

## Freeman-Sheldon Sendromu (Islık Çalan Yüz)

\*Emel ALTUNCU, \*\*Sultan KAVUNCUOĞLU, \*\*\*Neslihan MELİKOĞLU, \*\*\*Sinem ORAL, \*Esin Yıldız ALDEMİR, \*\*\*\*Sibel ÖZBEK

S.B.Bakırköy Doğumevi, Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Ünitesi, İstanbul

\*Uzman doktor, \*\*Klinik şefi, \*\*\*Asistan Dr., \*\*\*\*Klinik şef Yrd.

**Yazışma Adresi:** Emel Altuncu, Barbaros mah. Tophanelioğlu Cad. No:70 Petek sitesi A 2 D:8, Üsküdar/ İstanbul

**Tel:** 0 216 545 31 28 **E-posta:** emelkayrak@yahoo.com

### ÖZET

**(Freeman-Sheldon Sendromu = Islık Çalan Yüz)**

*Freeman-Sheldon Sendromu (Islık çalan yüz), 1938 yılında kranio-karpotarsal distrofi adı altında sendroma adını veren yazarlarca tanımlanan nadir herediter bir hastalıktır. Başlıca özellikleri, yüze ıslık çalma görünümü veren büzülmüş ağız, uzun filtrum, düz bir yüz, el ve ayak parmaklarında fleksiyon ve ulnar deviasyondur. Solunum ve yutma problemleri en sık karşılaşılan sorunlardır. Bu sunumda, 2400g ağırlığında, 37 gestasyon haftasında ikiz eşi olarak doğan, solunum sıkıntısı nedeniyle servise yatırılan ve Freeman-Sheldon Sendromu tanısı konulan bir hasta sunuldu. Hastada, sendromun başlıca bulgularının yanında bilateral doğumsal kalça displazisi ve atrial septal defekt saptandı. Neonatal trismus olgularında akla gelmesi ve nadir bir sendrom olması nedeniyle sunulmaya değer bulundu.*

**Anahtar kelimeler:** Freeman-Sheldon Sendromu, ıslık çalan yüz, neonatal trismus

### SUMMARY

**(The Freeman- Sheldon Syndrome = whistling face)**

*The Freeman- Sheldon Syndrome is a rare hereditary disorder that was described by these authors in 1938 under the name of “cranio-carpotarsal dystrophia”. The appearance of the face is the most striking feature and the characteristics include microstomia with puckered lips, which gives the person a whistling appearance, long philtrum, flat face, contracted joints of fingers and ulnar deviation. Respiratory and swallowing problems are frequently encountered in these patients. This article describes a case of Freeman-Sheldon syndrome with a 2400g birth weight and 37 weeks of gestation. The infant manifested the typical dysmorphic features of this syndrome and suffered from serious respiratory distress and swallowing difficulties from birth. Additionally, she had bilateral congenital hip dislocation and atrial septal defect.*

**Key words:** Freeman- Sheldon Syndrome, whistling face, neonatal trismus

### GİRİŞ

Freeman-Sheldon Sendromu (Islık çalan yüz), 1938 yılında kranio-karpotarsal distrofi adı altında sendroma adını veren yazarlarca tanımlanan nadir herediter bir hastalıktır. Başlıca özellikleri, yüze ıslık çalma görünümünü veren büzülmüş ağız, uzun filtrum, düz bir yüz, el ve ayak parmaklarında fleksiyon ve ulnar deviasyondur. Bu sunumda, solunum sıkıntısı nedeniyle servise yatırılan ve Freeman-Sheldon Sendromu tanısı konulan bir hasta sunuldu.

### OLGU

Kız hastamız, gravida 2, para 2 anneden, ikiz gebelik sonucu sezeryanla baş gelişi olarak doğurtuldu. Gestasyonel 37. haftasında, 2400g ağırlığında doğan bebek solunum sıkıntısı nedeniyle servise yatırıldı. 30 yaşındaki anne ve 35 yaşındaki babanın arasında akrabalık

