

## Rizomelik kondrodisplazia punktatalı bir vakada hipospadias

Semra Çetinkaya<sup>1</sup>, Fikriye Sarıkayalar<sup>2</sup>, Zeynep Alev Özön<sup>3</sup>, Sevim Balcı<sup>4</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Profesörü, <sup>3</sup>Pediyatri Yardımcı Doçenti, <sup>4</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Çetinkaya S, Sarıkayalar F, Özön ZA, Balcı S. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). A case report of rhizomelic chondrodysplasia punctata with hypospadias. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 273-276.

Rhizomelic chondrodysplasia punctata is characterized by chondrodysplasia punctata (CDP), ichthyosis, cataracts, and rhizomelic or rhizomesomelic short stature. CDP is the hallmark of the disease, characterized by abnormal punctate calcifications in the dystrophic epiphyseal cartilages, as well as other cartilagenous structures. The disorder belongs to a rare group of skeletal dysplasias, and the incidence is reported to be 1 per 100,000 live births. Two other patients have been reported from Turkey before. Our patient is the first report of a case with chondrodysplasia punctata with hypospadias.

**Key words:** chondrodysplasia punctata, hypospadias, cataracts, dilatation of lateral ventriculus.

**ÖZET:** Rizomelik kondrodisplazia punktata; kondrodisplazia punktata (CDP), iktiyozis, katarakt, rizomelik veya rizomezomelik kısa boy ile karakterize bir sendromdur. CDP epifizyel kıkırdaklarda ve diğer kıkırdak yapılarında, anormal noktasal kalsifikasyonlarla karakterize olup, hastalığın belirleyici bir bulgusudur. CDP seyrek görülen iskelet displazileri grubundadır ve insidansı 100 000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir. Daha önce iki vaka Türkiye’den bildirilmiştir. Bizim hastamız hipospadiaslı bildirilmiş ikinci vakadır.

**Anahtar kelimeler:** kondrodisplazia punktata, hipospadias, katarakt, lateral ventrikül dilatasyonu.

Kondrodisplazia punktata (CDP) epifizyel kıkırdaklarda ve diğer kıkırdak yapılarında noktasal kalsifikasyonlarla karakterize bir grup heterojen hastalığı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. İlk defa 1914’de Conradi<sup>1</sup> tarafından tanımlandığından beri pek çok farklı şekilleri tanımlanmıştır<sup>2</sup> ve 1991 yılında ‘The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone’ isimli çalışma grubu CDP’yi beş tip olarak sınıflandırmıştır<sup>3</sup>. Sunduğumuz vakada CDP, katarakt, ekstremitelerde simetrik kısalığın yanı sıra hipospadias da bulunmaktaydı.

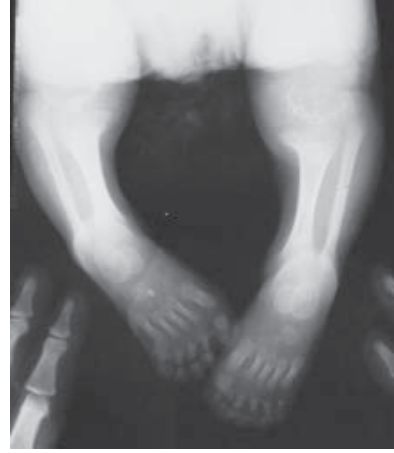
### Vaka Takdimi

Aralarında birinci dereceden akrabalık bulunan sağlıklı anne ve babanın ikinci yaşayan çocuğu olarak, 39 haftalık sorunsuz gebelikten sonra doğan erkek hasta; kol ve bacaklarda kısalık ve

