

## ÜÇ ADET HEMİFASİYAL MİKROSOMİA HASTASI VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

### THREE HEMIFASCIAL MICROSOMIA PATIENTS AND THE REVIEW OF THE LITERATURE

Ahmet ULUDAĞ<sup>1</sup>, Emre TEPELİ<sup>1</sup>, Altuğ KOÇ<sup>1</sup>, Salih KOZAN<sup>1</sup>, Deniz TORUN<sup>1</sup>, Şefik GÜRAN<sup>2</sup>, Muhterem BAHÇE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Biyoloji A.D Tıbbi Genetik B.D., Ankara.

<sup>2</sup> Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Biyoloji A.D., Ankara.

#### Abstract

Hemifasiyal mikrosomia (Oculoariculovertebral dysplasia) embriyonik dönemde 1. ve 2. brankiyal arktan köken alan, toplumda oldukça sık gözlenen konjenital bir anomalidir. Sıklığı yaklaşık 6,500 canlı doğumda birdir. Kliniği oldukça değişkendir. Bu yüzden hemifasiyal mikrosomia tanısı zorluklar içerir. Kraniofasiyal anomaliler (kulak, ağız maksillar ve mandibular gelişim) sık gözlenir. Ek olarak kalp, vertebra ve merkezi sinir sistemi anomalileri de tanımlanmaktadır. Yazımızda hemifasiyal mikrosomia tanısı alan üç olgu klinik yönleri ile sunulmakta, bulgular literatür verileri ile karşılaştırılmaktadır. Hastaların tümünde asimetrik yüz görünümü, yüzde tek taraflı gelişme geriliği, yüz kaslarının tek taraflı hipoplazisi, mikrognati, tek taraflı dış kulak yolu deformiteleri, "preauricular tags", mikroti ve yumuşak damak anomalileri vardı. Her üç hastada yumuşak damak anomalilerine bağlı olarak nazal konuşma vardı. İki hastada işitme kaybı bulguları saptandı. Bir hastada göze ait bir anormali tanımlanmazken bir olguda epibulbar dermoid, lipodermoid, diğer hastada strabismus dikkat çekiciydi. Hastaların birinde ektopik böbrek, renal agenezis, skolyoz bulguları varken diğer iki hastada üriner sistem ve vertebra anomalisi tanımlanmamıştı. İki hastada hafif derecede "mental retardasyon" saptandı. Her üç hastada da hemifasiyal mikrosomia olgularında sık tanımlanan kalp ve solunum sistemi anomalileri yoktu. Bulgular hemifasiyal mikrosomia olgularında birçok farklı sistemin ve organın tutulabileceğini göstermekteydi. Bu da tanı konmasını güçleştirdiği için olgularda multidisipliner çalışmanın önemini ortaya koymaktadır. (Anatol J Clin Investig 2009;3(4);252-255).

#### Özet

Hemifascial microsomia (Oculoariculovertebral dysplasia) is a common birth defect involving first and second branchial arch derivatives. The incidence is approximately 1 in 6,500 live-birth. The clinical findings are highly variable. Therefore, the diagnosis of hemifascial microsomia is very hard in clinics. Craniofacial anomalies (aural, oral and mandibular development) are mostly seen. Additionally cardiac, vertebral and central nervous system defects are seen. Here three hemifascial microsomia patients were presented with the clinical findings, and these findings were correlated with the literature findings. Facial asymmetry, unilateral growth retardation of face, hypoplasia of facial musculature, mikrognatia, unilateral external ear deformity, preauricular tags, microtia and soft palate malfunction were common findings in all three patients. Nasal speech abnormalities probably due to soft palate malfunction were observed in all patients. Two patients had hearing loss findings. One patient was suffering from epibulbar dermoid, lipodermoid, the other patient had strabismus while one patient had no abnormality in his eyes. There was no urinary and vertebral anomaly of two patients but ektopic kidney, renal agenesis and scoliosis were seemed in one patient. Mental retardation was detected in two patients. There were no anomalies of heart, vascular and respiratory anomalies in our patients although they are common anomalies of hemifascial microsomia patients. These findings represent us that various systems and organs may be affected in the organisms of hemifascial microsomia patients. Because of that it is difficult to diagnose hemifascial microsomia and requires multidisciplinary approach. (Anatol J Clin Investig 2009;3(4);252-255).