yoktu ve annenin 2.gebeligiydi. Ailenin ilk bebeğinin kız cinsiyetli olduğu, bilateral konjenital kalça çıkığı ve el ve ayak parmaklarında anormallikler bulunduğu ve 17.saatinde solunum sıkıntısı nedeniyle kaybedildiği öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesinde belirgin, geniş ve çıkık alın, belirgin supraorbital çıkıntı, hipertelorizm, küçük burun, burun deliklerinde kolobom, uzun filtrum, yüksek damak, ağlarken büzülen dudaklar, mikrostomi, çenede “H” harfi şeklinde gamze ve mikrognati ile karakterize tipik “ıslık çalan yüz” görünümü mevcuttu (**Resim 1**). Boynu kısaydı ve kulaklar normalden aşağıda yerleşmişti. Eller simetrik olarak sıkıca kapatılmış, kamptodaktili ve ulnar deviasyon mevcuttu (**Resim 2**). Omuzunda hareket kısıtlaması vardı ve kafası çoğunlukla sağa dönüktü. Dakika solunum sayısı 72 olup,

hastada dispne, taşipne, inleme ve retraksiyon gözlemlendi. Kardiyolojik ve batin muayenesi normal olan hastanın hepatosplenomegalisi saptanmadı. Sol bacakta kısalık, kalça eklemi muayenesinde bilateral konjenital kalça displazisi ve sağ ayakta pes ekinovarus vardı (**Resim 3**).

**Resim 1:** Islık çalan yüz” görünümü



**Resim 2:** Kamptodaktili ve ulnar deviasyon mevcuttu



**Resim 3:** sağ ayakta pes ekinovarus



Ayaklarda 3 ve 4. parmakların arası açık ve 2. ayak parmağı baş parmağın altında idi. Genitalya dişi prepubertal tipti. Solunum sıkıntısı nedeniyle yatırılan hasta küvöze alınarak oksijen tedavisi başlandı. Enfeksiyon göstergeleri negatif, akciğer grafisi normal olan hastaya ampirik olarak ikili antibiyoterapi başlandı. 3.gününde solunum sıkıntısının gerilememesi üzerine tekrarlanan akciğer grafisi normal ve enfeksiyon göstergeleri negatifti. Ağız kapalı olarak ağlayan ve emme koordinasyonu olmayan hastada beslenme

sorununa rastlandı. Oral alımı olmaması nedeniyle nazogastrik sonda ile beslenmeye başlandı. Hastanın ağız kapalı ağlaması, tipik yüz görünümü ve ekstremitte anomalileri nedeniyle “ıslık çalan yüz” sendromu düşünüldü. Kalça USG’sinde bilateral ileri derecede displazi, babygramında proksimal ekstremitelerde yaylanma, epifiz gelişme geriliği, femur metafiz genişliğinde artma, sıg asetabulumlar, diafiz genişliğinde artma, pubis ramus açıklığında artma saptandı. Postnatal 10.gününde 40<sup>0</sup>C’ye varan ateşi oldu. Çalışılan tüm enfeksiyon göstergeleri ve kültürleri negatif, akciğer grafisi normal, batin USG (ultrasonografi) ve kranial USG normal, LP negatif bulundu ve ateşinin “ıslık çalan yüz” sendromunda görülen otonomik disfonksiyona bağlı olabileceği düşünüldü. Hastanın günde bir iki kez ve 38°C olan ateşleri 6gün devam etti. Postnatal 18.günde genel durumunun kötüleşip solunum sıkıntısının artması nedeniyle çekilen akciğer grafisinde bilateral pnömonik infiltrasyon saptanması üzerine antibiyoterapi yeniden düzenlendi. Muayenede üfürümü saptaması üzerine yapılan ekokardiyografide atrial septal defekt (sekundum) saptandı. Tekrarlanan kranial USG’leri, kranial tomografisi ve EEG’si normal bulundu. Metabolik tarama testleri ve tiroid hormonları normaldi. Kliniğinin hızla düzelmesine rağmen oral beslenme gerçekleştirilemedi. Büzülmüş ağız nedeniyle meme ucunu kavrayamayan hasta nazogastrik yolla beslendi. Ancak postnatal 30. gününde genel durumunun kötüleşmesi ve solunum sıkıntısının artması nedeniyle çekilen akciğer grafisinde bilateral üst zonlarda pnömonik infiltrasyon saptandı. Aspirasyon pnömonisi ve sepsis tablosunda izlenmeye başladı ve kan kültüründe Candida Albicans üredi. Hastanın immunglobulin düzeyleri normal, NBT testi negatif, TORCH negatif, T lenfosit profilinde CD8 düzeyi düşük geldi. Hastadan ter testi planlandı, ancak kliniği hızlı ilerleyen hasta pnömoni nedeniyle 42.günde kaybedildi.

