

Kardiyofasyokutanöz Sendromlu Üç Olgu Sunumu

Report of Three Cases with Cardiofaciocutaneous Syndrome

Dr. Sibel ERGİN,^a
Dr. Duru TABANLIOĞLU,^a
Dr. Sibel ERSOY EVANS,^a
Dr. Ayşen KARADUMAN^a

^aDermatoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 28.12.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 15.04.2008

Yazımız 2007 Kasım Lütü Tat
Simpozyum'unda poster sunumu
şeklinde yer almıştır.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Sibel ERSOY EVANS
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Ankara
TÜRKİYE/TURKEY
sevans@hacettepe.edu.tr

ÖZET Kardiyofasyokutanöz (KFK) sendrom karakteristik kraniofasyal görünüm, büyüme ve gelişme geriliği, konjenital kalp hastalıklarının eşlik ettiği deri ve saç anomalileri ile birlikte görülen konjenital bir sendromdur. KFK sendrom tanısının kolaylaştırılması için konjenital kalp anomalileri ve mental retardasyona eşlik eden ektodermal anomalilerin çeşitli skorlamaları ile elde edilen KFK sendrom indeksi adı verilen bir yöntem geliştirilmiştir. Bu sunumda KFK sendrom indeksi anlamlı bulunan üç hasta dismorfik özellikleri, kutanöz muayene ve laboratuvar bulguları ile sunulmaktadır. Her üç hastada sendromun en önemli dermatolojik özelliklerinden olan yaygın cilt kuruluğu, folliküler hiperkeratotik papüller, kırılğan, kısa ve seyrek saçlar, kaş ve kirpiklerde hipotrikoz saptanmıştır. Basık burun, düşük kulak, üst göz kapağında aşağı deviasyon gibi çarpıcı dismorfik yüz bulguları hastalarda ortak olarak gözlenmiştir. Sonuç olarak, KFK sendrom deri ve saç anomalileri, konjenital kalp hastalığı ve mental retardasyon ile karakterize olan ve ektodermal defektlerin görüldüğü diğer sendromlar ile sıkça karışabilen nadir bir klinik tablodur.

Anahtar Kelimeler: Hipotrikoz; iktiyozis; mental retardasyon

ABSTRACT Cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome is rare congenital syndrome with characteristic craniofacial appearance, growth, motor and mental retardation, congenital heart defects with accompanying skin and hair abnormalities. An index of CFC syndrome has built by scoring the ectodermal anomalies accompanying congenital heart defects and mental retardation in order to make the diagnosis easier. Herein, three cases with significant CFC index are presented with morphological, dermatological and laboratory characteristics. All of patients demonstrated the important features of dermatological manifestations of the syndrome which are widespread xerosis, follicular hyperkeratotic papules; brittle, short, fair hair and hypotrichosis of eyebrow and eyelashes. Dismorphic facial features as depressed nasal bridge, low set ears, downward deviation of palpebral fissures were observed. In conclusion, CFC syndrome is a rare clinical entity which must be thought in differential diagnosis in patients with cardiac abnormalities, mental-motor retardation with hair and cutaneous abnormalities and can easily be confused with other syndromes with ectodermal defects.

Key Words: Hypotrichosis; ichthyosis; mental retardation

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2009;19(1):54-8

Kardiyofasyokutanöz (KFK) sendrom, karakteristik yüz görünümü, konjenital kalp defektleri, deri, göz ve sinir sistemi anomalileri ile birlikte mental retardasyon, büyüme ve gelişme geriliğinin bir arada görüldüğü bir sendromdur. Yapılan genetik çalışmalar ile fenotipik benzerlerinden kesin olarak ayırımı yapılan KFK sendrom, klinik ve laboratuvar özelliklerinin yanı sıra önemli dermatolojik muayene bulguları ile de ektodermal anomalilerin görüldüğü sendromların ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken nadir, önemli bir klinik tablodur. Bu sunumda KFK sendrom tanısı alan üç hasta tartışılmaktadır.