anormal bakış şikayetleriyle bir buçuk aylıkken hastanemize getirildi. Fizik muayenesinde boyu 51 cm (<3. persentil), vücut ağırlığı 3700 gr (<3. persentil) ve baş çevresi 37.5 cm (<3. persentil) idi. Genel durumu iyi, ancak çevreye ilgisi zayıftı. Mikrosefali, koala yüz görünümü (antevert kulaklar, mikrognatia), folliküler atrofoderma, bilateral katarakt, bilateral simetrik proksimal ekstremitte kısalığı, diz ve el bileklerinde fleksiyon kontraktürleri, spastisite ve glandüler hipospadias vardı (Şekil 1 ve 2). İskelet sisteminin direkt grafilerinde, femur ve humerusta kısalık ve uzun kemiklerin epifizlerinde noktasal kalsifikasyonlar görüldü (Şekil 3 ve 4). Hastanın annesinin ve kız kardeşinin ayrıntılı deri muayenesi yapıldı ve herhangi bir patolojik bulgu bulunmadı. Hastanın laboratuvar incelemesinde tam kan



Şekil 1. Koala yüz görünümü (antevert kulaklar ve mikrogнатia) ve bilateral katarakt.



Şekil 3. Alt ekstremitte grafisi (kısa femur ve uzun kemik epifizlerinde noktasal kalsifikasyonlar).



Şekil 2. Genel görünüm (kısa alt ve üst ekstremiteler, diz ve dirsek eklemlerinde fleksiyon kontraktürleri ve hipospadias).



Şekil 4. Sol üst ekstremitte grafisi (kısa humerus ve uzun kemik epifizlerinde noktasal kalsifikasyonlar).

sayımı, idrar incelemesi, serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Kranial ultrasonografik incelemesinde bilateral lateral

ventrikül frontal bölgesinde hafif genişleme vardı. Abdominal ultrasonografik değerlendirme normaldi, kromozom analizi 46 XY bulundu.

Aileye bilgi ve genetik danışma verildikten sonra izleme alınan hastanda belirgin beslenme problemi oldu. Ağızdan alımı yetersiz olan hastaya, protein ve kalorisi zenginleştirilmiş beslenme planı verildi. Üç buçuk aylıkken araya giren alt solunum yolu enfeksiyonunu takiben, evde eksitus oldu.

### Tartışma

İlk defa 1914'de Conradi ve 1931'de Hünermann tarafından tanımlandığından beri CDP'nin pek çok tipi tanımlanmıştır<sup>2</sup>. 1991'de 'The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone' isimli çalışma grubu CDP'yi beş farklı tipte sınıflamıştır:<sup>3</sup> (1) Otozomal resesif rizomelik kondrodisplazia punktata (RCDP); ekstremitelerin simetrik kısalığı, katarakt ve kötü prognozla karakterizedir. (2) Conradi-Hünermann sendromu; X'e bağlı dominant şekli olup, X kromozomunun kısa kolunda defekt vardır; ekstremitelerde asimetrik kısalık, katarakt ve deri değişiklikleri ön plandadır<sup>4</sup>. Karakteristik deri bulguları; lineer ve bölgesel hiperkeratozla giden kongenital iktiyoziform eritroderma, özellikle kıl folliküllerini tutan lineer ve bölgesel atrofoderma ve saçlı deride çember şeklinde alopesidir<sup>4-6</sup>. Kız/erkek oranı 40/0'dır. Bu da altta yatan gen defektinin erkek embriyolarda letal olduğunu göstermektedir. Derideki lineer ve bölgesel değişiklikler X kromozomundaki mozaisizmin bir yansımasıdır<sup>4</sup>. (3) Otozomal dominant şekil; düz yüz görünümü (flat face), basık burun kökü, parmaklarda ve metakarplarda asimetrik epifizial noktasal kalsifikasyonlarla karak-terizedir<sup>7</sup>. 'The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone' isimli çalışma grubu 1991'deki toplantısında, CDP'nin bu formunu tibia-metakarpal şekil olarak sınıflamışlardır<sup>3</sup>. (4) X'e bağlı resesif şekil X kromozomunun kısa kolundaki delesyon sonucu oluşur (Xp ter-22.32).<sup>8</sup> Bu şekilde erkekler orta derecede etkilenir. Düz yüz görünümü (flat face), basık burun kökü ve iktiyozis vardır. (5) Diğer şekiller CHILD sendromu, Zellweger sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, varfarin embriyopati, fetal alkol sendromu gibi bazı hastalık ve sendromlara eşlik ederler.

