

Akondroplazili süt çocuğunda solunum sıkıntısı

Akçahan Akalın^{1,*}, Pelin Özlem Şimşek Kiper², Gülen Eda Utine³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Profesörü

*İletişim: akcahanbalci@gmail.com

SUMMARY: Akalın A, Şimşek Kiper PÖ, Utine GE. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Respiratory distress in an infant with achondroplasia. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2019; 62: 67-70.

Achondroplasia is the most common skeletal dysplasia inherited in an autosomal dominant manner and characterized by disproportionate short stature, rhizomelic shortening of the limbs, relative macrocephaly, midface hypoplasia and thoracolumbar kyphosis. Respiratory disorders such as obstructive sleep apnea syndrome, central apnea, restrictive lung disease, and central nervous system complications (cervicomedullary compression, spinal cord compression and hypotonia) may accompany the disorder. Sudden death can be seen during the neonatal period due to neurological and respiratory complications. A 4 month-old child with the diagnosis of achondroplasia was admitted to our clinic with severe respiratory depression, oxygen requirement and recurrent lower respiratory tract infections. He was hospitalized for respiratory failure. Polysomnography and neuroradiological imaging were planned for obstructive sleep apnea and craniocervical junction stenosis. However, clinical severity of the respiratory failure did not allow investigation of these comorbidities. Respiratory comorbidities may accompany patients with achondroplasia.

Key words: achondroplasia, respiratory distress, obstructive sleep apnea, cervicomedullary compression.

ÖZET: Akondroplazi otozomal dominant geçiş gösteren orantısız boy kısalığı, rizomelik kısa ekstremite, nispi makrosefali, orta yüz hipoplazisi, dar göğüs kafesi ve torakolomber bileşkede kifoz ile karakterize iskeletin en sık genetik hastalığıdır. Obstrüktif uyku apnesi sendromu santral apne ve restriktif akciğer hastalığı gibi solunum bozuklukları ile servikomedüller bası, spinal kord basısı, hipotoni gibi santral sinir sistem komplikasyonları hastalığa eşlik edebilir. Akondroplazik bireylerde yenidoğan döneminden itibaren nörolojik ve solunumsal komplikasyonlara bağlı ani ölümler görülebilmektedir. Burada sunulan dört aylık erkek hasta doğumdan itibaren devam eden solunum sıkıntısı, oksijen gereksinimi ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu ile hastanemize getirildi; solunum yetmezliği gelişmesi üzerine yatırıldı. Obstrüktif uyku apnesi ve kranioservikal bileşke darlığına yönelik polisomnografi ve nöroradyolojik görüntülemesi planlandı, ancak klinik durumunun elvermemesi nedeniyle yapılamadı ve hasta solunum yetmezliğine bağlı kaybedildi.

Anahtar kelimeler: akondroplazi, solunum sıkıntısı, obstrüktif uyku apnesi, servikomedüller bası.

Akondroplazi, kalıtsal orantısız boy kısalığının en sık görülen nedenidir. Dünya genelinde 1:10.000-1:30.000 canlı doğumda görülmekte ve 250.000'den fazla bireyin etkilendiği tahmin edilmektedir¹. Akondroplazinin klinik özellikleri; kısa boy, rizomelik kısalık, makrosefali, burun kökü basıklığı, frontal belirginlik, orta yüz hipoplazisi, eklem hiperekstansibilitesi, trident

el, lomber lordoz ve hipotonidir.^{2,3} Etiyolojisinde dördüncü kromozomun kısa kolunda bulunan (4p16.3) fibroblast büyüme faktör reseptörü 3 geninin (*FGFR3*) heterozigot mutasyonu sonucu enkondral ossifikasyonun bozulmasına dayanır.⁴ Etkilenmiş bireylerin yaklaşık %80'inde de novo mutasyon saptanmışken, %20'sinde etkilenmiş anne ya da baba vardır.

De novo patojenik varyantlar sadece paternal kalıtılır ve ileri paternal yaş (>35 yaş) ile ilişkilidir.⁵ Enkondrol ossifikasyonun bozulması akondroplazi hastalarının %30-35'inde lethal komplikasyonlara yol açan foramen magnum stenozu, vertebral kanal stenozu, juguler foramen stenozu ve odontoid kemik defekti ile sonuçlanır. Bu bulgular solunum yetmezliği, myelopati, hidrosefali, syringomyeli ve syringobulbiye neden olur.¹ Ölüm genellikle 20-40 yaşlarında gözlenir; fakat literatürde foramen magnum stenozuna bağlı solunum depresyonu nedeniyle ani bebek ölümleri de bildirilmiştir.⁶ Genel olarak akondroplazili bireylerde ömür beklentisi günümüz erişkin akondroplazili kohort göz önünde bulundurulduğunda çeşitli komplikasyonlardan dolayı on yıl azalmıştır.

