

Nadir Görülen Bir Olgu Sunumu: Brankio-Oto Renal Sendrom

A Rare Case Presentation: Branchio-Oto-Renal Syndrome

Dr. Ömer Tarık SELÇUK,^a
Dr. Güleser SAYLAM,^a
Dr. Ali ÖZDEK,^a
Dr. Sanem KORUYUCU,^b
Dr. Emel ÇADALLI TATAR,^a
Dr. Hakan KORKMAZ^a

^a2. KBB Kliniği,
^bRadyoloji Kliniği,
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.12.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 30.03.2009

*Bu olgu 8. Uluslararası Kulak Burun
Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi
(15-17 Mayıs 2008, Ankara)'nde poster
bildiri olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ömer Tarık SELÇUK
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. KBB Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
omertarikselcuk@yahoo.com

ÖZET Brankio-oto-renal sendrom, erken ortaya çıkan işitme kaybı, brankial ark defektleri ve böbrek anomalilerinin görüldüğü; klinik olarak heterojen, otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır. Brankio-otik sendrom böbrek anomalilerinin olmadığı; Brankio-oto-renal sendrom ilişkili bir hastalıktır. Her türlü brankial ark defektleri görülebilir ve sıklıkla işitme kaybı ile birlikte görülür. İşitme kaybı sensörinöral, iletim veya mikst tip olabilir. Çocuklarda konuşmanın gelişimi için erken yaşlarda tanı konup uygun işitme cihazı verilmelidir. Brankio-otik sendrom düşünülen ailelerde genetik araştırmalar yapılarak genetik danışmanlık verilmelidir. Konuşma geriliği, işitme azlığı ve sık boğaz enfeksiyonu şikayetleri ile kliniğimize başvuran; bilateral preauriküler fistül, aurikula anomalisi, işitme kaybı, iç kulak anomalileri saptanan ve etkilenmiş aile bireyleri ile brankio-otik sendrom tanısı alan beş yaşında erkek hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Brankio-oto-renal sendrom; konjenital anomaliler; işitme kaybı

ABSTRACT Branchio-oto-renal syndrome is a clinical heterogeneous, autosomal dominant rare disease with early onset hearing loss, branchial arch defects and renal abnormalities. Branchio-otic syndrome is a Branchio-oto-renal syndrome related disease without renal abnormalities. The three kind of hearing loss can be seen; sensorineural, conductive and mixed. Hearing-aids can be used for the hearing loss. Hearing aids must be used in the early childhood for the appropriate speech development. Counselling for genetics must be done. We present a case of a five year old boy who complained from speech problems, hearing loss and recurrent tonsillar infection and diagnosed as branchio-otic syndrome with preauricular fistulas, auricular malformations, hearing loss, inner ear abnormalities and affected family members.

Key Words: Branchio-oto-renal syndrome; congenital abnormalities; hearing loss

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(3):239-43

Brankio-oto-renal sendrom, (BORS) erken ortaya çıkan işitme kaybı, brankial ark defektleri ve renal anomalileri içermektedir.¹ Klinik olarak heterojen, otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır. Brankio-otik sendrom (BOS) böbrek anomalilerinin olmadığı BORS ilişkili bir hastalıktır.² BORS ve BOS prevalansı 1/40.000'dir. Çocuklarda şiddetli işitme kaybının yaklaşık %2'sini oluşturur.³ Aurikula anomalileri, servikal fistüller, preauriküler fistüller, kistler en sık görülen brankial ark defektleridir. İşitme kaybı; iletim, sensörinöral veya mikst tipte olabilmektedir. Böbrek anomalileri BORS'da çeşitli şekillerde görülebilmekle birlik-

te ağır tutulum BORS vakalarının %6'sında görülmektedir. Bunlar arasında böbrek duplikasyonları, hipoplazi, kistik displazi, üreteropelvik darlık, hidronefrozu, vezikoureteral reflü, pelvikaliksel anomaliler ve agenezi bulunmaktadır.^{2,4}