#### Giriş

Hemifasiyal mikrosomi (HFM) (Oculoariculovertebral dysplasia-Goldhenar syndrome) OMIM 164210 embriyonal dönemde birinci ve ikinci arktan köken alan yapıları tutan yüz asimetrisinin ön planda olduğu, maksiller ve/veya mandibular hipoplazi, dış kulak yapısının gelişmemesi (microtia) ve onu takip eden işitme kaybı, göz ve iskelet anomalileri ile karakterize bir hastalık tablosudur. Bu kadar sık görüldüğü halde olguların etyolojisi açık değildir. Birçok faktör suçlanmaktadır. Klinikte olguların görünümü çok değişkendir. Toplumda sık rastlanan bir anormali olarak tanımlansa da klinik

görünümünün değişkenliği nedeni ile zor tanı konulan hastalık grubundandır [1-3]. Bu yazıda HFM tanısı konan üç olgu sunulmaktadır. Aile öyküsü bulunmadığı için sporadik olarak kabul edilen üç olguya ait klinik bulgular değerlendirilmekte ve elde edilen sonuçlar literatür verileri ile karşılaştırılmaktadır.

#### Olgular

Bölümümüze yüzlerindeki asimetri ve kulak anomalileri nedeni ile refere edilen üç hasta da erkektir. Üç hastanın ikisi beş yaşında (hasta 1 ve 2) ve biri dört yaşındadır (hasta 3) (Tablo 1).

Her üç hasta da sağlıklı akraba olmayan anne ve babaların çocuklarıdır. Her üç hastanın da ailesinde benzer bir hastalığa sahip birey bulunmamaktadır. 1. ve 3. hastaların aile öykülerinde tekrarlayan gebelik kayıpları dikkat çekicidir. Her üç hastada yapılan kromozom analizi normal bulunmuştur.

Hastaların tümünde dismorfik ve asimetric yüz görünümü vardır. Asimetric yüz görünümü içinde her üç hastada da gözlenen yüzde tek taraflı gelişme geriliği, yüz kaslarının tek taraflı hipoplazisi, mikrognati, tek taraflı dış kulak yolu deformiteleri "preauricular tags", mikroti sayılabilir (Tablo 1) (Şekil 1). Her üç hastada saptanan yumuşak damak anomalilerine bağlı olabilecek nazone (genizden) konuşma dikkat çekicidir. Hasta 1 ve 2 de kulak anomalilerine bağlı işitme kaybı vardır (Resim 1). Bir hastada (hasta 2) göze ait bir anomali tanımlanmazken bir hastada (hasta 3) epibulbar dermoid, lipodermoid ve diğer hastada (hasta 1) strabismus bulgusu gözlenmiştir (Resim 2). Hastada strabismus nedeni ile geçirilmiş bir operasyon öyküsü vardır. Hastaların tümünde kalp ile ilgili bir anomali tanımlanmamıştır. Hastaların birinde (hasta 1) ektopik böbrek ve renal agenezis bulguları varken 2. ve 3. hastada üriner sistem anomalileri saptanmamıştır. 1. hastada skolyoz, 2. ve 3. hastada ekstremite kısıklığı, 2. hastada yürümede bozukluğu, 3. olguda klinodaktili bulguları vardır. Hasta 1 ve 2 de hafif derecede "mental retardasyon" saptanmıştır. 3. hastada makrosefali bulunmuştur. 2. hastada hiperaktivite ve obezite bulguları dikkat çekicidir (Tablo 1).



**Resim 1.** Hasta 2' nin yüz görünümü

### Sonuç ve Tartışma

HFM da sıklıkla kraniofasial, kalp, vertebra ve merkezi sinir sistemine ait anomaliler tanımlanmaktadır [4]. Hastalarımızda genellikle