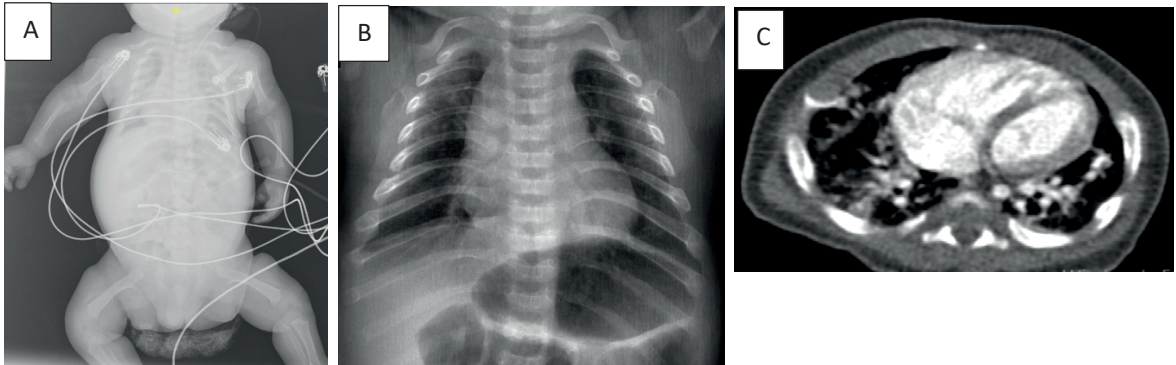
Vaka Takdimi

Aralarında akrabalık olmayan 44 yaşındaki sağlıklı baba ve 42 yaşındaki sağlıklı annenin ikinci çocuğu olarak 38 hafta beş günlük normal spontan vajinal yolla 3600 gr ağırlığında doğan hastanın, prenatal izlemlerinde ileri anne yaşından dolayı anneye amniyosentez önerildiği, fakat aile kabul etmediği için amniyosentez yapılmadığı, 24. haftada yapılan prenatal ultrasonografisinde ekstremiter kısıklığı ve makrosefali saptandığı, doğumdan hemen sonra yenidoğanın geçici takipnesi nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlendiği, fenotipik bulguları ile akondroplazi düşünüldüğü; *FGFR3* genine yönelik moleküler analiz çalışıldığı öğrenildi.

Hasta ilk kez iki aylıkken solunum sıkıntısı, öksürük, ağlarken morarma şikayeti ile hastanemizin acil servisine getirildi. Fizik

muayenesinde; vücut ağırlığı 4000 gr (5-50. persentil) boy 51cm (50-95. persentil) baş çevresi 39 (90-97. persentil) idi. Alnı belirgin, burun kökü basık, orta yüzü hipoplazikti; ekstremitelerde bilateral proksimal kısıklık (Şekil 1A) vardı. Göğüs kafesinin normalden küçük olduğu ve göğüs deformitesinin eşlik ettiği görüldü. Genel durumu orta, takipneik, taşikardik ve hipoksemikti. Oskültasyonda her iki akciğerde solunum sesleri azalmış, ekspiryum normalden uzun, bilateral yaygın ral ve ronküsleri vardı. Mitral odakta II/VI derece sistolik üfürüm duyuldu. Akciğer grafisinde sağ akciğer üst zonda hava bronkogramları içeren konsolidasyon ile uyumlu radyoopasite (Şekil 1B) saptanması üzerine pnömoni tanısıyla servise yatırıldı. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen kliniği düzelmeyen hastaya ekokardiyografik değerlendirme ve toraksa yönelik bilgisayar tomografi görüntülemesi (Şekil 1C) yapıldı. Ekokardiyografi bulguları geniş ASD ve hafif pulmoner hipertansiyon ile uyumluydu. Hırıltı etiolojisine yönelik yapılan video laringoskopide hafif laringomalazi saptandı. Hastada dar göğüs kafesi, göğüs deformitesi ve orta yüz hipoplazisinin üst hava yollarında anatomik darlığa neden olarak klinik tabloyu ağırlaştırdığı düşünüldü. Obstrüktif uyku apnesine yönelik polisomnografi ve servikomedüller stenoz açısından nöroradyolojik görüntüleme yapılması planlandı. Antibiyotik tedavisi ve göğüs fizyoterapisi sonrası kliniğinin düzelmesi üzerine oksijen desteği ile taburcu edildi.