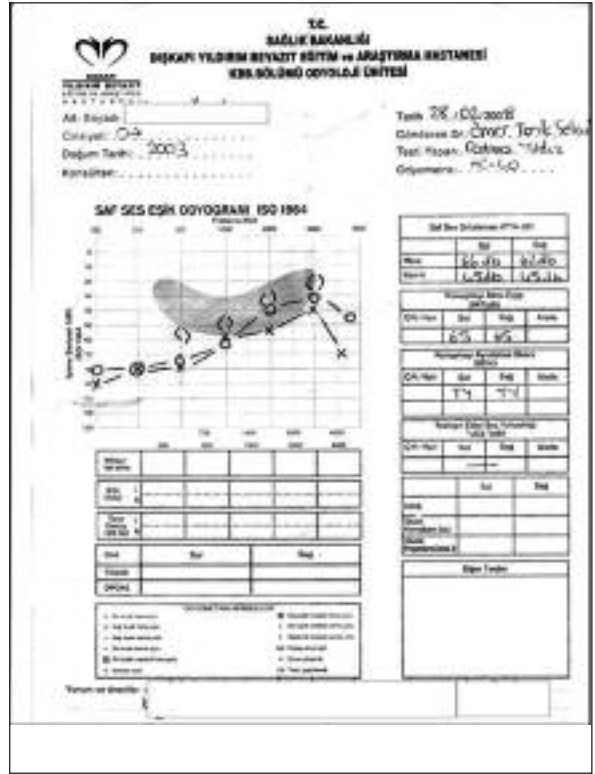
Konuşma bozukluğu ve işitme azlığı şikayeti ile başvurduğunda preauriküler fistül ve kepçe kulak anomalisi bulgularından şüphelenilerek BOS tanısı konan 5 yaşında erkek çocuk tanı ve tedavisi ile birlikte sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

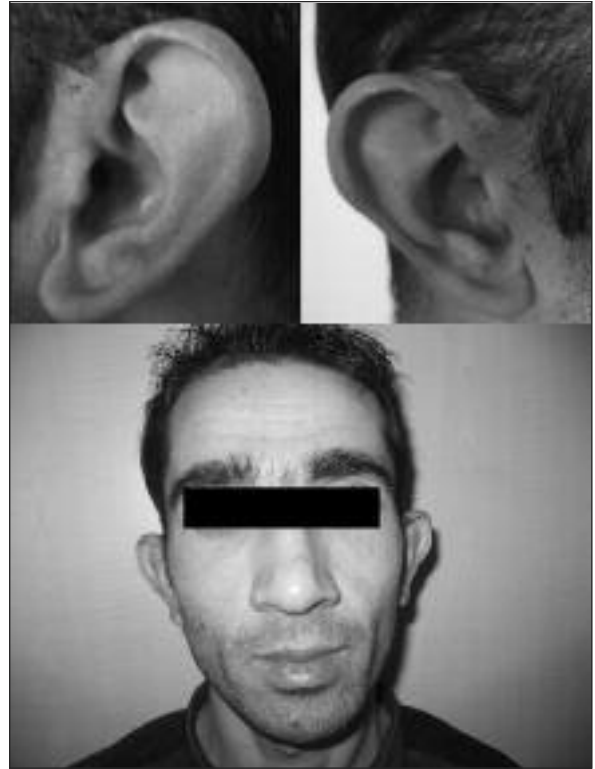
Beş yaşında erkek hasta konuşma geriliği, işitme azlığı ve sık boğaz enfeksiyonu şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde bilateral kepçe kulak anomalisi ile birlikte bilateral preauriküler sinüs izlendi (Resim 1). Bilateral timpanik membranlarında vaskülarizasyon artışı olan hastanın yapılan saf ses odyogram tetkikinde bilateral ileri derecede mikst tip işitme kaybı saptandı (Şekil 1). Timpanogramda bilateral -400 basınç ile birlikte tip B eğrisi mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Ailesinin tek çocuğu olan hastanın; soygeçmişini araştırıldığında babasında bilateral işitme kaybı, kepçe kulak anomalisi ve preauriküler fistül olduğu öğrenildi (Resim 2 ve Şekil 2). Hastanın dedesinde de bilateral preauriküler fistülleri olduğu gözlemlendi (Resim 3). Dedesinin üç kızkardeşinde de bilateral preauriküler fistül varlığı ve babasının da boynundaki bir kistten operasyon öyküsü mevcuttu. Aile ağacı Şekil 3'de gösterilmiştir.