OLGU SUNUMLARI

OLGU I

Üç yaşında erkek hasta doğuştan beri mevcut olan ciltte kuruluk, kaşların olmaması ve kaş bölgesinde kızarıklık şikayeti ile getirildi. Etiyolojisi tanımlanamamış mental motor retardasyon ve pulmoner stenoz sebebi ile takip edilen hastanın dermatolojik muayenesinde; seyrek, kuru, ince ve kıvrıkcık yapıda saçlar, seyrek kirpikler, terminal kıl gözlenmeyen kaş bölgesinde eritem ve hiperkeratotik papüller mevcuttu (Resim 1). Alın, kollar ve gövdede benzer özellikte folliküler hiperkeratotik papüller, bilateral plantar bölgelerde hiperkeratoz saptandı. Bu bulgulara ek olarak üst göz kapaklarında aşağı deviasyon ve bilateral epikantal katlantı; büyük, kalın ve dışa açılanma gösteren düşük yerleşimli kulaklar; küçük çene ve düşük arka saç çizgisi izlendi. Hastaya uleritema ofriyogenez, keratozis pilaris tanıları ile birlikte KFK sendrom tanısı konuldu (Resim 2).

VAKA II

İki yaşında erkek hasta vücutta kuruluk ve kaşıntı şikayetleri ile getirildi. Hipogamaglobulinemi, kemik yaşında gerilik ve etiolojisi tanımlanamamış mental motor retardasyon sebebi ile takip edilen hastanın dermatolojik muayenesinde saçlar açık renkli, kuru, seyrek ve ince yapıda; kirpikler seyrek olarak izlendi. Kaşlarda tama yakın yokluk saptandı (Resim 3). Yaygın cilt kuruluğu ve tüm vücutta folliküler hiperkeratotik papülleri bulunan hastanın fizik muayenesinde rotatuar nistagmus ve pektus ekskavatum deformitesine üst göz kapaklarında aşağı deviasyon, dışa açılanma gösteren, kalın, düşük yerleşimli kulaklar, yüksek damak, basık burun, uzun filtrum ve sivri küçük çene eşlik etmekteydi. Mevcut bulgular eşliğinde hastaya KFK sendrom tanısı konuldu (Resim 4).

OLGU III

Bir yaşındaki erkek hasta saçlarda seyreklik ve vücutta kuruluk şikayetleri ile getirildi. Etiyolojisi tanımlanamamış mental motor retardasyon, pulmoner stenoz ve atrial septal defekt nedeniyle takip edilen hastanın dermatolojik muayenesinde saçlar açık renkli, seyrek ve ince yapıda izlendi.

Kaşlar benzer özellik göstermekteydi (Resim 5). Tüm vücutta yaygın kuruluk saptandı. Fizik muayenesinde üst göz kapaklarında aşağı deviasyon ve bilateral ptozis; basık burun; düşük yerleşimli, kalın ve büyük kulaklar; küçük çene ve uzun filtrum gözlenen hastaya KFK sendrom tanısı konuldu (Resim 6).

TARTIŞMA

KFK sendrom akraba olmayan anne-baba çocuklarında sporadik olarak gelişen, kız ve erkeklerde eşit olarak görülen bir sendromdur.¹ İlk olarak Reynolds ve ark. tarafından 1986 yılında sekiz vakada tanımlanmıştır.² Hastalarda tipik yüz görünümünü oluşturan geniş alın, bitemporal basıklık, hipertelorizm, ptozis, aşağıya deviyeye palpebral fissürler, epikantal katlantı, kısa ve geniş burun kökü, derin filtrum, küçük çene gibi dismorfik fasyal özellikler gözlenir. Kulak memesinde çizgilenmeler görülebilir. Yüz görünümü fenotipik benzeri olan Noonan sendromundaki yüz görünümünden daha kabadır ve dolikosefali daha sık olarak görülmektedir.¹⁻³

KFK sendromlu olgularda en sık gözlenen kutanöz anomali kollar, bacaklar ve yüzde görülen folliküler hiperkeratotik papüllerdir. Deri genellikle kurudur ve iktiyozis görülebilir. Ekzematöz deri değişiklikleri, seboreik dermatit ve palmoplantar hiperkeratoz gözlenebilir. Olguların %85'inde saçlar açık renkli, seyrek, kırılğan görünümlüdür ve yavaş uzar. Arka saç çizgisi düşük yerleşimlidir. Kaşlar çok seyrek veya oluşmayabilir.^{1,3} Fenotipik bir diğer benzeri olan Costello sendromuna palmoplantar hiperkeratoz, verrü ve tırnak distrofisi eşlik edebilir. Costello sendromunda görülen palmoplantar hiperkeratoz KFK sendromundakinin aksine basıya uğramayan bölgelerde olması ile bu sendromdan farklılık göstermektedir.¹

