocious central puberty precoccus seen in a young age due to hypothalamic hamartoma and accompanying factor seven deficiency.

Keywords: Precocious puberty, Hypothalamic hamartoma, Factor 7 deficiency, Child

¹ Van Muradiye Devlet Hastanesi, Van, Türkiye. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı Enstitüsü Sosyal Pediatri Doktora Programı, İstanbul

² Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Konya, Türkiye

³ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Mart 2021 / March 2021

Kabul Tarihi / Accepted : Nisan 2021 / April 2021

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Beray Selver EKLİOğLU

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Gsm: +90 532 224 47 25

E- posta: berayselver@hotmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Beray Selver EKLİOğLU (ORCID: 0000-0002-6700-5346),

Muhammed Burak SELVER (ORCID:0000-0001-8763-525X) E- posta: burakselver@gmail.com,

Mehmet Emre ATABEK (ORCID: 0000-0002-2242-9401) E- posta: meatabek@hotmail.com,

Hüseyin TOKGÖZ (ORCID: 0000-0003-4695-7046) E- posta: huseyintokgoz@hotmail.com,

Ümran ÇALIŞKAN (ORCID: 0000-0003-4695-7046) E- posta: umranceliskan@hotmail.com

Olgu Sunumu olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.

GİRİŐ

Erken ergenlik (puberte prekoks) (PP), ikincil cinsiyet karakterlerinin kızlarda sekiz yaşından, erkeklerde dokuz yaşından önce ortaya çıkması olarak tanımlanır. Santral, periferik ve tersiyer olarak sınıflandırılır. Santral puberte prekoks (SPP), hipotalamo pitüiter eksenin erken aktivasyonu olarak tanımlanır. Kızlarda çoğunlukla idiyopatik olarak görülürken erkeklerde organik patolojilere bağlı olması yüksek ihtimaldir. Organik patolojilerde ilk olarak santral sinir sistemi (SSS) lezyonları ve malformasyonları akla gelmelidir. Küçük çocuklarda, erkeklerde organik patolojilere özellikle dikkat edilmelidir (1,2).

Puberte prekoks ile ilişkili SSS patolojilerinin en yaygın görüleni konjenital bir lezyon olan hipotalamik hamartomdur (HH). Üçüncü ventrikül tabanında bulunan nonneoplastik, heterotopik nöral doku koleksiyonu şeklinde genellikle 4 yaşından önce tanı alır. Prevalansı, 1/50.000-100.000 arasındadır (1,2).

Hipotalamik hamartoma bağlı PP'nin patofizyolojisinde birkaç mekanizma düşünölmektedir. En yaygın görüő ektopik bir gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) üretici olarak işlev görmesidir. Diğer görüő ise, hipotalamus üzerindeki fiziksel baskıya bağlı GnRH nöronları üzerindeki inhibitör düzenleyici faktörlerin engellenmesidir. HH'un konumunun klinik seyri etkilediği düşünölmektedir. Parahipotalamik veya pedinküler lezyonlar SPP ile ve intrahipotalamik veya sapsız lezyonlar jelastik nöbetlerle ilişkili bulunmuştur (1,2) Bu olgu hipotalamik hamartoma bağlı küçük yaşta SPP görölmesi ve beraberinde faktör yedi eksikliğinin eşlik etmesi nedeniyle sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Üç yaş bir aylık kız hasta yedi ay önce başlayan meme büyümesi ve beş gün süren fazla miktarda adet kanaması şikayeti nedeniyle başvurdu. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Öyküsünden normal spontan vajinal yol ile miadında 3200 gr doğduğu, sistemik bir hastalığın olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede ağırlığı: 17 kg (1,51 SDS), boyu: 100,9 cm (1,64 SDS) olup meme gelişimi Tanner evre 3 ve pubik kıllanma Tanner evre 1 ile uyumlu idi. Aksiller kıllanma yoktu. Diğer sistem muayeneleri normal idi. Bazal luteinleştirici hormon (LH): 2,67 mU/ml;folikül uyarıcı hormon (FSH): 4,41 mU/ml; estradiol 66,95 pg/ml idi. Suprapubik ultrasonografide uterus uzun aksı 3,5 cm, sağ over:15x9,5x9 mm, sol over görüntülenemedi. Kemik yaşı 6 yaş 10 ay ile uyumlu idi. Beyin manyetik rezonans görüntölleme (MRG) incelemesinde suprasellar mesafede tuber sine-riuma yapışık olan 3. ventrikül tabanında 6-7mm çapında izointens kontrast tutmayan hipotalamik hamartom ile uyumlu görünüm raporlandı. Gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) analog tedavisi 150mcg/kg/gün dozda 28 günde 1 (leuprolide asetat 3,75 mg depot) başlandı. Tedavinin 2. ayında LH: 0,54 mU/ml, FSH: 0,67 mU/ml, estradiol: 11,8 pg/ml idi. Laboratu-

