

Sürpriz menarş: Down sendromu ve bilateral konjenital amazia birlikteliği

Meliha Demiral¹, Birgül Kirel^{2,*}

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü

*İletişim: birkirel9@gmail.com

SUMMARY: Demiral M, Kirel B. (Department of Pediatrics, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey). Surprise menarche: association of Down syndrome and congenital bilateral amazia. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2016; 59: 136-139.

A ten year and two month-old girl with Down syndrome was admitted due to two episodes of vaginal bleeding with one month interval. She was diagnosed and treated for acute megacaryocytic leukemia diagnosed at two years of age and was in remission for seven years. She was also being followed routinely for hypothyroidism, epilepsy, celiac disease and osteopenia. On physical examination, she had bilateral nipple and areolar complex. There was no palpable glandular tissue. Gonadotropin (FSH 3.3 mIU/ml, LH 4.77 mIU/ml) and estradiol (E2 93 pg/ml) levels were within pubertal range. On the pelvic ultrasonography, the ovaries and uterus were at pubertal size. Breast tissue was not detected by ultrasonography. Her bone age was 13-14 years. It was considered that pubertal onset and progression have not been recognized by the family and her doctors due to bilateral amazia till menarche. In the literature, we could not find any report on an association of Down syndrome and bilateral amazia. If diagnosis of true puberty has been confirmed by hormonal analysis in a girls admitted with vaginal bleeding without breast development, a rare condition, congenital bilateral amazia must be taken into consideration.

Key words: puberty, amazia, Down syndrome.

ÖZET: On yaş iki aylık, Down sendromu olan kız hasta birer ay ara ile iki kez olan vajinal kanaması olması nedeniyle getirildi. İki yaşında akut megakaryositik lösemi tanısı aldığı ve tedavi edildiği, yedi yıldır remisyonunda olduğu; ayrıca hipotiroidi, epilepsi, çölyak hastalığı ve osteopeni nedeniyle izlendiği öğrenildi. Muayenesinde bilateral meme başları ve areola vardı. Ama palpabl meme dokusu yoktu. Gonadotropin (FSH 3.3 mIU/ml, LH 4.77 mIU/ml) ve östradiol (E2 93 pg/ml) düzeyleri pubertal düzeylerde idi. Pelvik ultrasonografide over ve uterus büyüklüğünün pubertal boyutlarda olduğu saptandı. Ultrasonografi ile meme dokusu saptanmadı. Kemik yaşı 13-14 yaş ile uyumlu idi. Hastanın ergenliğinin ve menarşının başladığı, ancak bilateral amazia nedeniyle ailesi ve hekimlerce fark edilmediği düşünüldü. Literatürde Down sendromu ile amazia birlikteliğinin daha önce hiç bildirilmediği saptandı. Meme gelişimi olmadan vajinal kanama ile başvuran ve hormon düzeylerinin incelenmesiyle gerçek ergenlik saptanan kız çocuklarında çok seyrek görülen bir durum olan konjenital bilateral amazia da akla gelmelidir.

Anahtar sözcükler: ergenlik, amazia, Down sendromu.

Ergenlik her iki cinste hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksının aktivasyonu ile başlar. Ergenlikte gonadotropinlerin; özellikle luteinize edici hormonun (LH) etkisi ile kız çocuklarında overlerden östrojen salınır. Östrojen hormonuyla ergenliğin ilk bulgusu

olan meme tomurcuklanması ortaya çıkar (Tanner Evre 2). Yaklaşık 2-3 yıl sonra menarş başlar (Tanner Evre 3-4). Meme gelişiminin sekiz yaşından önce başlaması, ilerlemesi ve menstrüasyonun on yaşından önce başlaması erken ergenlik; meme gelişiminin sekiz yaşından

sonra yaşta başlamasına rağmen on yaşından önce menstrüasyonun başlaması ise hızlı ilerleyen ergenlik olarak tanımlanır. Pubik ve aksiller kıllanma ise her iki cinste HHG aksından bağımsız olarak adrenal kaynaklı androjenlerin etkisi ile başlar.¹

