

Femoral hipoplazi ve değişik yüz görünümü sendromu: Bir vaka takdimi

Ayşe Korkmaz¹, Aslı Çınar², Özlem Tekşam², Murat Yurdakök³,
Yasemin Alanay², Sevim Balcı³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediatrici Öğretim Görevlisi, ²Pediatrici Uzmanı, ³Pediatrici Profesörü

SUMMARY: Korkmaz A, Çınar A, Tekşam Ö, Yurdakök M, Alanay Y, Balcı S. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Femoral-facial syndrome: a case-report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 205-208.

Femoral hypoplasia-unusual facies (femoral-facial) syndrome is a rare clinical entity that is commonly associated with maternal diabetes. Major features include atypical facial appearance (long filtrum, cleft palate, ear anomalies) with skeletal (mainly femoral hypoplasia and bowing), genitourinary and cardiovascular anomalies. Prenatal diagnosis needs a high index of suspicion and differential diagnosis from other skeletal dysplasias. In this case a preterm infant of a diabetic mother with femoral hypoplasia-unusual facies syndrome is discussed briefly.

Key words: femoral-facial syndrome, femoral hypoplasia-bowing.

ÖZET: Femoral hipoplazi ve değişik yüz görünümü (femoral-fasiyal) sendromu maternal diyabet ile önemli ilişkisi olan ve seyrek görülen bir sendromdur. Önemli bulguları atipik yüz görünümü (uzun filtrum, yarık damak, kulak anomalileri) ile birlikte iskelet (esas olarak femoral hipoplazi ve eğrilik), genitoüriner ve kardiyovasküler anomaliler ile karakterlidir. Prenatal tanı yüksek oranda bir şüpheyi ve diğer iskelet displazilerinin ayırıcı tanısını gerektirir. Bu yazıda maternal diyabet öyküsü olan ve femoral hipoplazi-değişik yüz görünümü sendromu tanısı almış olan bir prematüre bebek sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: femoral-fasiyal sendrom, femoral hipoplazi.

Femoral hipoplazi-değişik yüz görünümü (femoral-fasiyal) sendromu, oldukça seyrek görülen, sporadik, etiyojisi bilinmeyen, ancak maternal diyabet ile önemli ilişkisi olduğu belirlenmiş bir sendromdur. Sendromu oluşturan başlıca bulgular uzun filtrum, ince üst dudak, yarık damak, mikrognati, kulak anomalileri ile karakterli atipik yüz görünümü ve özellikle femurda kısalık ve eğrilik (bowing) başta olmak üzere iskelet, kardiyovasküler ve genitoüriner sistem anomalileridir¹. Prenatal tanısı yüksek oranda bir şüpheyi ve diğer iskelet displazilerinin ayırıcı tanısını gerektirir²⁻⁴. Bu vakada femoral-fasiyal sendrom tanısı almış olan bir yenidoğan bebek, prenatal ve postnatal bulguları ile tartışılmıştır.

Vaka Takdimi

Yirmüç yaşındaki annenin birinci gebeliğinden prematüre eylem ve akut fetal distress nedeniyle

32 haftalık olarak sezaryen ile, beşinci dakika Apgar skoru dört olarak doğan ve entübe edilip resüsite edilen erkek bebek Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırıldı. Öyküsünde annenin tip I diyabet tanısı ile sekiz yıldır insülin tedavisi aldığı, iki yıldır kronik hiper-tansiyon tanısı ile izlendiği ve gebelik döneminde alfa-metildopa tedavisi aldığı, bir yıl önce akut psikoz tanısı ile antipsikotik tedavi (klorpromazin ve haloperidol) başladığı ve gebelikte hiperemesis gravidarum ve psikotik bulgularının artarak oral beslenmeyi reddetmesi nedeniyle hastanede total parenteral beslenme uygulandığı, prenatal izleminde obstetrik ultrasonografide fetusta üç haftalık bir intrauterin büyüme geriliği ve sol femurda kırık şüphesi olduğu, fetal ekokardiyografide ise geniş ventriküler septal defekt belirlendiği öğrenildi. Soy geçmişinde anne-baba arasında akrabalık olmadığı belirlendi.