var tetkiklerinde tam kan sayımında trombosit sayısı normal, periferik yaymada trombositler bol ve küme-li idi. Protrombin zamanı (PT): 16.3 sn(11-15), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (a PTT): 32 sn (20-40), fibrinojen: 232 mg/dl (200-400) idi. Karışım testinde 1:1sağlıklı plazma ile karıştırılınca, PT testinin normale geldiği görüldü. Bu sebeple hastada faktör eksikliği olduğu düşünöldü. Bir doz K vitamini uygulandı. Yirmi dört saat sonra bakılan PT değerı halen uzun olduğu için faktör 7 eksikliği açasından bakılan faktör 7 aktivitesi düşük, Faktör VII: %32(N:%50 ve üzeri) saptandı. Hastaya faktör yedi eksikliği tanısı konuldu.

Hastanın 5 yıllık takip ve tedavi sonrası 8 yaş 1 aylık iken yapılan değerlendirmesinde ağırlığı: 27 kg (0,26SDS), boyu: 123 cm (-0,85SDS) olup meme gelişimi Tanner evre 2 ve pubik kıllanma Tanner evre 1 ile uyumlu idi. Menstruasyon gözlenmedi. Medikal tedavi altında LH: 0,63mU/ml, FSH: 1,26mU/ml, estradiol: 10,93pg/ml idi. Suprapubik ultrasonografide uterus uzun aksı 3,5 cm over hacimleri pubertal olarak raporlandı. Kemik yaşı 8 yaş 10 ay-10 yaş arası ile uyumlu idi. Dört buçuk ve 8 yaşlarındaki takip beyin MRG görüntölmesinde, HH'nin, GnRH agonist tedavisi sırasında boyutta veya konturlamada herhangi bir değişiklik göstermediğini raporlandı. Medikal tedaviye bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi. Hipotalamik hamartom ile ilişkili olarak nöbet, davranış bozuklukları ve kognitif bozukluk gibi diğer şikayet ve bulgular gözlenmedi.

TARTIŐMA

Hipotalamik hamartom, tüber sine-riumun nadir bir konjenital malformasyonudur ve erken ergenlik, jelastik nöbetler ve gelişimsel gecikmeye neden olur. Hastaların yaklaşık üçte birinde erken ergenlik görülebilir. Uzun süre asemptomatik seyredebilir. Genellikle, diğer santral sinir sistemi işlev bozukluğunun kanıtları ve/veya ergenlik belirtilerinin ortaya çıkmasıyla şüphelenilir. Hastalarda genellikle kanda yüksek gonadotropin ve seks steroid seviyeleri vardır. HH aksesuar hipotalamus olarak otonom işlev görmektedir. Gonadlardan hipofize negatif geri bildirim sistemi sağlamdır, ancak baskılamaya kısmen dirençlidir, bu da erken ergenliğin otonom bir üretimden ve hipofiz portal kan sistemi ile bağlantılı olarak dolaşıma luteinize edici hormon salgılayan faktörden kaynaklandığını düşündürmektedir (3).

Hipotalamik hamartom ve SPP arasındaki görünen ilişkide hala tam olarak anlaşılamayan mekanizmalar vardır. Judge ve ark. (4) cerrahi olarak çıkarılan HH'deluteinize edici hormon salgılayan hormon (LHRH) immünoreaktivitesinin tespit edildiğini bildirmiş ve bu HH'nin heterotopik bir LHRH puls üreticine sahip olduğunu ve ergenliği tetiklediğini belirtmiştir. Striano ve ark. (5) saplı bir HH'nin hipofiz sapını sıkıştırarak hipofiz arka lobu arasındaki hipotalamustan engelleyici yolları kesintiye uğrattığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak, anormal endokrin fonksiyonunu tetikleyen aşırı GnRH salgılanması, tubersinerium yoluyla hipotalamusa aktarılmaktadır. (4,6)