### **TARTIŞMA**

Bir grup konjenital malformasyonla karakterize olan bu sendrom, ilk kez 1938’de Freeman ve Sheldon tarafından “kranio-karpotarsal distrofi”li 2 çocuğun tanımlanması ile tanınmıştır (1). 1963’te Burian sendromun varlığını tekrar göstermiş ve en fazla dikkat çekici özelliği olan karakteristik yüz

görünümü nedeniyle “Whistling Face Sendromu” terimini kullanmıştır (2). 1975’te Antley ve arkadaşları sendromlu 3 yeni vaka yayınlamış ve literatürde tanımlanan vaka sayısı artmaya başlamıştır (3).

Sendromun özellikleri, iskelet malformasyonları ve bunlarla ilişkili fasiyal özelliklerle tanımlanmıştır. Temel iskelet malformasyonları, kamptodaktili ile birlikte multiple eklem kontraktürleri, parmaklarda ulnar deviasyon, ayaklarda ekinovarus ve kifoskolyozdur. Bazı vakalarda ilerleyici spinal eğrilikten söz edilmekte ve konjenital kalça çıkığı literatürde bildirilmektedir(4). Bizim hastamızda ellerde belirgin eklem kontraktürleri, sağ ayakta ekinovarus ve kalça eklemine bilateral konjenital displazi vardı. Baş ve yüzdeki anormallikler bireyde sanki ıslık çalıyormuş gibi görünmesine yol açan karakteristik yüz değişimlerine yol açabilir. Bu görünüm küçük ağız (mikrostomi), çıkık alın görünüşü, belirgin yanaklar, ince büzülmüş dudaklar şeklinde kendini belli eder. Etkilenen bebekler düz bir yüz şekline, yüksek damağa, küçük bir çeneye (mikrognati), anormal bir küçük dile ve H veya V harfi şeklinde bir yara izi gibi alt dudaktan çeneye kadar uzanan şekil bozukluğuna sahiptirler (1,2). Diğer fasiyal özellikler ise hipertelorizm ve çukur gözler, artmış filtrum uzunluğu, küçük burun ve burun delikleridir. Hastamızda bu sendromdan, tanımlanan fasiyal özelliklerin varlığı ve ağlarken ağızının büzülmesi ile şüphelenildi ve diğer tipik özelliklerinin varlığı ile tanıya gidildi.

Ağız ve burunda küçük orifisler nedeniyle bu hastalıklarda solunum ve yutma sorunlarıyla sıkça karşılaşılır. Trakeostomiye gerektirecek kadar ciddi boyuttaki üst solunum yolu obstruksiyonu nadir bildirilmiştir. Schefels tarafından, Freeman Sheldon Sendromlu bir hastada doğumdan itibaren ciddi solunum ve yutma zorluğu tanımlanmış ve hastanın 7 aylıkken uyku sırasında trakeostomisinin dekanule olması sonucu kaybedildiği bildirilmiştir. Bu hastada farenks, larenks ve trakea bölgesindeki anatomik ve histopatolojik anomali gösterilememiş, tekrarlayan obstrüktif atakları, fonksiyonel müsküler obstrüksiyona bağlanarak açıklanmıştır (5). Bizim hastamız postnatal ilk saatlerden itibaren başlayan solunum zorluğu içindeydi. Solunum

sıkıntısının geçtiği dönemlerde beslenme denendi ancak başarılı olunamadı ve tekrarlayan aspirasyon pnömonileri gelişti. Freeman-Sheldon Sendromuna yakalanan çocuklar, konuşma bozuklukları, yeme zorlukları, büyüme ve gelişme problemleri gösterebilirler. Ayrıca bu hastalarda, göz bozukluklarına, şaşılığa (strabismus) veya aşağıya eğimli göz kapağı düşmeleri gibi anormalliklere rastlanabilir(6).