Mental retardasyon çok yüksek sıklıkla (%80-94.6) KFK sendroma eşlik eder.^{1,4} Serebral atrofi, frontal lob hipoplazisi, korpus kallozum yokluğu veya hipoplazisi, hidrosefali, beyin sapı atrofisi, serebral sulkus ve bazal sisternalarda genişleme, serebellar vermis hipoplazisi, hiperreaktif derin tendon refleksleri ve hipotoni bildirilmiş olan nörolojik anomaliler içerisinde bulunmaktadır.¹



RESİM 1: Kaş bölgesinde uleritema ofirogenез ve alında keratozis pilaris.



RESİM 2: İnce, seyrek yapıda saçlar ve düşük yerleşimli büyük kulaklar.



RESİM 3: Büyük, düşük yerleşimli kulaklar, uzun filtrum ve mikrognati.

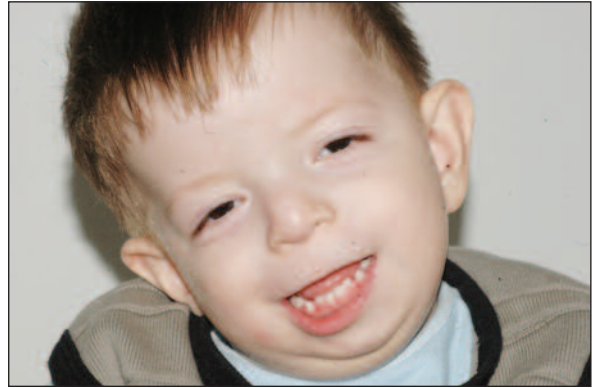
Olguların %75'inde kardiyak defektler saptanmıştır. Bu anomaliler en sık olarak pulmoner stenoz ardından atriyal septal defekt, hafif ve şiddetli hipertrofik kardiyomiyopati ve mitral kapak prolapsusu olarak bildirilmiştir.¹ Ancak ikinci vaka-

mızda sunulduğu gibi KFK sendrom tanısı diğer klinik bulgular desteklediğinde konjenital kalp hastalığı olmaksızın da konulabilmektedir.

KFK sendromda göz ile ilgili çeşitli anomaliler de görülebilmektedir. Bizim de ikinci vakamızda gözlemiş olduğumuz nistagmusun yanı sıra strabis-



RESİM 4: Seyrek kaşlar ve basık burun kökü.



RESİM 5: Seyrek saç ve kaş, basık burun kökü, düşük yerleşimli kulaklar.



RESİM 6: Aşağı deviyeye üst göz kapakları, büyük, dışa açılı kulaklar.

TABLO 1: KFK sendrom indeksi ve vakalarımıza ait klinik özelliklerin KFK sendrom indeksine göre dağılımı.