Konjenital olarak veya travma, cerrahi, yanık, radyasyon gibi akkız nedenlerle ortaya çıkan tek veya iki taraflı olabilen meme dokusu gelişim anormallikleri; atelia, amazia, amastia ve mikromasti olarak tanımlanır.² Atelia meme başı yokluğudur. Amaziada meme başı ve areola vardır. Ancak meme parankim dokusu (glandüler doku) yoktur. Amastiada meme başı ve meme dokusu hiç yoktur.³ Mikromastide ise meme başı vardır; meme dokusu az gelişmiştir.⁴

Down sendromu, remisyonda lösemi, hipotiroidi, çölyak ve epilepsi nedenleri ile tedavi edilen ve düzenli izlenen, meme gelişimi olmadan vajinal kanama ile polikliniğimize getirilen on yaşındaki kız hastada bilateral amazia saptandı. Yapılan laboratuvar incelemeleri ile ergenliğinin başladığı ve vajinal kanamanın menstrüasyon kanaması olduğu anlaşıldı. Bu nedenle vajinal kanama yapan enfeksiyon, travma, tümör, kanama diyatezi gibi diğer nedenlerin araştırılmasına gerek görülmedi. Klinik yaklaşım açısından ilginç olduğu düşünülen bu durum; aynı zamanda Down sendromu ile amazia birlikteliğinin daha önce hiç bildirilmediğinden saptanması üzerine sunuldu.

Vaka Takdimi

On yaş iki aylık, Down sendromu olan kız hasta birer ay ara ile iki kez olan vajinal kanaması olması nedeniyle getirildi. Öyküsünden iki yaşında gelişen akut megakaryositik lösemi nedeniyle tedavi edildiği, tedavisi sırasında kemoterapi alıp, radyoterapi almadığı, yedi yıldır remisyonda olduğu, dört yıl önce çölyak hastalığı tanısı aldığı, glutensiz diyet ile beslendiği, hastada herhangi bir konjenital kardiyak defekt saptanmadığı, osteopeni nedeni ile kalsiyum ve D vitamini, hipotiroidi nedeniyle sodyum L-tiroksin, epilepsi nedeniyle sodyum valproat kullandığı öğrenildi. Fizik muayenede vücut ağırlığı 42 kg, boy 136 cm idi. Down sendromunun tipik yüz bulguları vardı. Tiroid bezi ele gelmiyordu. Bilateral meme başları vardı. Meme başları etrafında hafif hiperpigmente, yaklaşık 2 cm çapında areola dokusu vardı. Ancak areola altında

glandüler doku palpe edilmedi. Pubik ve aksiller kıllanması yoktu (Tanner Evre 1). Batında orta hattın solunda sırta kadar uzanan sınırları net seçilemeyen kahverengi hiperpigmentasyon saptandı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde FSH 3.3 mIU/ml, LH 4.77 mIU/ml, östradiol 93 pg/ml, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda, kemik yaşı 13-14 yaş ile uyumlu idi. Pelvik ultrasonografide sağ over boyutları 20x13 mm, sol over boyutları 9.5x5.5 mm, uterus boyutları 33x26x54 mm, endometriyum kalınlığı 2 mm idi. Meme ultrasonografisinde retroareolar bölgede meme parankimi izlenmedi. Postero-anterior akciğer grafisinde bilateral skapulalar izlendi ve kosta anomalisi saptanmadı. Hormonal inceleme bulguları ve iç genital organ görüntülemesi ile hastamızın ergenliğinin başladığı ve iki aydır aralıklı olan vajinal kanamalarının da menstrüasyon kanaması olduğu düşünüldü. Üç ay sonra kontrole gelen hastanın ayda bir düzenli menstrüasyon kanamalarının olduğu öğrenildi.