Hipotalamik hamartom teşhisi için en uygun tetkik, yüksek çözünürlüklü beyin MRG'dir. HH semptomları, HH'nin konumu ve hipotalamus gibi çevre dokularla olan bağlantıları ile yakından ilişkilidir. Nöbetler, pedünküllü HH hastalarının aksine hipotalamusu infiltre eden HH hastalarında sıklıkla ortaya çıkar. Bununla birlikte, HH'nin % 45'inden fazlasının üçüncü ventrikülde bulunan ve aşağıdan interpedunkular fossaya uzanan karışık tiplerdir ve bu durumda hastalarda hem nöbetler hem de PP gözlenmiştir (4). Üçüncü ventrikülün altında yer alan hipotalamusu infiltre olmayan pedünküllü HH hastaları, nadiren nöbetlerle başvurlar. Aksine, bu lezyonlar genellikle SPP ile ilişkilidir (4).

Literatürde HH'li hastaların çoğu PP veya nöbet ile başvurduğu, 277 sporadik HH hastasının 174'ünde (%63) PP, 170 (%61) hastada nöbet, 70 (%25) hastada hem PP hem de nöbet olduğu bildirilmektedir (7).

Literatürde hastamızla benzer şekilde erken yaşta tanı alan vakalar mevcuttur. Literatür olgularının çoğunda eşlik eden nöbet, bilişsel veya davranış bozukluğu da göze çarpmaktadır. Olgumuzda bu bulguların olmayışı HH'nin yerleşim yeri ve/veya boyutunun küçük olması nedeniyle olabilir. Qasim ve ark. (3). bir yaşında menstrüel kanaması başlayan, 10 yaşında iken düzenli menstrüel kanaması olan PP ve nöbetli bir hastayı bildirmişlerdir. Nguyen ve ark.(7), yedi vakalık bir seri bildirmişlerdir. Ondört yaşında olan vakalarında davranış bozukluğu, okul performansında azalma ve nöbet vardır. Yine sekiz yaş erkek vakada nöbet mevcuttur. On beş yaş kız hastalarında erken yaşta meme gelişimi ile puberte prekoks ilk bulgu olarak saptanmıştır. Hastaya tümör rezeksiyonu yapılmış ancak PP kontrol altına alınamadığı için leuprolide asetat başlanmıştır (7). Unger ve ark. (8) tarafından bildirilen iki HH hastasında PP ve refrakter epilepsi mevcuttu. Epileptik durumlarında bir iyileşme olmasına rağmen, PP radyocerrahi ile düzelmemiştir. (7,8).

Alves ve ark. (9), 14 aylık erkek hastada 3 aylıkken tespit edilen dev HHa bağlı PP olgusu bildirmişlerdir. Büyük boyut ve çevredeki yapılara yapışma nedeniyle kitle etkisi ve refrakter nöbetleri yönetmek için bu olgularda nörolojik bir risk yoksa genellikle cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Kitle etkisi yoksa, radyofrekans ablasyon veya radyocerrahi düşünülebilmektedir. HH'a kıyasla, Dev HH'lerin daha düşük oranda SPP'ye neden olduğu, benzer nöbet sıklığına sebep olduğu bildirilmektedir. Hastamız medikal tedaviye iyi yanıt vermiş ve ek bir komplikasyon gözlenmemiştir.

Santral PP için etkin medikal tedavi GnRH analoglarının kullanılmaya başlanmasıyla sağlanmıştır. GnRH analog tedavisi ile sürekli pitüiter uyarı, yüksek GnRH seviyeleri, persistan resetör sensitizasyonu, hipotalamo pitüiter gonadal aksı baskılayarak pubertal bulguları durdurmakta, büyüme hızını normale çekip iskelet olgunlaşmasını yavaşlatarak erişkin final boyun korunmasını sağlamaktadır (7). Literatürde HH vaka seri-

lerinde GnRH ile etkin medikal tedaviyi bildirilmiştir (4,10). Kotwal ve ark. da (10) 16 aylık vajinal kanaması olan bir hastada tedavi etkinliğini bildirmişlerdir.

