

AARSKOG SENDROMU: OLGU SUNUMU

AARSKOG SYNDROME: A CASE REPORT

Hatice KOÇAK¹, Zehra AYCAN², Mehmet Fatih AZIK³

¹Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü ANKARA

²Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin Bölümü ANKARA

³Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü ANKARA

Yazışma Adresi:
Dr. Hatice KOÇAK
S.B. Ankara Dışkapı
Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
E-posta:
drhaticekocak@gmail.com

ÖZET

Aarskog sendromu boy kısalığı, tipik yüz ve parmak özellikler ve atkı (shawl) scrotum bulguları ile seyreden nadir ve kalıtsal bir hastalıktır. Burada Aarskog sendromunun özelliklerini gösteren; boy kısalığı, dismorfik yüz özellikleri, brakidaktili ve konjenital kalp hastalığı (KKH) bulguları olan 14.5 yaşındaki bir kız çocuğu ve klinik benzerlik gösteren annesi, hastalığın kadınlarda nadiren bulgu vermesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Kısa boy, hipertelorizm, konjenital kalp hastalığı.

ABSTRACT

Aarskog syndrome is a rare and inherited disease associated with short stature, typical facial and digital features and shawl scrotum. Here, we report a female 14.5 year-old Aarskog syndrome case, with short stature, dysmorphic facial features, brachydactyly and congenital heart disease (CHD). She and her mother with similar clinical features are presented as females with clinical features are very rare.

Key Words: Short stature, hypertelorism, congenital heart disease.

GİRİŞ

Aarskog sendromu, ilk olarak 1970’te Aarskog tarafından, çeşitli yapısal anomalilerin eşlik ettiği ailesel bir boy kısalığı sendromu olarak tanımlanmıştır. Bu anomaliler esas olarak yüz, distal ekstremiteler ve eksternal genitalyayı ilgilendirir (fasio-dijito-genital sendrom). Esas özellikleri kısa boy, oküller hipertelorizm, brakidaktili ve erkeklerde atkı skrotumdur. Kadınlar daha çok sendromun yüz ve ellerdeki minör bulgularına sahiptir (1). Yüzdeki bulgular yuvarlak yüz, alına uzanan saç perçemi (widow’s peak), geniş alın, hipertelorizm, aşağı dönük palpebral fissürler, kısa antevort burun, geniş filtrum ve alt dudak altında oluğu içerir. Göz ve kulak anomalileri bildirilmiştir (2). Ekstremit bulguları kısa ve geniş eller, brakidaktili, hafif deri sindaktilisi, proksimal interfalangeal eklem laksitesiyle beraber distal interfalangeal eklemlerde hareket kısıtlılığı olarak özetlenebilir (3). Genital anomaliler karakteristiktir ve atkı skrotum, kriptoorşidizm ve inguinal herni olabilir. Hastalığın X’e bağlı formu FGD1 (faciogenital dysplasia type-1) genindeki mutasyonlar sebebiyledir ve Xp11.21’e haritalanmıştır. Sendromun kadınlarda yalnızca minor bulgularla sınırlı kalması X’e bağlı resesif ve ya X’e bağlı semidominant bir kalıtımı ya da cinsiyete bağlı etki gösteren otozomal dominant kalıtımı düşündürmektedir (4).

Burada 14.5 yaşındaki bir kız hasta ve klinik benzerlik gösteren annesi sunulmuştur.

OLGUSUNUMU

Proband 14.5 yaşında bir kız çocuğuydu. Kısa boy ve atipik yüz görünümü sebebiyle araştırılan hastanın anne-babasının birinci derece kuzen evliliği yaptığı öğrenildi. Hastanın sorunsuz bir gebelikten sonra, zamanında, 1500 gr doğduğu ve gelişim basamaklarının normal olduğu öğrenildi. Sekiz yaşında sağ bacağındaki bir şişlikten ameliyat olduğu ve 14 yaşında ARA (Akut Romatizmal Ateş) geçirdiği ifade edildi.