RESİM 1: Hastanın bilateral kepçe kulak anomalisi ve preauriküler fistülleri mevcuttur.



ŞEKİL 1: Hastanın saf ses odyogramında ileri derecede mikst tip işitme kaybı görülmektedir.



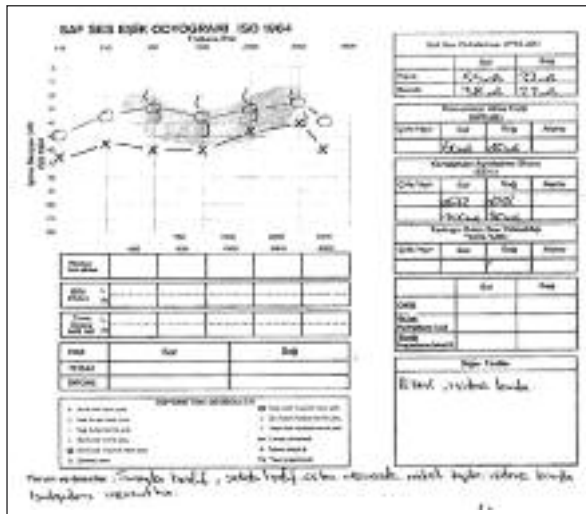
RESİM 2: Hastanın babasında bilateral kepçe kulak anomalisi ve preauriküler fistüller mevcuttur.



RESİM 3: Hastanın dedesinde bilateral kepçe kulak anomalisi ve preauriküler fistüller mevcuttur.

Bilateral timpanik membranları doğal olan hastanın babasının yapılan saf ses odyogramında sağ kulakta hafif, sol kulakta hafif-orta derecede mikst tip işitme kaybı izlendi (Şekil 2).

Hastamızın BORS düşünülerek yapılan, tam idrar tetkiki, böbrek fonksiyon testleri ve böbrek ultrasonografisi (USG) normal sınırlarda bulundu. Temporal Bilgisayarlı Tomografi (BT) tetkikinde de iç kulak anomalilerine rastlandı. Her iki İnternal Akustik Kanal' da (İAK) bülböz dilatasyon mevcuttu. İAK'ların fundusu ile koklea bazal kıvrımı arasındaki lamina kriprozada minimal defekt mevcuttu (Resim 4). Hastanın babasının çekilen temporal BT'sinde de hastamızda olduğu gibi her



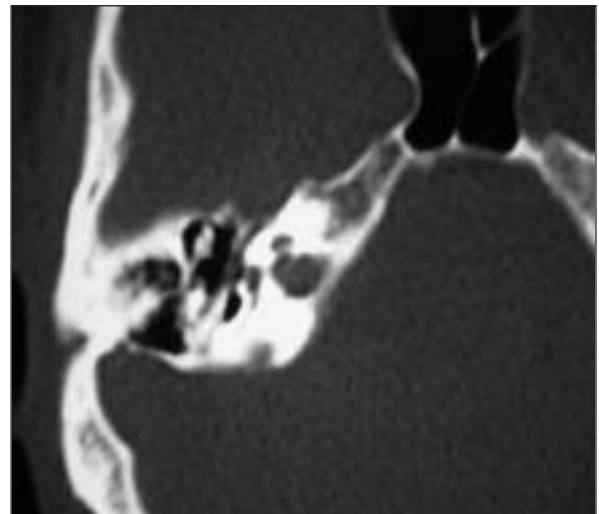
ŞEKİL 2: Hastanın babasının odyogramında mikst tip işitme kaybı verileri.

iki İAK'da bülböz dilatasyon mevcuttu ancak İAK'ların fundusu ile koklea bazal kıvrımı arasındaki lamina kriproza intaktı (Resim 5). Hastanın; çocuk hastalıkları konsültasyonunda nörolojik ve yapısal gelişiminin normal sınırlarda olduğu belirtildi.

