

**Adrenal Hipoplazi ve İskelet Displazisi Birlikteliği: İMAGe Sendromu***Adrenal Hypoplasia with Skeletal Dysplasia: IMAGE Syndrome*

Gül Direk, Ülkü Gül Şiraz, Zeynep Uzan Tatlı, Leyla Akın, Nihal Hatipoğlu, Mustafa Kendirci, Selim Kurtoğlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri

**ÖZ**

İntrauterin büyüme geriliği (İUGR), metafizyal displazi, adrenal hipoplazi konjenita, genital anomalilerin birlikteliği olarak bilinen İMAGe sendromu, ismini bu hastalıkların baş harflerinden almıştır. Konjenital adrenal hipoplazi en ciddi bulgusudur ve genellikle hayatın ilk aylarında meydana gelir. Sunulan hastada da antenatal dönemde ekstremite kısalığı saptanmış olup adrenal yetmezlik bulguları postnatal 4. gününde ortaya çıkmıştır. İMAGe sendromunun erken tanısı, sendrom bileşenlerinden olan surrenal yetmezliğin hayati tehlikeye neden olması açısından önemlidir. Sendromun diğer bileşenlerinin bilinmesi karşılaşılan olguda erken müdahaleyi de mümkün kılar. Burada nadir görülmesi nedeniyle İMAGe sendromlu bir olgu, sendromla ilgili kısa literatür bilgileri ile paylaşılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Konjenital adrenal hipoplazi, image sendromu, adrenal yetmezlik, metafizyal displazi

**SUMMARY**

IMAGE syndrome is an acronym which stands for the intrauterine growth restriction (IUGR), metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita (AHC) and genitourinary abnormalities. Congenital adrenal hypoplasia is the most serious component of the syndrome which generally occurs during the first months of life. In the presented case, shortness of extremities was detected antenatally and the symptoms of adrenal failure showed up on the 4th day of life. Because the adrenal insufficiency is a life-threatening condition, early diagnosis of this syndrome is very important. Recognition of other components of the disease makes early intervention possible. Being a rare disease, a case with IMAGE syndrome is presented with a short review of the literature.

**Keywords:** Adrenal hypoplasia congenita, image syndrome, adrenal insufficiency, metaphyseal dysplasia

*Yayın hakları Güncel Pediatri 'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Gül DİREK. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye*

*E-posta: gldirek@hotmail.com*

## Giriş

İntrauterin büyüme geriliği (İUGR), metafizyal displazi, adrenal hipoplazi konjenita, genital anomalilerin birlikteliği olarak bilinen İMAGe sendromu ismini bu hastalıkların baş harflerinden almıştır (10). Nedeni 11p15 kromozom üzerinde yer alan *CDKN1C* geninde oluşan heterozigot mutasyonlardır (5). Etkilenen hastalarda bireysel farklılıklar olmakla birlikte prenatal ve postnatal büyüme geriliği görülür. İskelet anomalileri kol ve bacadaki uzun kemiklerde görülen metafizyal ve epifizyal displazi şeklindedir. Konjenital adrenal hipoplazi en ciddi bulgusudur genellikle hayatın ilk aylarında meydana gelir, ancak geç çocukluk döneminde tekrarlayan kusmalar ile de gelebilir. Surrenal hipoplazinin neden olduğu hormon eksikliği bulguları her iki cinsiyeti etkilemekle birlikte genital anomaliler sadece erkekleri etkiler ve mikropenis, kriptorşidizm ve hipospadias neden olabilir (10). İMAGe sendromunun erken tanısı, sendrom bileşenlerinden olan surrenal yetmezliğin hayati tehlikeye neden olması açısından önemlidir. Sendromun diğer bileşenlerinin bilinmesi karşılaşılan olguda erken müdahaleyi de mümkün kılar. Burada nadir görülmesi nedeniyle İMAGe sendromlu bir olgu, sendromla ilgili kısa literatür bilgileri ile paylaşılacaktır.