Hastanın yapılan muayenesinde boyu 147.5 cm (Boy SDS:-1.9 SD), vücut ağırlığı 48 kg (Rölatif VKİ:105), baş çevresi 54 cm (50p) ölçüldü. Orantılı boy kısalığı mevcuttu. Okul başarısı düşük olan hastanın



Resim 1a. Fasiyal özelliklerin önden görünümü (vakadan bilgilerini ve resimlerini eğitim amaçlı kullanmak için izin alınmıştır.)

sosyal uyumu normaldi. Kraniyo-fasiyal özellikleri (Resim 1a, 1b) seyrek saçlar, üçgen yüz, alına uzanan saç perçemi, geniş alın, belirgin hipertelorizm, aşağı dönük palpebral aralıklar, kısa-kalkık burun, malar

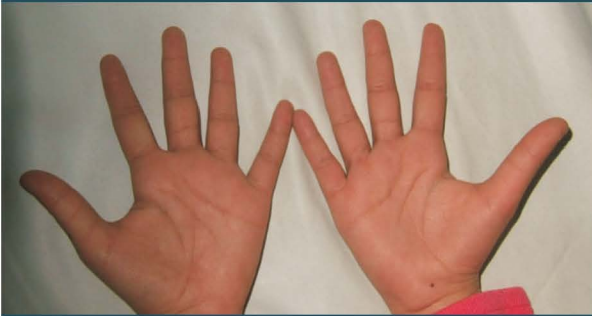


Resim 1b. Fasiyal özelliklerin yandan görünümü



Resim 2a. Vakanın ekstremitte bulguları (dorsal görünüm)

hipoplazi, geniş filtrum, alt dudak altında lineer oyuk ve düşük yerleşimli, arkaya dönük kulakları içeriyordu. Daha önce yapılan muayenelerinde miyopi



Resim 2b. Vakanın ekstremitte bulguları (palmar görünüm)

olduğu öğrenildi. Ellerde brakidaktili mevcuttu. Palmar dermatoglikler atipik olup, distal falanksların dorsal yüzlerinde atrofik deri değişiklikleri ve displastik tırnaklar gözlemlendi (Resim 2a, 2b). Belirtilen bu değişikliklerin son iki yılda oluştuğu ifade edilmiştir. Özellikle başparmakta metakarpofalangeal (MCP) eklemlerde laksite artışı gözlenmiştir (Resim 3). Sağ bacak dorsal yüzde geçirilmiş operasyona ait skar bulunmaktadır. Puberte Taner evre-5 olup, diğer organ muayenelerinde anormallik görülmemiştir. Hastanın yapılan tetkiklerinde anemisi olduğu görüldü; Hb:11.6g/dl, MCV:65.9fl, RBC:5.53x106/UL, Ferritin:5.09ng/ml. Tiroid fonksiyon testleri ve büyüme hormonu uyarı testlerine büyüme hormonu yanıtı normal düzeylerdeydi [TSH:2.79 uIU/ml (N:0.4-4), fT3: 4.66 pg/ml (N:1.6-4.7), fT4: 1.24 ng/dl (N:0.8-1.9)] sol



Resim 3. MCP eklemlerde laksite artışı

El-bilek grafisi, kemik yaşının takvim yaşıyla uyumlu olduğunu göstermiştir. Kardiyolojik değerlendirmede, hafif, valvüler pulmoner stenozunuolan hastanın peri-



Resim 4. Vakanın annesi (vakanın annesinden bilgilerini ve resimlerini eğitim amaçlı kullanmak için izin alınmıştır.)

ferik kandan G-bantlama ile (450-550 bant çözünürlükte) elde edilen prometafaz kromozomların analizi; 46.XX normal konstitüsyonel yapı göstermiştir.

Hastanın annesi kısa boylu olup, fasiyal özellikleri açısından hastamızla benzerlik göstermekteydi (Resim 4).