Literatürde sunulan pek çok vaka sporadiktir. Bazı vakalarda ileri yaşlarda noktasal kalsifikasyonların tespitinin güç olduğu bildirildiğinden, anne-babalardaki CDP varlığı gözden kaçabilir<sup>9</sup>. Yaşla kaybolma eğiliminde olan noktasal kalsifikasyonların erken yaşlarda gösterilmesi önemlidir. İskelet deformiteleri (ekstremitelerde kısalığı gibi) kalıcıdır, ancak tanı için tek başına yeterli değildir. Dikkatli bir göz hastalığın iskelet dışı bulgularını (göz ve deri değişikliklerini) yakalayabilir<sup>9</sup>.

Hastamızın erkek cinsiyette olması X'e bağlı dominant şekli ayırt ettirmekteydi. X'e bağlı resesif şekil ise bizim hastamızdan daha iyi bir

klirik tablo gösterdiğinden ve X'e bağlı şekillerde asimetrik ekstremitelerde tutulumu olduğundan hastamızda düşünülmedi. Hastamızda bulunan simetrik ekstremitelerde kısalığı, otozomal resesif rizomelik şeklin bir karakteristiği olarak bildirilmekteydi. Hastamızda bulunan kataraktın ise otozomal dominant ve tibia-metakarpal şekillere göre otozomal resesif şekilde daha sık görüldüğü bildirilmişti. Hastamızın anne ve babası arasında birinci dereceden akrabalık bulunması da otozomal resesif kalıtımı desteklemekteydi. Tüm bu bulgular ışığında hastamız otozomal resesif rizomelik şekil tanısını aldı. RDCP peroksizom metabolizması bozukluğu ile giden otozomal resesif bir hastalıktır ve hastalar genellikle solunum yolu enfeksiyonları ile kaybedilmektedirler. Hastamızın üç buçuk aylıkken solunum problemi ile eksitus olması, bu hastalık için beklenen bir durumdur<sup>10</sup>.

Rizomelik kondrodisplazia punktata seyrek görülen, otozomal resesif bir peroksizomal hastalıktır. Hastalık klinik olarak beş tipe ayrılmıştır. Ancak biyokimyasal çalışmalarla hastalık üç alt grupta incelenmiştir<sup>10</sup>. Tip 1 rizomelik kondrodisplazia punktata, PEX7 geninde homozigot veya heterozigot mutasyon bildirilmiştir. Bu tipte PEX7 allelindeki aktivite ve hastalığın şiddeti arasında direkt ilişki vardır. Tip 2 RDCP'de, açıl-CoA:dihidroksiasetonfosfat açıltransferaz (DHAPAT) geninde mutasyon; tip 3 RDCP'de ise alkil-dihidroksiasetonfosfat sentetaz (ADAPS) geninde mutasyon vardır. Peroksizomal bir hastalık olan RDCP'de plazmogen sentezi defektiftir. Plazmogenler tüm memeli hücrelerinde bulunan eter-gliserofosfolipidlerdir. Yakın bir dönemde değişik CDP şekilleri ile kolesterol biyosentezi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir<sup>11</sup>. Kelly ve arkadaşları<sup>11</sup> X'e bağlı dominant form CDP'de kolesterol prekürsörlerini plazma ve dokuda çalışmışlar ve kolesterol sentezinde defekt olduğunu belirlemişlerdir.<sup>11</sup> Bu bulgular kolesterolün vertebralaların embriyonik gelişiminde önemli bir rolü olduğunu desteklemiştir. Kolesterol biyosentezindeki bozuklukların peroksizomal defektlerle ilişkisi bildirilmiştir<sup>12</sup>. Kolesterol biyosentezinde bozuklukla birlikte olan Smith-Lemli Opitz sendromu, CHILD sendromu gibi başka konjenital hastalıklarda mikropenis ve hipospadiasın eşlik ettiği bilinmektedir<sup>12</sup>. Ancak RCDP'de hipospadias birlikteliği daha önce literatürde bir vakada

bildirilmiş olup, etiyopatogenez tam aydınlatılamamıştır<sup>13</sup>. Bu vakalarda kolesterol biyosentezindeki bozukluğun, kolesterolden sentezlenen seks steroidlerinde azalmaya yolaçmış olması; olası ve ileri çalışmaları gerektiren bir durumdur.