## Olgu

Otuz dört yaşındaki annenin 34 haftalık gebeliğinden preeklampsi nedeniyle sezaryen ile 1000 gr (<3p, -4.6 SD) ağırlığında 36 cm (<3p, -7.5 SD) boy ve 30 cm (<3p, -6.05 SD) baş çevresine sahip olarak doğan kız bebek 4 günlükken gelişen hiponatremi nedeni ile dış merkezden yönlendirildi. Ayrıntılı sorgulamada hastanın anne ve babası arasında akrabalık olmadığı, ailenin birinci çocuğu olduğu ve ailede ciddi bir hastalık öyküsü olmadığı öğrenildi. Annenin gebeliği boyunca doktor takibinde olduğu, gebeliğinin 12. haftasında yapılan 2'li testinde trizomi riski olduğu için amniyosentez yapıldığı ve karyotip analizinin normal olarak değerlendirildiği bilgisi alındı. Prenatal 30. haftada yapılan fetal ultrasonda femur boyunda kısalık tespit edildiği öğrenildi.

Doğduğunda genel durumu kötü olan hasta yenidoğan yoğunbakım ünitesine alınarak solunum desteğine başlandı. Hasta postnatal 4. gününde gelişen ciddi hiponatremisi ve dismorfik görünümü nedeniyle departmanımıza danışıldı. Fizik muayenesinde tüm vücut hiperpigmente görünümde, 1320 gr (<3p, -4.6 SD) ağırlığında, 36 cm (<3p, -7.5 SD), boy ve 36 cm (<3p, -6.05 SD) baş çevresine sahipti (Resim 1). Baş çevresi gövdeye göre rölatif büyük olarak değerlendirilen hastanın ön fontanel 2x2 cm, arka fontanel 0.5x0.5 cm açıktı ve frontal bossing, düşük kulak, mikrognati, düz ve geniş bir nazal köprüyü içeren dismorfik bulguları vardı. Prematürite ve IUGR nedeni ile mekanik ventilatör desteğinde olan hastanın akciğerleri bilateral eşit havalanıyordu, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistem muayenesi normaldi, ekstremiteler simetrik ancak uzun kemiklerde kısalık

mevcuttu (Resim 1 ve 2). Genitoüriner sistem muayenesinde haricen kız olup labiumlar içinde gonad palpe edilmedi, kliteromegalisi yoktu.



**Resim 1.** Adrenal yetmezliğe bağlı ciltte hiperpigmentasyon



**Resim 2.** İskelet displazisine bağlı humerus kısalığı

Laboratuvar değerlendirmesinde; kolestaz bulguları yanında, Na:127 mmol/L (136-145 mmol/L), K:7,3 mmol/L (3.5-5.1 mmol/L), glukoz 57 mg/dl (60-100 mg/dL) idi. ACTH >1250 pg/ml(0-46 pg/ml), kortizol 1.52 µg/dl (2.5-9.1 µg/dl) saptanan hastanın surrenal ultrasonunda adrenal bezler izlenemedi. Plazma renin aktivitesi 35.7 ng/ml/saat (11-167 ng/ml/saat), aldosteron 17 pg/ml (190-1410 pg/ml) bulundu. Ekstremitte kısalığı açısından çektirilen direk grafilerlerinde rizomelik tipte ekstremitte kısalığı, iliak kareleşme ve kraniyumda gövdeye göre rölatif büyüklük saptanmış olup metafizyal iskelet displazisi ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 3). Adrenal hipoplazi, iskelet displazisi bulgularının birlikteliği nedeniyle İMAGe sendromu düşünülen olguya, adrenal yetmezlik tedavisi için hidrokortizon ve fludrokortizon başlandı. Adrenal yetmezlik krizinden çıkan hastanın takibinde serum elektrolitleri normal sınırlardaydı ve ACTH değeri normale yakın değerlere döndü. Ayaktan takip edilmek üzere postnatal 67 günlükken taburcu edildi.



**Resim 3.** iskelet displazisinde bağlı humerus ve femur kısalığı

Halen pediatrik endokrinoloji bölümümüzde takip edilen hastanın 11 aylıkken yapılan muayenesinde cilt renginin açıldığı gözlemlendi, kulaç uzunluğu- boy farkı 5 cm ( $>+2$  SD), üst/alt segment oranı 1.7 ( $>+2$  SD), oturma yüksekliği %36 (N:%62.4) olarak ölçüldü.

Hastanın takiplerindeki biyokimyasal ve hormonal değerleri Tablo 1’de verildi.

