

Rizomelik kondrodisplazi punktata: Bir vaka takdimi

Pınar Zengin Akkuş^{1,*}, Şahin Takcı², Eda Ütine³, H, Serap Sivri⁴, Murat Yurdakök⁴

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediatric Araştırma Görevlisi, ²Pediatric Uzmanı, ³Pediatric Doçenti, ⁴Pediatric Profesörü

*İletişim: pnrzengin@hotmail.com

SUMMARY: Zengin-Akkuş P, Takcı Ş, Ütine E, Sivri HS, Yurdakök M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Rhizomelic chondrodysplasia punctata: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 188-191.

Rhizomelic chondrodysplasia punctata is a rare peroxisome biogenesis disorder that is inherited in an autosomal recessive manner. Herein, we present an infant suffering from difficulty moving her extremities, who also had some dysmorphic features such as saddle nose, prominent forehead, bilateral cataracts, and distinct shortness of proximal extremities. Punctate calcifications on the epiphyses of the humeri and femora and coronal clefts of the vertebrae were present radiographically. This patient was diagnosed with rhizomelic chondrodysplasia punctata, and had characteristic clinical and radiological findings.

Key words: rhizomelic chondrodysplasia punctata, neonate.

ÖZET: Rizomelik kondrodisplazi punktata seyrek görülen ve otozomal resesif kalıtılan bir peroksizomal biyogenez bozukluğudur. Bu yazıda, belirgin geniş alın ve burun kökü basıklığı gibi yüzde dismorfik bulgular, iki taraflı katarakt, alt ve üst ekstremitelerde belirgin rizomelik kısalık, kol ve bacaklarda hareket kısıtlılığı nedeniyle getirilen bir hasta sunulmuştur. Radyolojik incelemesinde humerus ve femur epifizlerinde punktate kalsifikasyonlar ve vertebralarda koronal kleftler saptanan hastaya tipik klinik ve radyolojik bulguları ile rizomelik kondrodisplazi punktata tanısı konulmuştur.

Anahtar kelimeler: rizomelik kondrodisplazi punktata, yenidoğan.

Rizomelik kondrodisplazi punktata (RKP) seyrek görülen ve otozomal resesif olarak kalıtılan bir peroksizomal biyogenez bozukluğudur. Humerusta ve femurda kısalık ve metafizyel genişleme, epifizyel kırıkta noktasal kalsifikasyonlar, eklem kontraktürleri, vertebralarda koronal kleftler, iki taraflı simetrik katarakt, iktiyotik deri döküntüleri, postnatal büyüme geriliği ve ciddi zihinsel yetersizlikle karakterizedir. Hastalık kötü prognozudur ve yaşam süresi kısadır. Hastalığın kesin bir tedavisi yoktur, izleminde koruyucu yaklaşımlar ve destek tedavileri gerekir.¹

Bu yazıda seyrek görülmesi nedeniyle on iki günlükken hastanemize getirilen ve RKP tanısı alan bir yenidoğan sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Yirmi altı yaşındaki annenin birinci gebeliğinden, 2770 gr (onuncu persentilin altı), 39 hafta iki günlük olarak normal spontan vajinal yol ile

doğan 12 günlük bebek kollarında hareket kısıtlılığı nedeniyle getirildi. Hastanın anne ve babasının dedelerinin amca çocukları olduğu öğrenildi. Annenin gebelikte ilaç kullanımı ve radyasyonla karşılaşma öyküsü yoktu. Bilinen bir başka hastalığı ve bağ dokusu hastalıkları açısından da herhangi bir semptomu olmayan anneye, gebelik sonrası gelişen şüpheli pulmoner tromboemboli nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlanmıştı. Prenatal izlemde yirminci haftada yapılan ultrasonografide femur boyunda kısalık saptandığı öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesinde baş çevresi 34 cm (onuncu persentilin altı) olarak ölçüldü. Basık burun kökü ve kalkık burun ucu (semer burun), geniş ve belirgin alnı vardı (Şekil 1). İki taraflı olarak alt ve üst ekstremitelerde belirgin derecede rizomelik kısalık, el bileği, diz ve dirsek eklemlerinde hareket kısıtlılığı ve zorlu ekstansiyon saptandı. Moro refleksi zayıf olarak alınan hastanın klaviküları normaldi.

Göz muayenesinde iki taraflı katarakt saptandı. Tüm vücut kemik grafileri değerlendirildiğinde, humeruslarda femurlardan daha belirgin olmak üzere üst ve alt ekstremitelerde rizomelik kısalık ve metafizyel genişleme, uzun kemik epifizlerinde noktasal tarzda kalsifikasyon odakları (Şekil 2) ve vertebralarda koronal kleftler görüldü (Şekil 3). RKP düşünülen hastadan gönderilen peroksizomal panelde uzun zincirli yağ asitleri sentezinin korunmuş olduğu görüldü. Kranial ve abdominal ultrasonografide patolojik bulgu saptanmayan hastanın ekokardiyografisinde sekundum tipi atriyal septal defekt dışında anomali saptanmadı. Bu bulgular eşliğinde hastada RKP düşünüldü. Hasta izleme alındı, fizik tedavi ve rehabilitasyon merkezine yönlendirildi. RKP'ye yönelik genetik çalışma planlandı.