| | | Olgu I | Olgu II | Olgu III | |
|------------------------|-----------------------------------|------------|-----------|-------------|-------|
| Saç | Kuru | + | + | + | 0.148 |
| | Seyrek | + | + | + | 0.852 |
| | İnce | + | + | + | 0.453 |
| | Kıvrıkcık | + | | | 0.722 |
| | Kırık | | | | 0.185 |
| | Düşük arka saç çizgisi | + | + | + | 0.259 |
| | Açık renk | | + | + | 0.204 |
| Yavaş uzama | | | + | 0.167 | |
| Kırpık | Yok | | | | 0.130 |
| | Seyrek | + | + | + | 0.500 |
| Kaş | Yok | + | + | | 0.241 |
| | Seyrek | | | + | 0.426 |
| Göz | Hipertelorizm | + | | + | 0.463 |
| | Fotofobi | | | | 0.019 |
| | Ekzoftalmus | | | | 0.111 |
| | Nistagmus | | + | | 0.296 |
| | Pitozis | | | + | 0.519 |
| | Epikantal katlantı | + | | | 0.593 |
| | Aşağı deviyeye palpebral katlantı | + | + | + | 0.611 |
| Strabismus | | | | 0.333 | |
| Kulak | Düşük yerleşim | + | + | + | 0.741 |
| | Dışa açılma | + | + | + | 0.759 |
| | Kalın | + | + | + | 0.296 |
| | Büyük | + | + | + | 0.185 |
| Sağırılık | | | | 0.056 | |
| Burun | Kısa | | | | 0.870 |
| | Antevort nostril | | | | 0.852 |
| | Basık burun kökü | | + | + | 0.889 |
| Damak | Yüksek | | + | | 0.537 |
| | Geniş | | | | 0.019 |
| | Dar | | | | 0.167 |
| | Yarıık | | | | 0.037 |
| Dişler | Çürük | + | + | | 0.074 |
| | Displastik | | | | 0.111 |
| Kraniofasial görünüm | Uzun filtrum | | + | + | 0.389 |
| | Belirgin filtrum | | | | 0.013 |
| | Kısa filtrum | | | | 0.019 |
| | Mikrognati | + | + | + | 0.241 |
| | Makrognati | | | | 0.019 |
| | Rölatif makrosefali | | | | 0.778 |
| | Bitemporal basıklık | | | - | 0.815 |
| Supraorbital hipoplazi | | | | 0.667 | |
| Boyun | Kısa | | | | 0.500 |
| | Yeşelenme | | | | 0.407 |
| Deri | Foliküler keratozis | + | + | + | 0.333 |
| | Skar bırakan foliküler keratozis | | | | 0.056 |
| | Hemanjiyom | | | | 0.241 |
| | Hiperelastik deri | | | | 0.222 |
| | Ekzema | | | | 0.259 |
| | Komedon | | | | 0.019 |
| | Seboreik dermatit | | | | 0.093 |
| | Enfeksiyon | | | | 0.019 |
| | İktiyozis | | | | 0.315 |
| | Soyulma | | | | 0.093 |
| | Hiperkeratoz | | | | 0.370 |
| | Palmoplantar hiperkeratoz | + | | | 0.130 |
| | Cafe au lait lekeleri | | | | 0.093 |
| | Kutis marmorata | | | | 0.019 |
| | El-ayak tabanında kıvrıklık | | | | 0.093 |
| Hiperpigmentasyon | | | | 0.056 | |
| Tırnaklar | Distrofi | | | | 0.148 |
| | Yavaş büyüme | | | | 0.037 |
| Nörolojik özellikler | Mental retardasyon | + | + | + | 0.907 |
| | Konuşmada gecikme | + | + | | 0.463 |
| | Gelişimsel gerilik | + | + | + | 0.815 |
| | Nöbet | | | | 0.148 |
| | Hidrosefali | | | | 0.093 |
| Diğer | Küçük yapı | | | + | 0.778 |
| | Kemik yaşında gerilik | | + | | 0.426 |
| | Klinodaktili | | | | 0.074 |
| | Kubitus valgus | | | | 0.167 |
| | Eklemlerde hiperestansiyon | | | | 0.130 |
| | Pektus ekskavatum | | + | | 0.278 |
| | Hipertonik | | | | 0.037 |
| | Hipotonik | | | | 0.278 |
| | Fitik | | | | 0.185 |
| | Kriptorşidizm | | | | 0.435 |
| | Splenomegali | | | | 0.148 |
| | Hepatomegali | | | | 0.093 |
| | Konjenital kalp hastalığı | + | | + | 0.778 |
| Toplam skor | | 9.8 | 10 | 12.4 | |

KFK: Kardiyofasyokutanöz.

mus, ekzotropik deviasyon ve artmış miyopi insidansı bildirilen bozukluklar içerisinde yer almaktadır.⁵