**Tablo 1.** Hastanın laboratuvar verilerinin takibi.

Postnatal yaş (gün)	Glukoz (mg/dl)	Sodyum (mmol/L)	Potasyum (mmol/L)	Kortizol (µg/dl)	ACTH (pg/ml)	Aldosteron (pg/mL)	PRA (ng/ml/h)
9. gün	70	133	3.16	1.52	>1250	24	30
11.gün	76	139	3.5	7	2220		
17. gün	87	134	4.7	2.3	603		
38. gün	84	140	5.2			17	35.7
58. gün	74	148	3.28				1.09
72.gün	72	142	4.3		188		
93. gün	80	136	5.5	12.07	183		
115. gün	94	137	5.66	8.12	123		
184. gün	83	135	5.1			101	27.01
253. gün	79	137	4.84	8.47	153		

## Tartışma

İMAGe sendromu nadir görülen CDKN1C nin patojenik varyantları ile oluşan, İUGR, metafizyal displazi, konjenital adrenal hipoplazi ve genital anomalileri içeren multisistemik bir hastalıktır. Konjenital adrenal hipoplazi, adrenal krize neden olması bakımından tanınmadığında hayatı tehdit eden en önemli bileşendir (1). Hastalarda prenatal büyüme geriliği yanında postnatal büyüme geriliği, büyüme hormonu (BH) eksikliği, psikomotor gerilik ve multipl konjenital anomaliler de görülür (2). Hall ve Stelling adrenal yetmezlik, fasial dismorfizm, genital anomaliler, anormal epifizleri olan 7.5 yaşında bir erkek hasta yayınlamışlardır (3). Hastalarda bu bulgular dışında nefrokalsinozis veya karaciğer, dalak kalsifikasyonlarına neden olabilen hiperkalsiüri ve/veya hiperkalsemi veya hipokalsemi bulguları da olabilir (10). Bergada ve arkadaşlarının yayınladığı dört olgudan birinde hiperkalsiüri saptanmış olup nefrokalsinoz bulgularına rastlanmamış, diğer olgularda ise serum ve idrar kalsiyum seviyeleri normal bulunmuştur. Yine Kato ve arkadaşlarının yayınladığı üç vakadan ikisinde normal kan kalsiyum seviyelerine rağmen sınırda veya artmış idrar kalsiyum seviyelerine rastlanmış diğer olguda ise serum ve idrar kalsiyumunda herhangi bir anormallik saptanmamıştır (3-4). Bizim hastamızda serum kalsiyum değerleri normal seviyededir.

İMAGe sendromu hem sporadik hem de familial olarak görülebilir (1-4). Üç vakadan oluşan seride vakaların ikisinde CDKN1C'de heterozigot missense mutasyon saptanmış, diğerinde ise mutasyon saptanmamıştır (5). Arbodela ve arkadaşları yaptıkları çalışmada maternal kalıtılan CDKN1C geninde 5 farklı missense mutasyon saptamışlardır (6). CDKN1C çoğu dokuda maternal geçiş gösterse de en azından fetal beyin dokusunda biparenteral geçiş gösterir bu da İMAGe sendromundaki rölatif makrosefali ile ilişkilidir (7). Bizim hastamızda da baş çevresi <3p olmasına rağmen gövdeye göre büyüktü.

Amano ve arkadaşları İMAGe sendromundaki radyolojik bulguları tanımlamış olup metafizyal displazinin İMAGe sendromu tanısında önemli bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir. Epifizyal displazi ve epifizyal ossifikasyon gecikmesi görülen diğer iskelet bulgularıdır (8). İMAGe sendromundaki metafizyal displazi orta derece olabilir ve kolayca da fark edilmeyebilir. Genellikle iskelet displazisi ile ilgili bulgular etkilenmiş çocuk büyüdükçe belirginleşir. Ancak sunulan olguda daha antenatal dönemde femur kısalığı saptanmıştı. Yenidoğan döneminde rizomelik tipte ekstremitte kısalığı olan olgunun radyografik değerlendirilmesinde sendromla uyumlu olarak metafizyal displazi bulguları tespit edildi.