Daha önce Türkiye'den CDP'li iki vaka bildirilmiştir<sup>14,15</sup>. Ancak hastamızda daha önce literatürde CDP ile birlikteliği sadece bir vakada bildirilmiş olan hipospadias da vardı. Hastamız hem çok seyrek görülmesi, hem de CDP ile birlikteliği çok daha seyrek bildirilmiş olan hipospadiası bulunması nedeniyle sunulmaya değer bulundu.

#### KAYNAKLAR

1. Conradi E. Vorzeitiges Auftreten von Knochen- und eighenartigen Velkalkungskernen bei Chondrodystrophia fötalis hypoplastica. Histologische und Röntgenuntersuchungen. J Kinderkrankheiten 1914; 80: 86-97. Cited in ref. 5.
2. Spranger J, Opitz JM, Bidder U. Heterogeneity of chondrodysplasia punctata. Human Genet 1971; 11: 190-212.
3. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. International classification of osteochondrodysplasias. Eur J Pediatr 1992; 151: 407-415.
4. Happle R. X-linked dominant chondrodysplasia punctata. Hum Genet 1980; 53: 65-73.
5. Heselson NG, Cremin BJ, Beighton P. Lethal chondrodysplasia punctata. Clin Radiol 1978; 29: 679-684.
6. Kolde G, Happle R. Histologic and ultrastructural features of the ichthyotic skin in X-linked dominant chondrodysplasia punctata. Acta Derm Venereol (Stockh) 1984; 64: 389-394.
7. Rittler M, Menger H, Spranger J. Chondrodysplasia punctata, tibia-metacarpal (MT) type. Am J Med Genet 1990; 37: 200-208.
8. Curry CJR, Magenis RE, Brown M, et al. Inherited chondrodysplasia punctata due to a deletion of the terminal short arm of an X chromosome. N Engl J Med 1984; 311: 1010-1015.
9. Silengo MC, Luzzatti L, Silverman FN. Clinical and genetic aspects of Conradi-Hunermann disease: a report of three familial cases and review of the literature. J Pediatr 1980; 97: 911-917.
10. White AL, Modaff P, Holland-Morris F, Pauli RM. Natural history of rhizomelic chondrodysplasia punctata. Am J Med Genet 2003; 118A: 332-342.
11. Kelley RI, Wilcox WG, Smith M, Kratz LE, Moser A, Rimoin DS. Abnormal sterol metabolism in patients with Conradi-Hunermann-Happle syndrome and sporadic lethal chondrodysplasia punctata. Am J Med Genet 1999; 83: 213-219. Erratum in: Am J Med Genet 1999; 84: 387.
12. Mandel H, Sharf R, Berant M, Wanders RJ, Vreken P, Aviram M. Plasmalogen phospholipids are involved in HDL-mediated cholesterol efflux: insights from investigations with plasmalogen-deficient cells. Biochem Biophys Res Commun 1998; 250: 369-373.
13. Aynacı FM, Mocan H, Erduran E, Gedik Y. Hypospadias as a new congenital anomaly in Bowen-Conradi syndrome. Genet Couns 1994; 5: 369-371.
14. Tekinalp G, Erdem G, Balcı S. Lethal chondrodysplasia punctata in two siblings. Turk J Pediatr 1987; 29: 115-120.
15. Tatlı MM, Aktaş G, Ataş A. Rizomelik kondrodizplazi punktata: bir vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 249-251.