Tartışma

Rizomelik kondrodizplazi punktata yaklaşık 100.000'de bir görülen küçük ve basık burun, iki taraflı simetrik katarakt (%72), humerus

ve femur kısalığı ve epifizyel kırıkta punktata kalsifikasyonlar, eklem kontraktürleri, vertebralarda koronal kleftler, iktiyotik deri döküntüleri (%27), postnatal büyüme geriliği, kognitif fonksiyonlarda bozukluk, ciddi zihinsel yetersizlik ve nöbetler ile giden bir peroksizomal biyogenez bozukluğudur.¹ Peroksizomun olgun eritrositler dışında tüm hücrelerde bulunan bir organel olması sistemik bulgulardaki çeşitliliğin nedeni olabilir. Yenidoğan döneminde en sık rizomeli (ekstremitelerdeki proksimal uzun kemiklerde simetrik kısalık) ile diz, kalça,



Şekil 2. Humerus ve femurda bilateral kısalık ve metafizyel genişleme, uzun kemik epifizlerinde noktasal tarzda kalsifikasyon odakları.



Şekil 1. Bilateral ekstremitelerin proksimal kısımlarında belirgin derecede kısalık, geniş ve belirgin alın, semer burun gibi dismorfik yüz özellikleri.



Şekil 3. Yan grafide vertebra gövdelerinde izlenen koronal kleftler.

omuz ve dirsek bölgesinde epifiz kırıkdağlarında kemik grafilinde noktasal kalsifikasyonlar saptanır. Hastanın vücut ağırlığı, baş çevresi ve boyu genellikle yaşına göre küçük olup üçüncü persentilin altındadır.² Vertebral koronal kleftler daha ileri yaşlarda ossifikasyon nedeniyle kaybolur, bu nedenle en belirgin izlendiği dönem yenidoğan dönemidir.¹ Çocukluk döneminde ise katarakt, kognitif fonksiyonlarda gerilik, büyüme gelişme geriliği, epifiz ve metafiz anormallikleri ve intervertebral disklerde kalsifikasyonlar gibi bulgular gelişir.³

Klinik bulguların yanı sıra biyokimyasal testlerden plazma fitanik asit düzeyinin yüksek, plazma çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyinin normal olması, eritrositlerde ise plazmalojen düzeyinin düşük olması tanı koydurucudur.³ Plazmalojen sentezinin ve fitanik asit oksidasyonunun bozuk olduğu ve çok uzun zincirli yağ asit oksidasyonunun korunmuş olduğu fibroblast kültüründe yapılacak çalışmalarla gösterilebilir.³ Tanıda yardımcı olabilecek radyolojik bulgular vertebra gövdelerindeki ön ve arka ossifikasyon merkezlerini ayıran kırıkdağ doku nedeniyle izlenen koronal kleftler, uzun kemik metafizlerinde genişlemeler ve uzun kemik epifizlerinde punktata kalsifikasyonlardır¹. Santral sinir sisteminde manyetik rezonans (MR) ve MR spektroskopisi görüntülemesinde, gecikmiş miyelinizasyon ve supratentorial beyaz cevherde sinyal değişiklikleri görülebilir.⁵

Organizmadaki hemen tüm hücrelerde bulunan ve birçok esansiyel metabolik işlevi olan peroksisomların genetik hastalıkları, peroksisom biyogenez defektleri ve tek peroksisomal enzim eksiklikleri olmak üzere iki grupta incelenir. Peroksisomal biyogenez defektleri peroksisom içine biyomoleküllerin taşınmasını etkileyen defektlerdir.¹ Zellweger sendromu spektrumu hastalıkları (Zellweger sendromu, neonatal adrenolökodistrofi ve infantil Refsum hastalığı) ile RKP tip 1 bu gruptaki hastalıklardır. Zellweger sendromu spektrumu hastalıklarından sorumlu olan ve genellikle PTS1 (peroxisomal type 1 targeting signal) bölgesini içeren proteinlerin taşınması ile ilişkili 11 farklı gen defekti tanımlanmıştır. Hastalığın ciddiyeti taşıma defektinin ağırlığı ile ilişkilidir. Taşımayı tamamen engelleyen mutasyon genellikle Zellweger sendromu fenotipi ile ilişkili iken, daha hafif defektlerde

daha hafif fenotipler gözlenir.² RKP tip 1 ise PEX7 genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. PEX7, 6q22q24 bölgesinde yer alan ve PTS2 (peroxisomal type 2 targeting signal) reseptörünü kodlayan genidir. Bu gendeki mutasyonlar PTS2 bağımlı peroksisomal proteinlerin yanlış hedeflenmesine neden olur ve RKP tip 1'e yol açar.¹ Fenotipik olarak RKP tip 1'den ayırt edilemeyen RKP tip 2 ve 3 ise, tek peroksisomal enzim eksikliği nedeniyle ortaya çıkar; 1q42'de yerleşmiş GNPAT genindeki mutasyonlara bağlı dihidroksiaseton fosfat açıl transferaz (DHAPAT) eksikliği RKP tip 2'ye, 2q31'de yerleşmiş AGPS genindeki mutasyonlara bağlı alkil-dihidroksi aseton fosfat sentetaz eksikliği ise RKP tip 3'e neden olur.¹