kraniofasial anomaliler ön plandadır. Olguların çoğu sporadik olmakla birlikte çok az olguda otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtım kalıbı bildirilmiştir [4,5]. Tanımladığımız hastalar aile öyküsü bulunmaması nedeni ile sporadik olarak kabul edilmişlerdir. Olgularda çok nadir olarak bazı kromozomal anomaliler tanımlansa da bizim hastalarımızda olduğu gibi büyük çoğunlukla normal karyotip örnekleri saptanmıştır [6]. Olgularda tanı genellikle tanımlanan hastalarımızda olduğu gibi kraniofasial anomaliler ile konmaktadır. Hastalık tanısında her üç hastada da bulunan asimetric yüz görünümü yüz kaslarının tek taraflı hipoplazisi, mikrognati, tek taraflı dış kulak yolu deformiteleri "preauricular tags", mikroti önemlidir [1]. Sadece hasta 3' te dış kulak yolu problemi olduğu halde kulak sayvanı normal bulunmuştur (Resim 2). İlginç bir bulgu olarak literatürde %75-80 oranında kalp anomalisi tanımlanırken hastalarımızda kalp anomalisi bulunmaması dikkat çekicidir [7] Sadece 1. olguda gözlenen kulak anomalileri ile birlikte renal anomalilerin birlikteliği HFM de nadir gözlenen ancak önemli bir bulgudur [8]. Aslında normal popülasyonda kulak anomalileri oldukça nadirdir. Kulak yapı anomalilerinin 10,000 canlı doğumda 1.3 oranında olduğu bilinmektedir [8]. Kulak ve böbrek gelişimi embriyonal dönemde farklı zamanlardadır. Bu nedenle 1. Hastada tanımlanan iki anomali arasındaki ilişkinin embriyonal dönemde farklı zamanlarda ortaya çıkan bir etki ile olduğu düşünülmektedir [1,8].



**Resim 2.** Hasta 3' ün yüz görünümü

Nihawan ve arkadaşları 4 olguda nazal sinüs ve yarı damak anomalileri ve buna bağlı konuşma problemleri tanımlamıştır. Bu anomalilerin brakial arkin gelişimi sırasında nazal bölgenin oluşumunda olabileceğini ileri sürülmüştür [9]. Hastalarımızda bulgular bu denli belirgin olmamakla birlikte yumuşak damağın etkilenmesi ve buna bağlı olduğu düşünülen genizden konuşma önemlidir. Onsekiz İsveçli hasta

üzerinde Stromland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kulak anomalileri tüm hastalarda tanımlanmıştır (%100). Olguların tümünde bizim olgularımızda olduğu gibi anomalinin tek taraflı olması dikkat çekicidir [10]. Stromland serisinde göz bulgularını %72, iskelet sistemi anomalilerini %74 olarak tanımlamıştır [10]. Serimizde hasta 1 ve 3' de göz ve iskelet sistemi anomalileri tanımlanırken, hasta 2 de bu sistemlere ait problem saptanmamıştır (Tablo 1). Touliatou ve arkadaşları onyediyi olguda yüzde sinir paralizi ve zeka geriliği bulgularının birlikteliğini tanımladılar [11]. Stromland ve arkadaşları kendi serilerinde zeka geriliği

oranını %39 olarak rapor etti [10]. Bulgular bizim serimizde iki hastada saptanan hafif zeka geriliğini (hasta 1 ve 2) destekler niteliktedir. Serimizde sadece hasta 2' de tanımlanan yürüme bozukluğu, hiperaktivite ve obezite halen literatürde tanımlanmamış bulgulardır [12]. Bulgu HFM hastalığında sık tanımlanan santral sinir sistemi anomalilerinin nadir tanımlanan bulguları olarak kabul edilebilir. Tüm bu bulgular toplumda sık görülse de hemifasial mikrosomia düşünülen olgularda ayırıcı tanın önemini ortaya koymaktadır. Çok farklı sistemleri tutabilen hastalığın tanısında farklı disiplinlerin katılımının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

**Tablo 1.** Hemifasial mikrosomi olgularında tanımlanan klinik bulgular ve hastalarımızın karşılaştırılması (Referans: Online Mendelian Inheritance in Man OMIM)