Tartışma

Amazia; bebeklikten ergenlik başlangıcına kadar herhangi bir zamanda fark edilebilir.⁵ Hastamızda on yaşında konjenital bilateral amazia saptanmıştır. Konjenital amazia izole olabileceği gibi bir sendrom ile birlikte de görülebilir. Meme dokusu anormallikleri ile bazı ekstremit ve yüz anomalileri birlikteliği bildirilmiştir.^{3,6,7} Poland sendromu ve ektodermal displaziye konjenital amazianın eşlik ettiği bilinmektedir.^{5,6} Poland sendromu pektoralis majör ve minör kaslarının konjenital yokluğu ile aynı taraflı göğüs ön duvar ve üst ekstremit deformitelerinin saptandığı, daha çok erkek çocukların etkilendiği bir sendromdur.^{7,8} Poland sendromu olan kızların üçte birinde etkilenen göğüs kafesi ile aynı tarafta memenin gelişimsel anomalileri saptanmıştır.⁸ Hastamızda Poland sendromunun değişmeyen bulgusu olan pektoral kas yokluğu ve göğüs deformitesi de saptanmadığından Poland sendromu düşünülmeydi. Hastamızda bilinen ve doğumda gözlenen klasik Down sendromu bulgularına ek olarak başka anomali saptanmadı. Yaptığımız literatür araştırmasında Down sendromu ve konjenital bilateral amazia birlikteliğini bildiren bir bildiri saptanmamıştır.

Down sendromlu çocuklarda, klinik olarak

değişken multi-sistemik bilinen doğuştan anomaliler yanında zamanla gelişme geriliği, kognitif ve davranışsal yetersizlik, Alzheimer hastalığı, göz-kulak sorunları, geçici lenfoproliferatif sendrom, lösemi, çölyak hastalığı, endokrinolojik hastalıklar, dermatolojik sorunlar, obstrüktif uyku apnesi ve tekrarlayan enfeksiyonlar gibi multisistemik problemler ortaya çıkar. Bu yüzden Down sendromlu çocuklar pek çok bilim dalı tarafından düzenli olarak izlenirler.⁹

Down sendromu olan çocukların %20-30'unda ilk üç yaşa kadar akut lösemi; özellikle akut megakaryositik lösemi (AML M7) gelişir.¹⁰ Bu hastalarda konjenital hipotiroidizm sıklığının genel popülasyona göre 28 kat daha fazla olduğu ayrıca akkiz tiroid disfonksiyonu sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir.¹¹ Bu hastaların %16'sında çölyak hastalığı geliştiği; bu hastaların 2-3 yaşından itibaren çölyak hastalığı açısından taranması gerektiği de bildirilmektedir.⁹

Hastamızda iki yaşında AML M7 gelişmiş, bu nedenle kemoterapi almıştı. Yedi yıldır remisyonda idi. Ayrıca hipotiroidi için sodyum L-tiroksin, epilepsi için sodyum valproat, çölyak hastalığı nedeniyle glutensiz diyet ve osteopenisi nedeniyle oral kalsiyum ve D vitamini kullanmakta idi.

Down sendromlu çocuklarda primer gonadal yetmezliğin yaygın olduğu; kızlarda sıklıkla anovulasyon ve luteal faz defektleri geliştiği bildirilmiştir.¹² Hastamızda ise ergenlik gelişimi olmuş ve menarş başlamıştır. Hastamız pek çok bilim dalı polikliniğine kontrol amaçlı düzenli olarak gitmesine rağmen meme gelişimi olmadığı için ergenliğinin başladığı hem hekimler hem de ailesi tarafından fark edilmemiştir. Hasta vajinal kanama etiyolojisi araştırılmak üzere endokrin polikliniğine yönlendirilmiştir. Yapılan muayene ve laboratuvar araştırması ile hastada gerçek ergenlik ve menarşın başladığı saptanmıştır. Hastamızda menarş; erken menarş tanımı için sınır olarak alınan on yaşında başlamıştır. Ayrıca menarşının başladığı anda kemik yaşının takvim yaşından 3-4 yıl ileri olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle hastamızın tablosu idiyopatik erken ergenlik olarak değerlendirilmiştir. Hastamızdaki kemik yaşının ilerliğinin erken ergenlik nedeniyle ortaya çıkmış olduğu akla gelmektedir. Öte yandan Down sendromlu hastalarda adölesan çağda kemik yaşının Down

sendromu olmayan yaşlılarından daha hızlı ilerlediği bildirilmiştir.¹³

Bazı akut lösemi tedavi protokollerinde santral sinir sistemi tutulumunu önlemek veya tedavi etmek amacıyla kraniyal radyasyon uygulanmaktadır. Bu hastalarda erken ergenlik gelişebilmektedir.¹⁴ Hastamıza lösemi tedavisi sırasında kraniyal radyasyon uygulanmamıştı. Lösemi tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçların ise gonadal yetmezliğe neden olduğu bilinmektedir.¹⁴ Bu nedenle lösemi tedavisinin hastamızda erken ergenlik gelişiminden sorumlu olamayacağı düşünüldü.