Sendromun tanımlandığı ilk yıllardan itibaren otozomal dominant kalıtımla geçtiği konusunda fikir birliği mevcuttu. Ancak Hashemi, aralarında akraba evliliği bulunan ailelerde sporadik vakalara rastlamış (7), Alves ve Azevedo akraba evliliği yapmış normal ebeveynlerin çocukları arasında etkilenmiş aile bireyleri olduğunu bildirmiştir (8). Otozomal resesif geçişin varlığına dair gösterilen bu yayınlara ek olarak O’Connell, etkilenen kardeşlerin ebeveynlerinin normal olmasına dayanarak sendromun otozomal resesif kalıtımla geçtiğini öne sürmüştür (9). Kousseff ve arkadaşları tarafından Whistling Face Sendromlu, aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı anne babadan doğan dizigotik ikizler yayınlanmıştır (10). Ebeveynlerin fenotiplerini teratojenik olarak etkilemiş olabilecek herhangi bir teratojen bulunmadığından bu sağlıklı ebeveynlerin çocukları olan dizigotik ikizlerle ilgili yayınlara, Whistling Face Sendromu’nun otozomal resesif tipinin olduğu desteklenmiştir. Sonuçta, genetik bir heterojenite mevcuttur. Hem otosomal dominant, hem de resesif kalıtım tanımlanmıştır. Whistling Face Sendromu’nun otozomal dominant tipi daha sıktır ve literatürdeki 23 vakadan 14 tanesinin ailevi olduğu ve vakaların babadan oğla kalıtımla geçtiği görülmüştür. Freeman-Sheldon Sendromu, baskın bozuk genlerle genetik olarak kuşaktan kuşağa geçebilen bir hastalıktır. Buna rağmen bir çok vaka belirgin olmayan nedenlerle sporadik olarak ortaya çıkmaktadır (6). Bu sunumdaki olgumuzun ailesinde “ıslık çalan yüz” sendromu tanımlanmamış olmakla beraber, postnatal 17. saatinde solunum sıkıntısı ile kaybedilen ve multiple eklem anomalileri olan kardeş öyküsü olması, ailesel geçişi düşürmekteydi.

Ancak buna yönelik tetkik yapılamadı Etkilenen çocuklardaki psikomotor gelişim otosomal dominant formlarda genellikle normaldir. Bununla birlikte nadiren hafif motor gerilik ve eklem anormalliklerine de

rastlanılmıştır. Az sayıda hastanın ciddi gelişimsel bozukluğa sahip olduğu görülmüş ve bunların hepsinin otosomal resesif kalıtımla geçtiği gösterilmiştir. Schrande-Stumpel ve arkadaşları (11), bir hastada genişlemiş sisterna magna ve interhemisferik fissür, diğer bir hastada ventriküler genişleme, Zampino ve arkadaşları, ciddi hipertoniye ve yutma sorunları olan Whistling Face Sendromlu bir erkek çocuğunda serebellar ve beyin sapı atrofi tanımlamıştır (12). Primer beyin anomalilerinin sendromun değişik tiplerinde ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir.

Lev ve arkadaşları, aralarında akraba evliliği bulunmayan Yahudi anne babadan doğan "ıslık çalan yüz" görünümü, mikrognati, blefarofimozis, distal artrogripozis, hipotoni, büyüme geriliği ve ciddi mental retardasyonu olan bir çocuk tanımlamışlardır (13). Bu hastanın 3 yaşında yapılan kranyal MR incelemesinde, 6 aylıkken görülmeyen generalize serebral, serebellar ve beyin sapı atrofi saptanmıştır. Lev ve arkadaşları, ıslık çalan yüz görünümü ve eklem kontraktürleri ile seyreden farklı birkaç hastalık olduğunu, bunlardan birincisinin nörolojik sorunları olmayan, otozomal dominant kalıtımla geçen ve distal artrogriposis olarak tanımlanan (DA 2) bir hastalık, diğerinin ise farklı derecelerde santral sinir sistemi etkilenmeleriyle seyreden otozomal resesif bir hastalık olduğunu ileri sürmüşlerdir (13). Sendromun, normal nörolojik gelişim gösteren olgularda primer olarak tendon gelişimi ve büyümesindeki anormalliğe (14), mental gerilik gösteren olgularda ise, primer veya sekonder beyin anomalisine bağlanabileceği bildirilmiştir (11,12,15). Bizim olgumuzda yapılan kranyal USG ve tomografide yapısal anomali saptanmadı ve EEG normal bulundu. Hastanın metabolik hastalık tarama tetkikleri normal olup, hastada metabolik hastalık düşündürecek metabolik anormallik saptanmadı. Ancak, literatürde bahsedilen, yaşla beraber ortaya çıkan serebral, serebellar veya beyin sapı atrofi gibi ilerleyici patolojiler hastanın eksitus olması nedeniyle gösterilememiş ve buna neden olabilecek peroksizmal, mitokondrial ve glukokonjugat hastalıkları (16) tetkik edilememiştir. Erken yaşta ölümlerin beyin sapı tutulumu sonrasında gelişen ilerleyici beslenme ve solunum zorluğu nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