Geniş alın, basık burun kökü, epikantal katlantılar, mongoloid yüz görünümü gibi dismorfik bulgular ve katarakt nedeniyle Zellweger sendromu ayırıcı tanıda akla gelebilir, ancak RKP için tipik radyolojik bulguların varlığı bu tanıdan kolaylıkla uzaklaştırır. Punktata kondrodisplazi tablosu oluşturan nedenler arasında varfarin embriyopatisi dikkat çekmektedir² ancak annenin varfarin kullanımı olmaması nedeniyle bu durum dışlanmıştır. Literatürde özellikle sistemik lupus eritematozus olmak üzere annenin bağ dokusu hastalıklarının bebekte kondrodisplazi punktata tablosuna yol açabileceği bildirilmiştir.⁶ Annenin bilinen bir hastalığının olmaması ve bağ dokusu hastalıkları açısından herhangi bir yakınması olmaması bu tanıdan uzaklaştırmıştır. Kondrodisplazi punktata, katarakt, psöriatik eritroderma bulgularla karakterize olan, ciddi ekstremité kısalığı izlenmeyen, zekayı genellikle etkilemeyen ve yaşam süresini kısaltmayan otozomal dominant bir hastalık olan Conradi-Hünemann-Happle sendromu ayırıcı tanımlar arasında yer almaktadır. Arilsülfataz eksikliğine bağlı ortaya çıkan, katarakta ve ekstremité kısalığına yol açmadan distal falanksalarda hipoplazi ile giden ve kondrodisplazi punktata tablosuna neden olan diğer bir hastalık ise X'e bağlı resesif punktata kondrodisplazidir. Hastamızda rizomelik kısalık olması ve distal falanksların normal olması bu tanıdan da uzaklaştırmıştır. Peroksisomal panel çalışmasında çok uzun zincirli yağ asit sentezinin korunmuş olması RKP tip 1 tanısını desteklemiş, bunun yanı sıra genetik çalışma yapılması da planlanmıştır.

Hastalığın prognozu kötüdür. Hastaların büyük çoğunluğu ilk on yıl içinde, bir kısmı da yenidoğan dönemde kaybedilir. White ve arkadaşlarının⁷ yaptığı bir çalışmada yaşam süresi bir yaşa kadar %90, altı yaşa kadar %50, 12 yaşa kadar %20 olarak bildirilmiştir ve ölümlerin çoğu tekrarlayan enfeksiyonlara ve solunum komplikasyonlarına bağlı gelişmektedir.⁷ Hastaların izlemi ve tedavisi destekleyici yaklaşımlara dayanmaktadır. Kontraktürler için fizik tedavi ve gerekirse ortopedik girişimler, solunum yolu hastalıklarına karşı koruyucu yaklaşımlar gerekmektedir. İnfluenza ve respiratuvar sinsityal virüs aşısı önerilmeli, beslenme problemleri ve büyüme geriliği nedeniyle hastaların büyüme eğrileri yakın izlenmeli ve gerekirse gastrostomi yerleştirilmelidir. Hasta ailelerine genetik danışmanlık verilirken otozomal resesif kalıtım şeklinin başlıca ilkelerinden, hastalığın gelecek gebeliklerde %25 olasılıkla tekrarlama riski olduğundan bahsedilmeli, ileride prenatal tanı verilebilmesi için mümkünse moleküler tanı yöntemleri için olanaklar araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Spranger JW, Brill PW, Nishimura G, Superti-Furga A, Unger S. Bone Dysplasias: An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development. New York: Oxford University Press, 2012: 80-82.
2. Moser HW. Disorders of very long chain fatty acids. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (19th ed). Philadelphia: Elsevier, Saunders, 2011: 462-470.
3. Braverman NE, Moser AB, Steinberg SJ. Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (eds). GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. (Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1270>, Updated Sept 13, 2012).
4. Westvik J, Lachman RS. Coronal and sagittal clefts in skeletal dysplasias. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 764-770.
5. Viola A, Confort-Gouny S, Ranjeva JP, et al. MR imaging and MR spectroscopy in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 480-483.
6. Chitayat D, Keating S, Zand DJ, et al. Chondrodysplasia punctata associated with maternal autoimmune diseases: expanding the spectrum from systemic lupus erythematosus (SLE) to mixed connective tissue disease (MCTD) and scleroderma report of eight cases. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 3038-3053.
7. White AL, Modaff P, Holland-Morris F, Pauli RM. Natural history of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet A* 2003; 118A: 332-342.