Tedavisiz kalan primer hipotiroidilerde diğer ergenlik bulguları olmadan izole prematür menarş gelişebildiği bilinmektedir.¹⁵ Hastamız hipotiroidi için düzenli olarak sodyum L-tiroksin kullanıyordu. Menarş başladığında hastamızın ötiroidik olduğu saptanmıştı.

Sonuç olarak; konjenital bilateral amazia oldukça nadir bir meme anomalisidir. Konjenital bilateral amazialı olgularda meme gelişimi olmadan menarş görüldüğü için ergenlik başlaması aile ve hekimler tarafından fark edilmeyebilir. Olgumuz; Down sendromu ve konjenital bilateral amazia birlikteliği saptanan ilk olgu olması, erken ergenlik gelişimi ve menarş başlangıcının bilateral amazia nedeniyle maskelenmiş olması nedenleriyle seyrek görülen bu anomaliye dikkat çekmek üzere sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Öcal G, Şıklar Z. Puberte fizyolojisi. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A ve ark (ed). Çocuk Endokrinolojisi İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri: 2013: 139-149.
2. Hazard FKG, Gerald JB. Juvenil breast lesions. In: Atkins KA, Kong C (eds). Practical Breast Pathology: A Diagnostic Approach. Philadelphia: Elsevier: 2103: 61-87.
3. Dreifuss SE, Macisaac ZM, Grunwaldt LJ. Bilateral congenital amazia: a case report and systematic review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2014; 67: 27-33.
4. Caouette-Laberge L, Borsuk D. Congenital anomalies of the breast. Semin Plast Surg 2013; 27: 36-41.
5. Nso-Roca AP, Aguirre-Balsalobre FJ, Juste Ruiz M. Isolated unilateral amazia: an exceptional breast anomaly. J Pediatr Adolesc Gynecol 2012; 25: 147-148.
6. Klinger M, Caviggioli F, Banzatti B, Fossati C, Villani F. Ectodermal dysplasia with amastia: a case of one-step reconstruction. Case Rep Med 2009; 2009: 927354.
7. Ergüven M, Malçok M, Çelenk N. Poland sendromu. Göztepe Tıp Dergisi 2011; 26: 133- 136.

8. Yiyit N. Poland sendromu. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2015; 23: 413-421.
9. Weijerman ME, De Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. Eur J Pediatr 2010; 169: 1445-1452.
10. Atik T, Önder Siviş Z, Karadaş N ve ark. Down sendromlu çocuklarda hematolojik maligniteler: geçici lösemi ve akut megakaryoblastik lösemi. J Pediatr Res 2015; 2: 46-48.
11. Mihçi E, Akçürin G, Eren E, et al. Evaluation of congenital heart diseases and thyroid abnormalities in children with Down syndrome. Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: 440-445.
12. Hsiang YH, Berkovitz GD, Bland GL, Migeon CJ, Warren AC. Gonadal function in patients with Down syndrome. Am J Med Genet 1987; 27: 449-458.
13. de Moraes ME, Tanaka JL, de Moraes LC, Filho EM, de Melo Castilho JC. Skeletal age of individuals with Down syndrome. Spec Care Dentist 2008; 28: 101-106.
14. Nabhan ZM, Mieszczyk J, Eugster EA. Combined central precocious puberty and primary gonadal failure after treatment of childhood malignancy in two boys: A diagnostic and therapeutic conundrum. J Pediatr 2010; 157: 507-509.
15. Chemaitilly W, Thalassinis C, Emond S, Thibaud E. Metrorrhagia and precocious puberty revealing primary hypothyroidism in a child with Down's syndrome. Arch Dis Child 2003; 88: 330-331.