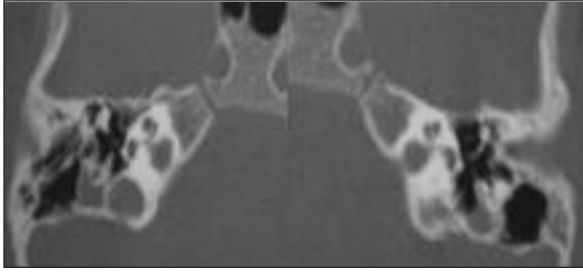
Bilateral efüzyonlu otitis media nedeni ile medikal tedavi ile izlem sonrası hastaya genel anestezi altında adenotonsillektomi yapıldı ve bilateral ventilasyon tüpü uygulandı. Operasyon sonrasında hastanın işitme kaybının iletim tipi ile ilgili olan şekilde düzelmeye izlendi. Bilateral işitme cihazı verilen hasta, özel eğitime yönlendirildi. Hastanın kontrollerinde konuşmasında düzelmeye ve sosyal becerilerinde artış izlendi. Ailenin diğer bireyleri de genetik danışmanlığa yönlendirildi.

TARTIŞMA

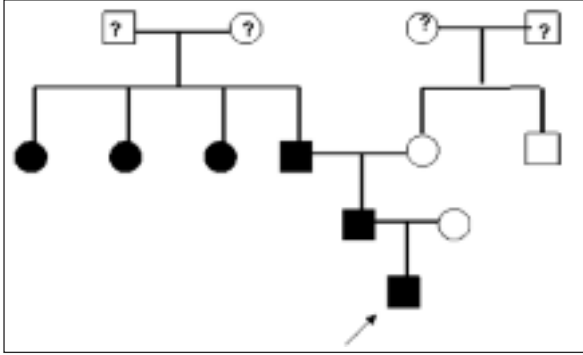
Brankio-oto-renal sendrom erken ortaya çıkan işitme kaybı, brankial ark defektleri ve böbrek anomalilerini içermektedir.¹ Klinik olarak heterojen, otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır. BOS böbrek anomalilerinin olmadığı BORS ilişkili bir hastalıktır.^{2,5} BORS ve BOS'lu ailelerde kromozom 8q13.3 üzerindeki EYA1 genindeki genetik mutasyonlar gösterilmiştir. Bu da BORS ve BOS'nun bu tek gendeki mutasyonların allelik fe-



RESİM 5: Olgunun babasının temporal kemik bilgisayarlı tomografi tetkikinde iç kulak anomalileri görülmektedir.



RESİM 4: Hastanın temporal kemik bilgisayarlı tomografi tetkikinde bilateral iç kulak anomalileri görülmektedir.



ŞEKİL 3: Aile ağacı, hastalığın otozomal dominant kalıtımını göstermektedir.

notipleri olabileceğini düşündürmektedir.³ Ancak yakın zamanda yapılan bir araştırmada BOS'lu bir ailede kromozom 1q31 üzerinde yeni bir loküse bağlantı ve son zamanlarda BORS'da SIX1 ve SIX5 gen mutasyonları da gösterilmiştir. Bunlar da bu iki sendromun farklı iki genetik duruma karşılık gelebileceğini düşündürmektedir.⁴