İMAGe sendromundaki fark edildiğinde hayat kurtarıcı olan adrenal yetmezlik bulgularının tanınmasında bebeği takip eden hekimlere büyük rol düşmektedir. Çoğu olguda adrenal kriz ilk günlerde ortaya çıkmaktadır. Erkek bebeklerde genital problemlerin uyarıcı olması beklenirken her iki cinsten artmış ACTH sentezinin yanında artan melanosit stimule edici hormonun (MSH) neden olduğu

hiperpigmentasyon uyarıcı olmalıdır. Nitekim hastamızda da adrenal yetmezliğin klinik ve laboratuvar bulguları 4. günde ortaya çıkmış olup, aynı zamanda cilt renginde dikkat çekici hiperpigmentasyonu vardı (Resim 1) .

Burada tartışılan olguda da görüldüğü gibi dismorfik açıdan değerlendirildiğinde hastalarda frontal bossing, düz ve geniş nazal köprü ile tamamlanan üçgen yüz görünümü mevcuttur, mikrognati veya retrognati sıklıkla tanımlanmıştır. Yarık damak, yarık uvula, kraniostenoz, kısa palpebral fissürler, düz filtrum ve mikroglossi daha az tanımlanan bulgulardır.

Erkeklerde hipospadias, mikropenis, inmemiş testis, bifit skrotum gibi genital anomalilere rastlanır. Ancak hastamızda olduğu gibi kız bebeklerde dış genital tamamen dışı görünümde olup ek genital anomaliye rastlanmaz (10).

Olgumuzda IUGR ve dismorfik bulguların olması, iskelet anomalisi ve 4. gününde gelişen kan sodyum düşüklüğü ve potasyum yüksekliği bulgularıyla adrenal hipoplazisinin tespit edilmesi üzerine İMAGe sendromu tanısı konuldu ve genetik analizi gönderildi.

Sonuç olarak sunulan olgu ile özellikle IUGR ile doğan bebeklerde dismorfik yüz görünümü, prenatal ve/veya postnatal fark edilen femur kısalığı gibi iskelet deformiteleri, hiperpigmentasyonun görülmesi veya erkek bebeklerde genital anomalilerin olması durumunda akla İMAGe sendromunun getirilmesini ve yaşamın erken dönemlerinde adrenal yetmezlik bulguları açısından uyanık olunması gerektiğini vurgulamak istedik.

## ***Kaynakça***

- 1.Vilain, E., Le Merrer, M., Lecoindre, C. et al. İMAGe, a new clinical association of intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and genital anomalies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999; 84, 4335–40.
2. Blethen SL, Wenick GB, Hawkins LA. Congenital adrenal hypoplasia association with growth hormone deficiency, developmental delay, partial androgen resistance, unusual facies, and skeletal abnormalities. *Dysmorphol Clin Genet* 1990; 4, 110 – 6.
- 3.Hall BD, Stelling MW. Adrenal hypoplasia associated with severe growth deficiency, specific pattern of malformations and psychomotor retardation. *Clin Res* 1991;39-63A.
4. Bergada, I., Del Rey, G., Lapunzina, P. et al. Familial occurrence of the İMAGe association: additional clinical variants and a proposed mode of inheritance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005;90, 3186–90.
5. Kato F., Hamajima T., Hasegawa T. Et al. İMAGe syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clinical Endocrinology* , 2014;80, 706–13.

6. Arboleda, V.A., Lee, H., Parnaik, R. et al. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGe syndrome. *Nature Genetics*, 2012;44, 788–92.
7. Yamazawa, K., Kagami, M., Nagai, T. et al. Molecular and clinical findings and their correlations in Silver-Russell syndrome: implications for a positive role of IGF2 in growth determination and differential imprinting regulation of the IGF2-H19 domain in bodies and placentas. *Journal of Molecular Medicine*, 2008;86, 1171–81.
8. Amano, N., Naoaki, H., Ishii, T. et al. Radiological evolution in IMAGe association: a case report. *American Journal of Medical Genetics A*, 2008;146A, 2130–3.
9. Pedreira, C.C., Savarirayan, R. & Zacharin, M.R. IMAGe syndrome: a complex disorder affecting growth, adrenal and gonadal function, and skeletal development. *Journal of Pediatrics*, 2004;144, 274–7.
10. James Bennett, MD, PhD, Samantha A Schrier Vergano, MD, and Matthew A Deardorff, MD, PhD. IMAGe Syndrome. *GeneReviews*<sup>®</sup>-NCBI bookshelves