TARTIŞMA

Aarskog sendromu nadir, klinik ve genetik olarak heterojen, kalıtsal bir gelişim bozukluğudur. Klinik bulgular ve tanı kriterleri iyi tanımlanmış olmasına rağmen, fenotipik özelliklerin aşırı değişken olması sebebiyle tanı kolay değildir ve insidans beklenenin çok altındadır (5,6). Ayrıca fenotip yaşla birlikte değişebilir; hipertelorizm daha az belirgin olabilir ve yüz uzayabilir. Hastamızdaki üçgen yüz yapısının sonradan olmayıp, çocukluğundan beri var olduğu ifade edilmiştir ve literatürle uyumludur (4). Erkekler puberte sonrasında, puberte öncesi bulguların yalnızca hafif bulgularını gösterebilir. Hem kız hem erkek hastalarda saç anomalileri tarif edilmiştir. Ortodontik problemler sıktır (2).

Hastamızda distal falankslarda görülen atrofik deri değişiklikleri literatürde bulunamamıştır. Kuğu boynu deformitesinin öncül bir işareti olabileceği düşünülmüştür. Çocukluk çağında ekstremitelerde ödem, olabilecek diğer özelliklerdir. Hastamızın sekiz yaşında bacağından geçirdiği operasyon bu ödemle uyumlu görünmektedir. Etkilenmiş çocuklarda konjenital kalp hastalıklarının görülme riski genel popülasyondaki %0.8 oranından yüksektir. Literatürde pulmoner stenoz, atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, hafif aort koarktasyonu, aort stenozu ve aort yetmezliği görülmüştür. Aarskog sendromu düşünülen tüm hastaların konjenital kalp hastalıkları yönünden taranması önerilir (7). Hastada mevcut olan mikrositik aneminin, literatürde sendromla ilişkisi bulunamamış, sendromdan bağımsız yaygın bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Genital bulgular sendromun karakteristiği olup, daha çok erkeklerde tanımlanmıştır. Kısa boylu çocuklarda atkı skrotum Aarskog sendromu için karakteristiktir, fakat vakaların

%20'sinde görülmeyebilir. Kadınlarda genital bulgulara yönelik literatür bilgisi sınırlıdır (1) ve genellikle yüz ve ellerdeki minör bulguları taşıdıklarından tanıda kolaylıkla gözden kaçabilirler. Bu nedenle literatürde kadın hastalar nadir bildirilebilmektedir.

Boy başlangıçta kısa olup 3. persentil altındadır ve genellikle pubertede 3. persentili yakalayabilir. Bizim olgumuzda puberte tamamlanmış ve boy 3-10 persentil arasında değerlendirilmiştir. Büyüme geriliği prenatal başlangıçlı olabilir. Hastamızın doğum ağırlığının 1500 gr olması da büyüme geriliğinin prenatal başlangıçlı olduğunu düşündürmektedir. Büyüme hormonu tedavisinin büyüme ve yetişkin boyuna pozitif etkisini gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte olgumuzun büyüme hormon düzeylerinin uyarı testi sonucu normal bulunması nedeniyle tedavi başlanamamıştır. Vakaların çoğunda IQ normal olmakla beraber, %30'unda hafif entelektüel yetersizlik olabilir (8). Nitekim hastamızın okul başarısının düşük olduğu bilinmektedir. Ayrıca, hiperaktivite ve dikkat eksikliği sendromun yaygın bir karakteristiği olarak bildirilmiştir. Bu hastaların sosyal uyumları ve yaşam süreleri normaldir. Seksüel gelişimleri normaldir ancak geciken vakalarda olabilir. Fertilitate genellikle normaldir. Literatürde; anormal akrozomlara sahip sperm ürettiği gösterilen bir erişkin erkek hasta bildirilmiştir (2).

Aarskog Sendromunun kadınlarda da yalnızca minor bulgularla sınırlı kalması X'e bağlı resesif veya X'e bağlı semidominant bir kalıtımı ya da cinsiyete bağlı etki gösteren otozomal dominant kalıtımı işaret ederken, erkekte erkeğe geçişi bildiren yayınlara olması da otozomal dominant kalıtımı desteklemektedir (9, 10). Bawle et al. her ikisi de dengeli X-otozom translokasyonu taşıyan hasta bir anne ile oğlunu bildirmiştir (11). Hastamızın annesinde de bu hastalığı düşündüren bulgular mevcut olup, X'e bağlı kalıtımın yanı sıra otozomal dominant kalıtımla uyumludur. Tanı klinik olarak konmuştur. Aarskog sendromu genetik olarak heterojen olduğundan FGD1 genindeki mutasyonlara yönelik moleküler testler, hastalığın tanısını kesinleştirmek için yeterli değildir (9,12).