Fizik muayenesinde genel durumu kötü olan hastanın doğum ağırlığı 1300 gr (10. persentil), boyu 40 cm (10-25. persentil), baş çevresi 30 cm (25-50. persentil), vücut sıcaklığı 36.5°C (koltuk altı), kalp tepe atımı 168/dk, solunum sayısı 40/dk (mekanik ventilatör ile) idi. Hastada atipik yüz görünümü, tam damak yarığı, belirgin mikrognati, bilateral düşük kulak, uzun filtrum, ince üst dudak (Şekil 1), kalpte II/VI sistolik üfürüm ve sol uylukta sağa göre kısalık ve ön yüzünde belirgin şişlik ve sol elde klinodaktili belirlendi. Vertebra grafisinde torakal dokuzuncu ve onuncu vertebralarda hemivertebra ve buna bağlı skolyoz, sakral bölgede kelebek vertebra görünümü vardı. Sol alt ekstremitte direkt grafisinde ise femur orta hattında eğrilik (bowing) belirlendi (Şekil 2). Telekardiyogramda kardiyomegali ve eko-kardiyografide ise küçük atriyal septal defekt,



Şekil 1. Hastanın tipik yüz görünümü.



Şekil 2. Sol femur direkt grafisinde femur orta hattında "bowing".

geniş ventriküler septal defekt, geniş patent duktus arteriozus ve patent foramen ovale saptandı. Kranial ve abdominal ultrasonografisi normaldi. Periferik kandan yapılan kromozom analizi 46, XY olarak bulundu.

Hasta bu bulgularla femoral-fasiyal sendrom tanısı ile izleme alındı. Yaklaşık ikibuçuk ay boyunca Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde mekanik ventilatöre bağlı olarak izlenen, respiratuvar distres sendromu geliştirip surfaktan tedavisi verilen hastaya, geniş ventriküler septal defekt ve artmış pulmoner kan akımı nedeniyle gelişen pulmoner hipertansiyon için "pulmoner banding" operasyonu yapıldı. Ancak post-operatif dönemde pnömoni, sepsis ve multipl organ yetmezliği geliştiren hasta izleminin 75. gününde eksitus oldu. Aileden postmortem inceleme için izin alınamadı.

Tartışma

Femoral hipoplazi-değişik yüz görünümü sendromu (diğer adıyla "femoral-fasiyal sendrom", Mc Kusick No: 134780) ilk olarak 1975'de tanımlanmış, etiyolojisi bilinmeyen, sporadik görülen bir sendromdur^{1,5}. Literatürde bazı ailelerde otozomal dominant kalıtım bildirilmiştir. Vakaların çoğunluğunu kızlar oluşturmaktadır⁶.

Sendromu oluşturan başlıca fasiyal bulgular yukarı doğru kıvrılmış palpebral fissürler, kısa burun, burun kanatlarında hipoplazi, uzun filtrum, ince üst dudak, mikrognati, yarık damak, kulakta heliks anomalisi ve dar veya atretik işitme kanalı; kemik bulguları tek veya çift taraflı femur yokluğu, hipoplazisi veya eğriliği (bowing), displastik sakrum ve asetabulum, "club foot", hemivertebra, skolyoz; kardiyak bulgular ise sıklıkla ventriküler septal defekt, trunkus arteriozus ve pulmoner stenoz olarak tanımlanmıştır^{1,7-10}. Yurdumuzdan ilk defa Balcı ve arkadaşları tarafından iki vaka bildirilmiş olup, her iki vakada da akraba evliliği yoktu. Vakalardan birisinde fibula agenezisi belirlenmişti¹¹.

Vakamızda da bu sendromla uyumlu olarak tam damak yarığı, mikrognati, bilateral düşük ve geniş kulak, uzun filtrum, ince üst dudak, sol femurda sağa göre kısalık ve orta hatta eğrilik (bowing), torakal dokuzuncu ve onuncu vertebralarda hemivertebra ve buna bağlı skolyoz ve sakral displazi belirlendi. Bunların dışında literatürde femoral-fasiyal sendrom