Fenotipik olarak oldukça benzerlik gösterdiği Noonan ve Costello sendromlarından ayrılarak doğru ve pratik tanısal yaklaşımın yapılabilmesi için Kavamura ve ark. 82 KFK sendromlu vakanın klinik özelliklerini göz önüne alarak KFK sendrom indeksini hazırlamışlardır. Bu indekse göre hastalarda bulunan dismorfik özellikler görülme sıklığı ve tanısal değerlerine göre skorlanmış, her hasta için bulguların mevcudiyetine göre elde edilen skor ile KFK sendrom tanısının doğruluğu hesaplanmaya çalışılmıştır. Bu indekse göre KFK sendromlu hastaların %99'u 6.9-22.5 skor aralığı içinde kalmaktadır. Bizim vakalarımızda hesaplanan KFK sendrom indeks skorları sırası ile 9.8, 10 ve 12.4 olarak tanıyı destekler aralıkta bulunmuştur (Tablo 1).³

Ancak KFK sendromun tam olarak ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmesini sağlayan sendroma neden olan genlerin yeni genetik çalışmalar ile tanımlanmış olmasıdır. Bu genler RAS- ERK ekstraselüler sinyal ile regüle kinaz (RAS-ERK) yola-

TABLO 2: KFK sendrom ve fenotipik benzerlerinin tanımlanmış olan farklılıkları.

| Özellikler | KFK sendrom | Noonan sendromu | Costello sendromu |
|-----------------------------------|-------------|-----------------|-------------------|
| BAŞ | | | |
| Makrosefali | + | + | + |
| Dolikosefali | + | + | + |
| KAŞ | | | |
| Kaşların olmaması | + | - | - |
| YÜZ | | | |
| Bitozis | + | + | + |
| Hipertelorizm | + | + | - |
| Aşağı deviyeye palpebral katlantı | + | + | + |
| Kulak memesinde çizgilenme | + | - | - |
| Basık burun kökü | + | - | + |
| Derin filtrum | + | + | - |
| DERİ | | | |
| Keratozis pilaris | + | - | - |
| Papillom | - | - | + |
| Akantozis nigrikans | + | - | + |
| Hemanjiyom | + | - | - |
| Bigmente nevus | + | + | - |
| Cafe au lait lekeleri | + | + | - |
| RAS-ERK Yoluğında | BRAF | PTPN11 | HRAS |
| Gösterilmiş Olan | KRAS | KRAS | |
| Gen Mutasyonu | MEK1 | | |
| | MEK2 | | |

KFK: Kardiyofasyokutanöz.

ğında bulunan BRAF, MEK1 ve MEK2 genleridir.^{4,6} Genetik olarak yapılan bu ayırım ile de KFK sendromun fenotipik benzerleri olan Noonan ve Costello sendromları ile olan benzerliği açıklanmıştır. Aslında fenotipik benzerleri olan ve daha önce bu grup hastalıkların bir alt varyantı olarak kabul edilen KFK sendromuna neden olan genlerin aynı yolla olduğu ve bu yolla yer alan farklı genlerin mutasyonları ile aynı protein ürünlerin bozukluk-

larının benzer fenotipin oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir (Tablo 2).¹

SONUÇ

KFK sendrom, dismorfik fasiyal anomaliler, tipik deri ve saç anomalilerinin eşlik ettiği, mental motor retardasyonlu ve konjenital kalp defektli hastalarda düşünülmesi gereken ve etiyojisi yeni aydınlatılmış olan bir sendromdur.

KAYNAKLAR

1. Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 2006; 43(11):883-42.
2. Reynolds JF, Neri G, Hermann JP, Blumberg B, Coldweel JG, Miles PV, et al. New multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome with cardio-facio-cutaneous involvement-the CFC syndrome. *Am J Med Genet* 1986;25(3):413-27.
3. Kavamura MI, Peres Ca, Alchome MM, Brunoni D. CFC index for the diagnosis of cardiofaciocutaneous syndrome. *Am J Med Genet* 2002;112: 12-6. Review.
4. Weiss G, Confino Y, Shemer A, Trau H. Cutaneous manifestations in the cardiofaciocutaneous syndrome, a variant of the classical Noonan syndrome. Report of a case and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(3):324-7.
5. Young TL, Ziyilan S, Schaffer DB. The ophthalmologic manifestations of the cardio-facio-cutaneous syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;30(1):48-52.
6. Rodriguez-Viciana P, Tetsu O, Tidyman WE, Estep AL, Conger BA, Cruz MS, et al. Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome. *Science* 2006;311 (5765):1287-90.