Klinik Bulgular	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
Asimetrik yüz	+	+	+
Tek taraflı gelişme geriliği	+	+	+
Yüz kaslarının hipoplazisi	+	+	+
Malar hipoplazi			+
Maksillar hipoplazi			+
Mandibular hipoplazi	+	+	+
Basık burun kökü	+		+
Seyrek sarı saç			+
"Frontal bossing"	+		
Yüksek ense saç çizgisi			+
Tek taraflı dış kulak deformitesi	+	+	+
Preauricular tags	+	+	+
Preauricular sinus			
Dış kulak yolu atrezisi	+	+	
Mikroti	+	+	+
Anoti			
İşitme kaybı	+	+	
Epibulbar dermoid			+
Lipodermoid			+
Üst göz kapağı kolobomu			
Blefarofimozis/"Down slanting palpebra"	+		
Microftalmi/Anoftalmi			
Strabismus	+		
Makrostomi			+
Yarık damak/dudak			
Parotid agenezisi			
Yumuşak damak anomalisi / nazone- genizden konuşma	+	+	+
Ventriküler septal defekt			
Fallot tetraljisi			
Aort koarktasyonu			
Patent duktus arteriosus			
Akciğer hipoplazisi			
Ektopik böbrek	+		
Renal agenezis	+		
Multistikistik displastik böbrek			
Vezikoüreteral reflü			
Üreteropelvik obstrüksiyon			
Vertebral anomaliler	+		
Ekstremitte kısalığı		+	+
Klinodaktili			+
Mental retardasyon (Denver testi anormal)	+	+	
Makrosefali			+
Kranial anomaliler			
Yürüme bozukluğu		+	
Hiperaktivite		+	
Obezite		+	

## Kaynaklar

1. Kelberman D, Tyson J, Chandler DC, McInerney AM, Slee J, Albert D, et al. Hemifacial microsomia: progress in understanding the genetic basis of a complex malformation syndrome. *Hum Genet.* 2001;109:638-45.
2. Castori M, Brancati F, Rinaldi R, Adami L, Mingarelli R, Grammatico P, Dallapiccola B. Antenatal presentation of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS). *Am J Med Genet A.* 2006;140:1573-9.
3. Brady AF, Winter RM, Wilson LC, Tatnall FM, Sheridan RJ, Garrett C. Hemifacial microsomia, external auditory canal atresia, deafness and Mullerian anomalies associated with acro-osteolysis: a new autosomal recessive syndrome? *Clin Dysmorphol.* 2002;11:155-6
4. Stromland, K.; Miller, M.; Sjogreen, L.; Johansson, M.; Joelsson, B.-M. E.; Billstedt, E.; Gillberg, C.; Danielsson, S.; Jacobsson, C.; Andersson-Norinder, J.; Granstrom, G. : Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors. *Am. J. Med. Genet.* 143A: 1317-1325, 2007.
5. Yusufoglu A. M, Cetinkaya E., Ceylaner, S, Aycan Z, Kibar E, Ekici F, Kizilgun M. Goldenhar syndrome associated with growth hormone deficiency. *Genet. Counsel.* 2008; 19: 173-176.
6. Ala-Mello, S.; Siggberg, L.; Knuutila, S.; von Koskull, H.; Taskinen, M.; Peippo, M. : Further evidence for a relationship between the 5p15 chromosome region and the oculoauriculovertebral anomaly. *Am. J. Med. Genet.* 146A: 2490-2494, 2008.
7. Wang RY, Earl DL, Ruder RO, Graham JM Jr. Syndromic ear anomalies and renal ultrasounds. *Pediatrics.* 2001 Aug;108(2):E32.
8. Wang RY, Earl DL, Ruder RO, Graham JM Jr. Syndromic ear anomalies and renal ultrasounds. *Pediatrics.* 2001;108: 32-40.
9. Nijhawan, N.; Morad, Y.; Seigel-Bartelt, J.; Levin, A. V. : Caruncle abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Am. J. Med. Genet.* 113: 320-325, 2002
10. Stromland, K.; Miller, M.; Sjogreen, L.; Johansson, M.; Joelsson, B.-M. E.; Billstedt, E.; Gillberg, C.; Danielsson, S.; Jacobsson, C.; Andersson-Norinder, J.; Granstrom, G. : Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors. *Am. J. Med. Genet.* 143A: 1317-1325, 2007.
11. Touliatou, V.; Fryssira, H.; Mavrou, A.; Kanavakis, E.; Kitsiou-Tzeli, S. : Clinical manifestations in 17 Greek patients with Goldenhar syndrome. *Genet. Counsel.* 17: 359-370, 2006.
12. Engiz O, Balci S, Unsal M, Ozer S, Oguz KK, Aktas D. 31 cases with oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome): clinical, neuroradiologic, audiologic and cytogenetic findings. *Genet Couns.* 2007;18(3):277-88.