tanısı alan vakalarda değişik sistemlere ait anomaliler de bildirilmiştir. Bunlar üst ekstremité anomalileri (radio-humeral veya radio-ulnar sinostozis, humerus yokluğu veya hipoplazisi), alt ekstremité anomalileri (fibula yokluğu veya hipoplazisi, ayakta preaksiyel polidaktili, kosta anomalileri ve genitoüriner sistem anomalileri (renal agenezis, renal displazi, polistik böbrekler, inguinal herni), polispleni, adrenal bez anomalileri olarak sayılabilir^{1,12,13}. Buna karşılık femoral-fasiyal sendromda santral sinir sistemi anomalileri oldukça seyrek olarak bildirilmiştir. Letal seyreden bir vakada beyinde heterotopi ve korpus kallosumda parsiyel agenezis, bir başka vakada ise kortikosubkortikal atrofi, kolposefali, korpus kallosumda parsiyel agenezis, falks serebri hipoplazisi ve septum pellucidum yokluğu bildirilmiştir^{14,15}. Vakamızda ise sol elde klinodaktili dışında ek anomali belirlenmedi.

Femoral fasiyal sendrom etiyolojisinde multifaktöriyel kalıtım yanında maternal diyabet önemli bir faktör olarak bildirilmiştir^{8,16}. Diyabetik anne bebeklerinde görülen “kaudal regresyon sendromu” ile femoral-fasiyal sendrom arasında da yakın ilişki olduğu öne sürülmüştür. Özellikle ilk trimesterde belirgin diyabet ve insülin bağımlılığı olan gebeliklerde riskin yüksek olduğu bildirilmiştir^{16,17}. Vakamızda da annenin tip I diyabet tanısı ile uzun süredir izlenmesi ve insülin tedavisi altında olması önemli bir risk faktörü olarak düşünülmüştür.

Femoral fasiyal sendromda etkilenmiş femurun patolojik incelemesinde orta diyafiz bölgesinde (hipoplazi ve eğrilik bölgesinde) normal enkondral ossifikasyon yerine intramembranöz ossifikasyon belirlenmiş ve mezankimal femoral yapıda kondrojenenezisin geçici olarak inhibe olduğu öne sürülmüştür¹⁸.

Prenatal dönemde obstetrik ultrasonografide fetal femurlardan birinde veya her ikisinde büyüme geriliği veya eğrilik (bowing) belirlenmesi ile femoral-fasiyal sendromdan şüphelenilebilir ancak kesin tanı çoğunlukla postnatal dönemde klinikte diğer sistemlere ait anomalilerin de belirlenmesi ile konulur⁶. Literatürde bir vakada rutin prenatal ultrasonografide femur büyümesinin 24. gebelik haftasına kadar normal olduğu, ancak 24-34. haftalar arasında femur büyümesinde gerilik belirlendiği, 34. haftadan sonra ise femur büyümesinin

tekrar normale döndüğü, postnatal dönemde yarık damak belirlendiği ve damağın embriyolojik olarak yedinci haftada geliştiği düşünüldüğü zaman, bu sendromda farklı sistemlerin farklı zamanlarda etkilendiği, etiyolojinin multifaktöriyel olabileceği öne sürülmüştür¹⁹. Bunun yanında femoral-fasiyal sendromun, prenatal dönemde femur kısalığına ve eğrilğine neden olabilen diğer iskelet sistemi displazilerinden ve intrauterin femur kırıklarından ayırt edilmesi gerekir. İntrauterin dönemde femurda kısalığa ve angulasyona yol açan en önemli iskelet displazileri osteogenezis imperfekta (letal tip II, nonletal tip III ve IV), kifomelik displazi ve tanatoforik displazidir (tip I ve II)²⁻⁴. İntrauterin dönemde femur kırıkları ise oldukça seyrek görülür. İntrauterin femur kırığı en sık olarak osteogenezis imperfekta’da bildirilmiştir^{20,21}. Literatürde bunun yanında iskelet displazisi olmayan sağlıklı fetuslarda da olasılıkla travmaya bağlı intrauterin femur kırığı bildirilmiştir²². Fakat prenatal ultrasonografi ile femurdaki gelişim anomalisi ile kırık birbirinden kolay ayırt edilmeyebilir. Her iki durumda da etkilenen femurda kısalık ve genellikle orta-şaftta angulasyon belirlenebilir. Vakamızda da benzer şekilde prenatal dönemde femurda eğrilik belirlenmiş ve intrauterin kırık ön tanısı konmuştu. Prenatal dönemde iskelet displazisi şüphesi olan bebeklerin doğum travması riskini en aza indirmek açısından sezaryen ile doğurtulmaları önerilmektedir. Ancak kemik dansitesinin normal olduğu seçilmiş vakalarda vajinal doğum denenebilir²².