Hastamızın medikal tedavisinin planlanmasıyla birlikte, öyküsünde vajinal kanama miktarının fazla olması nedeniyle kanama diyatezi açısından değerlendirilmesi düşünüldü. Kanama diyatezine yaklaşımda kanamanın tipi, şekli ve detaylı öykü alınması önemlidir. Diş prosedürlerinden sonra uzun süreli kanama gibi mukoktanöz kanamalar, epstaksis, ağır adet kanaması, spontanekimoz, peteşi ve gastrointestinal kanama, vonWillebrand faktör eksikliği veya trombosit eksikliği veya işlev bozukluğu gibi birincil hemostaz bozukluğuna işaret edebilir. Eklemlerde, kaslarda, yumuşak dokularda kendiliğinden veya aşırı kanama şeklinde ortaya çıkan daha şiddetli kanama ve mukokütanöz kanamaya ek olarak cerrahi prosedürlerle uzun süreli veya gecikmiş kanama, pıhtılaşma bozukluğunu düşündürülebilir. Hastanın semptomlarının zamanlaması değerlendirme için önemlidir. Hafif kanama bozuklukları, bir çocuk ameliyat veya travma ile önemli bir hemostatik zorluk yaşayana kadar klinik olarak sessiz kalabilir. Hemostatik bozuklukların laboratuvar değerlendirmesi için aşamalı bir yaklaşım tanıda önemlidir. Birincil ve ikincil hemostazın değerlendirilmesiyle kanama bozukluklarının değerlendirilmesi sağlanabilir (11).

Sıklıkla görülen kanama bozukluklarının öncelikli değerlendirilmesi önemlidir. Bunlardan en sık görülenlerinden bazıları VonWillebrand faktör eksikliği ve trombosit fonksiyon bozukluklarıdır. Diğer pıhtılaşma faktörlerinin kalıtsal eksiklikleri daha azdır. Nadir kanama bozuklukları arasında, kalıtsal kantitatif veya kalitatif eksikliklerdir. Faktörler (fibrinojen [FI], FII, FV, FVII, FX, FXI, FXIII), kombine FV ve FVIII eksikliği, doğuştan eksiklik K vitaminine bağımlı faktörlerin alta yatan aktivasyondaki kusurlar (g-karboksilasyon) (FII, FVII, FIX, FX) ve fibrinoliz bozuklukları sayılabilir. Hastamızda da vajinal kanamanın uzun sürmesi ile istenen 1. Basamak tetkiklerde PT uzun olması nedeniyle detaylı inceleme istendi faktör 7 eksikliği tespit edildi (12). Uygun şekilde faktör replasman tedavisi başlanması planlandı.

SONUÇ

Bu vakada HH'un SPP nedeni olarak karşımıza çıkabileceğini ve özellikle adet kanaması uzun süren ve fazla miktarda olan kızlarda kanama diyatezi araştırılmasının uygun olacağını vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

- 1.) Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33:101262.
- 2.) Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018; 32:343-54.
- 3.) Qasim BA, Mohammed AA. Hamartoma of hypothalamus presented as precocious puberty and epilepsy in a 10-year-old girl. *Int J Surg Case Rep.* 2020;77:170-3.

- 4.)Yoon DY, Kim JH. An 11-month-old girl with central precocious puberty caused by hypothalamic hamartoma. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21:235-9.
- 5.)Judge DM, Kulin HE, Page R, et al. Hypothalamic hamartoma: asource of luteinizing-hormone-releasing factor in precocious puberty. *N Engl J Med.* 1977;296:7-10.
- 6.)Striano S, Striano P, Sarappa C, et al.The clinical spectrum and natural history of gelastic epilepsy-hypothalamic hamartoma syndrome. *Seizure.*2005;14:232-9.
- 7.)Nguyen D, Singh S, Zaatreh M, et al. Hypothalamic hamartomas: seven cases and review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2003;4:246-58.
- 8.)Unger F, Schröttner O, Haselsberger K, et al.Gamma knife

- radiosurgery for hypothalamic hamartomas in patients with medically intractable epilepsy and precocious puberty. Report of two cases. *J Neurosurg.*2000;92:726-31.
 - 9.)Alves C, Barbosa V, Machado M. Giant hypothalamic hamartoma: case report and literature review. *Childs Nerv Syst.* 2013;29:513-6.
 - 10.)Kotwal N, Yanamandra U, Menon AS, et al. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartoma in a six-month-old infant girl. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:627-30.
 - 11.)Roberts JC. Evaluation of abnormal bleeding in children. *Pediatr Ann.* 2020;49:e36-e42.
 - 12.)Rodriguez V, Warad D. Pediatric coagulation disorders. *Pediatr Rev.* 2016;37:279-91.
- Hastanın ailesinden sözel olarak bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2021 ; 54(3) : 501-504
Olgu Sunumu olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.