## SONUÇ

Genetik hastalıkları dışında göz, diş hekimliği ve ortopedi tarafından yayınlanan olguların, pediatriistlerden fazla olması bu sendromun pediatriistlerce az bilindiğini düşündürmektedir. Bizim olgumuzda yüz güldürücü sonuç elde edilemesine rağmen, "ıslık çalan yüz" sendromlu bebeklere özellikle yenidoğan döneminde tanı konması hayat kurtarıcı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Freeman EA, Sheldon JH. Cranio-carpotarsal dystrophy: an undescribed congenital malformation. *Arch Dis Child* 1938;13:277-283.
2. Burian F. The "whistling face" characteristic in a compound cranio-facio-carpal syndrome. *Br J Plast Surg* 1963;16:140-163.
3. Antley RM, Uga N, Burzynski NJ, Baum RS, Bixler D. Diagnostic criteria for the whistling face syndrome. *Birth Defects Orig. Art. Ser* 1975;XI(5):161-168.
4. Savini R, Gualdrini G. Report on two cases of Freeman-Sheldon syndrome ("whistling face"). *Ital J Orthop Traumatol.* 1980 Apr;6(1):105-115.
5. Schefels J, Wenzl TG, Merz U, Ramaekers V, Holzki J, Rudnik-Schoeneborn S, Hermanns B, Hornchen H. Functional upper airway obstruction in a child with Freeman-Sheldon syndrome. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002 Jan-Feb;64(1):53-56.
6. Sang HR, Saarwork JF, Sountry S, Grant J. Freeman-Sheldon Syndrome (Whistling Face Syndrome) and cranio-vertebral junction malformation producing dysphagia and weight loss. *Pediatric Neurosurg* 1996;24 (5) : 272-274.
7. Hashemi G. The whistling face syndrome: report of a case with a renal anomaly. *Indian J Pediatr* 1973;40:23-24.
8. Alves AFP, Azevedo ES. Recessive form of Freeman-Sheldon's syndrome or "whistling face". *J Med Genet* 1977;14:139-141.
9. O'Connell DJ, Hall CM. Cranio-carpo-tarsal dysplasia: a report of seven cases. *Pediatr Radiol* 1977;123:719-722.
10. BG Kousseff, P Mc Connachie ve TA Hadro. Autosomal recessive type of whistling face syndrome in twins. *Pediatrics*, 1982 Mart; 69 (3) : 328-331.
11. Schrande-Stumpel C, Fryns JP, Beemer FA, Rive FA. Association of distal arthrogyrosis, mental retardation, whistling face, and Pierre Robin

*sequence: evidence for nosologic heterogeneity. Am J Med Genet 1991;38:557-561*

**12.** Zampino G, Conti G, Balducci F, Moschini M, Macchiaiolo M, Mastroiacovo P. Severe form of Freeman-Sheldon syndrome associated with brain anomalies and hearing loss. *Am J Med Genet 1996;62:293-296*

**13.** Lev D, Yanoov M, Weintraub S, Lerman-Sagie T. Progressive neurological deterioration in a child with distal arthrogryposis and whistling face. *J Med Genet 2000; 37: 231-233 (March).*

**14.** Bamshad M, Bohnsack JF, Jorde LB, Carey JC. Distal arthrogryposis type 1: clinical analysis of a large kindred. *Am J Med Genet 1996;65:282-285*

**15.** Illum N, Reske-Nielsen E, Skovby F, Askjaer SA, Bernsen A. Lethal autosomal recessive arthrogryposis multiplex congenita with whistling face and calcifications of the nervous system. *Neuropediatrics 1988;19:186-192*

**16.** Hagberg BA, Blennow G, Kristiansson B, Stibler H. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: peculiar group of new disorders. *Pediatr Neurol 1993;9:255-262.*