Sonuç olarak femoral fasiyal sendrom veya diğer adıyla femoral hipoplazi değişik yüz görünümü sendromu seyrek görülmesine rağmen özellikle maternal diyabet öyküsü ve prenatal ultrasonografide femurda kısalık ve angulasyon belirlenmiş olan vakalarda düşünülmesi ve diğer iskelet displazileri ve intrauterin femur kırıklarından ayırt edilmesi gereken bir durumdur.

KAYNAKLAR

1. Jones KL. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. In: Jones KL (ed). *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation* (5th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1997: 310-311.
2. Bulas DI, Stern HC, Rosenbaum KN, Fonda JA, Glass RB, Tift C. Variable prenatal appearance of osteogenesis imperfecta. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 419-427.
3. Pryde PG, Zelop C, Pauli RM. Prenatal diagnosis of isolated femoral bent bone skeletal dysplasia: problems in differential diagnosis and genetic counseling. *Am J Med Genet* 2003; 117A: 203-206.

4. Chen CP, Chern SR, Shih JC, et al. Prenatal diagnosis and genetic analysis of type I and type II thanatophoric dysplasia. *Prenat Diagn* 2001; 21: 89-95.
5. Trabelsi B, Monastiri K, Hammami A, et al. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. *Ann Pediatr (Paris)* 1989; 36: 693-696.
6. Robinow M, Sonek J, Buttino L, Veghte A. Femoral-facial syndrome-prenatal diagnosis-autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1995; 57: 397-399.
7. Campbell F, Vujanic GM. Bilateral femoral agenesis in femoral facial syndrome in a 19-week-old fetus. *Am J Med Genet* 1997; 72: 315-318.
8. Johnson JP, Carey JC, Gooch WM, Peterson J, Beattie JF. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1983; 102: 866-872.
9. Verma A, Jain N, Jain K. Additional malformations in femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 531-532.
10. Burn J, Winter RM, Baraitser M, Hall CM, Fixsen J. The femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. *J Med Genet* 1984; 21: 331-340.
11. Balcı S, Göğüş S, Hayran A. Femoral hipoplazi ve değişik yüz görünümü sendromlu iki vakanın takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1985; 28: 311-318.
12. Sabry MA, Obenbergerova D, Al-Sawan R, et al. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome with bifid hallux, absent tibia and macrophallus: a report of a Bedouin baby. *J Med Genet* 1996; 33: 165-167.
13. DePalma L, Duray PH, Popeo VR. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome: autopsy findings in an unusual case. *Pediatr Pathol* 1986; 5: 1-8.
14. Gillerot Y, Fourneau C, Willems T, Van Maldergem L. Lethal femoral-facial syndrome: a case with unusual manifestations. *J Med Genet* 1997; 34: 518-519.
15. Leal E, Macias-Gomez N, Rodriguez L, Mercado FM, Barros-Nunez P. Femoral-facial syndrome with malformations in the central nervous system. *Clin Imaging* 2003; 27: 23-26.
16. Hinson RM, Miller RC, Macri CJ. Femoral hypoplasia and maternal diabetes: consider femoral hypoplasia/unusual facies syndrome. *Am J Perinatol* 1996; 13: 433-436.
17. Riedel F, Froster-Iskenius U. Caudal dysplasia and femoral hypoplasia-unusual facies syndrome: different manifestations of the same disorder? *Eur J Pediatr* 1985; 144: 80-82.
18. Hitti IF, Glasberg SS, Huggins-Jones D, Sabet R. Bilateral femoral hypoplasia and maternal diabetes mellitus: case report and review of the literature. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 567-574.
19. Tadmor OP, Hammerman C, Rabinowitz R, et al. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome: prenatal ultrasonographic observations. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8: 279-284.
20. Pearsall AW, Larkin JJ, Raasch W. Intrauterine femur fracture. *Orthopedics* 1992; 15: 947-950.
21. Arslan H. İntrauterin fetal femur fraktürü: olgu sunumu. *Artroplasti Artroskopik Cerrahi* 2001; 12: 203-204.
22. Senanayake H, Anandakumar C, Chandu de Silva MV. Mid-trimester fracture of femur in a normal fetus. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29: 186-188.