BORS ve BOS prevalansı 1/40.000'dir. Çocuklarda şiddetli işitme kaybının yaklaşık %2'sini oluşturur. Aurikula anomalileri, servikal fistüller, preauriküler fistüller, kistler en sık görülen brankial ark defektleridir. Böbrek anomalileri BORS'da çeşitli şekillerde görülebilmekle birlikte ciddi tutulum vakaların %6'sında rastlanmaktadır. Bunlar arasında duplikasyonlar, hipoplazi, kistik displazi, üreteropelvik darlık, hidronefroz, vezikoüreteral reflü, pelvikaliksel anomaliler ve agenezi bulunmaktadır. Klinik şüphe duyulan durumlarda mutlaka renal tutulum araştırılmalıdır. Böbrek tutulumunun araştırılması, yapısal anomaliler yanında parankimal böbrek hastalıkları ile ilgili olarak da yapılması gereklidir. Hastalarda glomerüler filtrasyon hızında azalma, histolojik olarak segmental veya fo-

kal hiyalinizasyon, IgG, IgM, IgA depolanmalarının da görülebileceği bildirilmektedir. Maliyet ve ulaşılabilirlik açısından ilk önerilen görüntüleme yöntemi renal USG dir. Hastamızın yapılan tam idrar tetkiki, böbrek fonksiyon testleri ve böbrek USG'si normal sınırlarda bulundu. Tanı esnasında olmasa bile izlemde böbrek tutulumu gelişebilmektedir. Hastalar olası böbrek tutulumu açısından yakından izlenmeli, gerektiğinde ileri tetkikler yapılmalıdır. Vezikoüreteral reflü gibi düzeltilebilen durumlarda erken cerrahi tedavi uygulanmaktadır.²

BORS tanısı major ve/veya minor kriterlere dayanmaktadır. Major kriterler preauriküler fistüller, auriküler deformite, ikinci brankial ark anomalileri, işitme kaybı ve böbrek anomalileridir. Minor kriterler içinde dış kulak yolu anomalileri, orta kulak anomalileri, preauriküler katlantılar, iç kulak anomalileri ve diğerleri bulunur (fasial asimetri, yumuşak damak anomalileri). Böbrek anomalilerinin görülmediği durumlarda, BOS klinik tanısı konulmalıdır. Etkilenmiş bir aile bireyi olan hastalarda bu tanı için bir major kriter yeterlidir. Aile öyküsü yokluğunda üç veya daha fazla major kriter veya iki major ve iki minor kriter tanı için gereklidir.⁶ BOS ayırıcı tanısında BORS, brankio otik benzeri sendrom, brankiookulofasial sendrom bulunmaktadır. Hastamızda bilateral preauriküler fistül, auriküler deformite, işitme kaybı ile 3 major ve orta kulak anomalileri ile 1 minor kriter mevcuttu. Hastamızın BORS düşünülerek yapılan; tam idrar tetkiki, böbrek fonksiyon testleri ve böbrek ultrasonografisi (USG) normal sınırlarda bulundu. Bu bulgularla ve etkilenmiş aile bireyleri ile hastamıza brankio-otik sendrom klinik tanısı kondu.

Hastamızda olduğu gibi BORS/BOS'da radyolojik araştırmalar ile konjenital iç kulak anomalileri gösterilmiştir.¹ Geniş vestibüler akua duktus ve koklear hipoplazi BORS/BOS'lu hastalarda görülebilmektedir. Ancak anomalilerin hiçbiri BORS/BOS için patognomonik değildir. BT ve/veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tetkikleri bu durumu araştırmak için gereklidir. BT tetkiki kemik değişikliklerini gösterebilmesi ve daha kolay ulaşılabilirliği için değerlidir. İyonize radyasyona maruziyet BT tetkiki için dezavantajdır. MRG yumuşak dokuda yüksek rezolusyona sahip olduğu

için iç kulak yapılarını detaylı bir biçimde ortaya koymaktadır. BORS/BOS iç kulak anomalileri olmadan da görülebilmektedir. Ancak BT tetkikinde anomalinin saptanmadığı durumlarda MRG, iç kulak anomalisi ayırıcı tanısında bir seçenek olabilir.¹