Ailemizde moleküler testler ekonomik nedenlerle yaptırılmamıştır. Ailenin sonraki gebeliklerinde de bu hastalığın tekrarlama olasılığı vardır. Aarskog sendromu fenotipik olarak ta heterojen bir hastalık olduğundan klinik tablolar arasındaki farklılık hakkında bir öngöründe bulunmak mümkün değildir.

Aarskog Sendromu kolaylıkla Noonan Sendromuyla karıştırılabilir. Ancak hipertelorizmin daha belirgin olması, dijital bulguların varlığı, kısa ve yeke boyun, düşük saç çizgisi olmamasıyla Noonan Sendromu ekarte edilmiştir. Hipertelorizm ve alına uzanan saç perçemiyle beraber burun kökü ve burun ucunun

geniş olmaması frontonazal displaziden de uzaklaştırmıştır.

Sonuç olarak Aarskog Sendromu daha çok erkek hastalarda tanı almakta, kadınlarda karakteristik genital bulgular olmayıp, yalnızca fasiyal ve skeletal minör bulgular olduğundan tanıda gözden kaçmaktadır. Hastamız, dişi cinsiyette olması, otozomal dominant kalıtımı olasılığını da düşündüren bulgularının varlığı ve literatürde bildirilmeyen distal falankslarda görülen atrofik deri değişiklikleri bulunduğuundan sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Moraes SG, Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT. Female counterpart of shawl scrotum in Aarskog-Scott syndrome. *Int Braz J Urol.* 2006; 32:459-461.
2. Sepulveda W, Dezerega V, Horvath E, Aracena M. Prenatal sonographic diagnosis of Aarskog syndrome. *J Ultrasound Med.* 1999; 18:707-710.
3. Lizcano-Gil LA, Garcia-Cruz D, Cantu JM, Fryns JP. The facio-digito-genital syndrome (Aarskog syndrome): a further delineation of the distinct radiological findings. *Genet Couns.* 1994;5:387-392.
4. Teebi AS, Naguib KK, Al-Awadi S, Al-Saleh QA. New autosomal recessive faciodigitogenital syndrome. *J Med Genet.* 1988;25:400-406.
5. Scarano G, Rinaldi MM, Cavaliere ML, Esposito M, Siculo A, Santulli B, Stabile M, Fasano R, Ventruto V. Aarskog's syndrome (facial-digital-genital syndrome). Study of a family (author's transl). *Pediatr Med Chir.* 1981;3:323-325.
6. Cincinatti P, Lombardi AM, Morelli M, Rutiloni C. Aarskog syndrome. A case report. *Minerva Pediatr.* 1994;46:407-410.
7. Nouraci SM, Hasan A, Chaudhari MP, Dunning J. Aarskog syndrome with aortic root dilatation and sub-valvular aortic stenosis: surgical management. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4:47-48.
8. Chaddha V, Phadke SR. Aarskog syndrome. *Indian Pediatrics.* 2002; 39:400.
9. Grier RE, Farrington FH, Kendig R, Mamunes P. Autosomal dominant inheritance of the Aarskog syndrome. *Am J Med Genet.* 1983; 15:39-46.
10. van de Vooren MJ, Niermeijer MF, Hoogeboom AJ. The Aarskog syndrome in a large family, suggestive for autosomal dominant inheritance. *Clin Genet.* 1983;24:439-445.
11. Bawle E, Tyrkus M, Lipman S, Bozimowski D. Aarskog syndrome: full male and female expression associated with an X-autosome translocation. *Am J Med Genet.* 1984;17:595-602.
12. Orrico A, Galli L, Cavaliere ML, Garavelli L, Fryns JP, Crushell E, Rinaldi MM, Medeira A, Serentino V. Phenotypic and molecular characterisation of the Aarskog-Scott syndrome: a survey of the clinical variability in light of FGD1 mutation analysis in 46 patients. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12: 16-23.