BOR/BOS'lu hastalarda ikinci brankial ark fistülleri cerrahi olarak eksize edilmektedir. Preauriküler sinüslerde enfeksiyon varlığında uygun antibiyotik tedavisi uygulanır. Rekürren enfeksiyon durumunda ise cerrahi eksizyon tercih edilebilir.⁷ Aurikula anomalilerinde hastaların sosyal izolasyonunu önlemek için otoplasti uygulanabilir. İşitme kaybı; iletim, sensörinöral veya mikst tipte olabilmektedir. BORS'lu hastaların çoğunda bizim vakamızda da olduğu gibi mikst tipte işitme kaybı görülmektedir.⁸ Dalgalı sensörinöral işitme kaybı olan vakalar da bildirilmiştir. Kemperman ve ark. 6 aileden toplam 35 BORS'lu hastanın

9'una iletim tipi işitme kaybı nedeni ile orta kulak cerrahisi uygulamışlardır.¹ Hastalarda işitme kaybı nedeni ile işitme cihazları kullanılabilir. Uygun rehabilitasyonun yapılması, konuşma ve lisan gelişiminin normal süreç içerisinde gerçekleşmesi için önemlidir.⁹ BORS /BOS düşünülen ailelerde genetik araştırmalar yapılarak genetik danışmanlık verilmelidir.^{2,8}

Olgumuzda da olduğu gibi sık karşılaşılan brankial patolojilerde işitme kaybı ile birlikte olan nadir görülen sendromlar akla getirilmeli, aile yüküsü araştırılmalı ve değerlendirmeler bu doğrultuda yapılmalıdır. BORS/BOS'u önemli kılan; küçük yaşta başlayan işitme kaybının sonucunda ortaya çıkan kalıcı konuşma bozuklukları ve buna eşlik eden sosyal ve zihinsel geriliktir. İşitme kaybının erken farkedilmesi ve düzeltilmesi bu nedenle çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kemperman MH, Koch SM, Joosten FB, Kumar S, Huygen PL, Cremers CW. Inner ear anomalies are frequent but nonobligatory features of the branchio-oto-renal syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(9):1033-8.
2. Pierides AM, Athanasiou Y, Demetriou K, Koptides M, Deltas CC. A family with the branchio-oto-renal syndrome: clinical and genetic correlations. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(6):1014-8.
3. Ruf RG, Xu PX, Silvius D, Otto EA, Beekmann F, Muerb UT, et al. SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(21):8090-5.
4. Hoskins BE, Cramer CH, Silvius D, Zou D, Raymond RM, Orten DJ, et al. Transcription factor SIX5 is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. *Am J Hum Genet* 2007;80(4):800-4.
5. Trummer T, Müller D, Schulze A, Vogel W, Just W. Branchio-oculo-facial syndrome and branchio-otic/branchio-oto-renal syndromes are distinct entities. *J Med Genet* 2002;39(1):71-3.
6. Chang EH, Menezes M, Meyer NC, Cucci RA, Vervoort VS, Schwartz CE, et al. Branchio-oto-renal syndrome: the mutation spectrum in EYA1 and its phenotypic consequences. *Hum Mutat* 2004;23(6):582-9.
7. Yılmaz Y. A [Familial preauricular sinus case without an accompanying syndrome]. *STED* 2005;14(12):273-5.
8. Kochhar A, Orten DJ, Sorensen JL, Fischer SM, Cremers CW, Kimberling WJ, et al. SIX1 mutation screening in 247 branchio-oto-renal syndrome families: a recurrent missense mutation associated with BOR. *Hum Mutat* 2008;29(4):565.
9. Sennaroğlu L. [Congenital Inner Ear Malformations]. *Türkiye Klinikleri J E N T* 2003;3(2):86-91.