Hasta dört aylıkken benzer şikayetlerle tekrar acil servise getirildi. Başvuru sırasında genel durumu kötü, takipneik, taşikardik,



Şekil 1. A. Proksimal ekstremitelerde kısıklık, B. Sağ akciğer üst zonda konsolide alanlar, C. Toraks BT' de sağda daha belirgin olmak üzere atelektatik-konsolide değişiklikler.

bilateral solunum sesleri azalmıştı. Kutis marmoratus vardı ve kapiller dolun zamanı uzundu. Laboratuvar incelemelerinde nötrofil egemenliğinde lökositoz olmasına rağmen akut faz reaktanları normaldi. Kan gazında solunumsal asidoz ve hiperkarbi saptandı. Solunum yetmezliği nedeniyle entübe edilerek yoğun bakım ünitesine alındı. Akciğer grafisinde kardiyomegali ve sol akciğer alt lob atelektazisi görüldü. Solunum yetmezliği altta yatan pnömoni ve kalp yetmezliğine bağlandı; antibiyoterapi ve pozitif inotropik tedavi başlandı. İzlemlerinde ateşi dirençli giden hasta sepsis açısından araştırıldı. Katater kültüründe metisiline dirençli stafilocok üremesi olması üzerine antibiyotik tedavisi yeniden düzenlendi. Çoklu antibiyoterapiye rağmen ateşi devam eden hasta hemofagositik sendrom açısından değerlendirildi, uyumlu bulunmadı. Hasta yatışının 30. gününde sepsis ve solunum yetmezliği nedeniyle eksitus oldu. Yenidoğan döneminde gönderilen *FGFR3* geninde heterozigot (c.1138G>A) (p.Gly380Arg) mutasyon saptandığı öğrenildi.

Tartışma

Solunum bozuklukları akondroplazi tanıli çocukların yaklaşık %85'inde görülmekte ve %10'unda ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir.^{6,7} En sık görülen solunum bozukluğu obstrüktif uyku apnesidir ve ilk kez 1983 yılında tanımlanmıştır.⁶ Solunum bozukluklarına bağlı bulgular apne atakları, takipne, aşırı horlama, tekrarlayan pnömoni atakları, kor pulmonale olarak sıralanabilir. Solunum komplikasyonlarına bağlı ani bebek ölümleri de bildirilmiştir.⁸ Solunum bozukluklarına yol açan nedenler arasında küçük ve dar göğüs kafesi, üst hava yolu obstrüksiyonu, servikomedüller stenoza bağlı medüller bası ya da bu faktörlerden birkaçının aynı anda bulunması gösterilmektedir.⁷ Bu yazıda sunulan hastada solunum sıkıntısı pnömoni atakları ile ilişkilendirilmiş, dar-küçük göğüs kafesine eşlik eden göğüs deformitesinin varlığı, orta yüz hipoplazisi ve hipotoni gibi birden çok faktörün solunum sıkıntısını artırdığı düşünülmüştür.

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) akondroplazi tanıli çocukların %21-32'sinde görülmektedir.⁹ Bu klinik tablo orta yüz hipoplazisi, kafa taban displazisi, spinal kord

kompresyonuna neden olabilen servikal stenoza bağlı oluşmaktadır¹⁰. Orta yüz hipoplazisi nazal bölgenin düzleşmesine yol açarak nazoorafaringeal kavitenin daralmasına neden olur ve OUAS gelişimine katkıda bulunur. Akondroplazili çocuklarda bu morfoloji üst hava yolu obstrüksiyonu, çenenin geri pozisyonda kalması, kafa kemiklerinin erken ossifikasyonuna bağlı artmış mandibular açılanmaya neden olarak uyku boyunca horlamaya ve apneye yatkınlık yaratır. OUAS tanısı alan hastaların %28'inde foramen magnum stenoza gösterilmiştir. Foramen magnum stenoza nedeniyle üst hava yolu kaslarının kollapsına bağlı OUAS gelişebileceği gibi, servikomedüller bası sonucu oluşan hidrosefali ve miyelopatinin sonucu olarak santral apne görülebilir. Santral apne hastaların %2-7.5'inde ani bebek ölümüne neden olmaktadır. Bu ölümlerin yaklaşık %7.5'inin hayatın ilk yılında, %2.5'inin 1-4 yaş arasında gerçekleştiği bildirilmiştir.^{11,12} Bir çalışmada akondroplazi hastalarının yaklaşık yarısında semptom yokken nöroradyolojik görüntüleme ile spinal kord basısı ve polisomnografi ile uyku solunum bozuklukları gösterilmiş, ilerleyen dönemde bu hastalarda servikal dekompresyonun uygulanması gerekliliği bildirilmiştir.⁷ Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi tarafından akondroplazi tanısı almış çocuklara tanı konulduğu anda nöroradyolojik görüntüleme ve polisomnografi yapılması önerilmektedir.³ Olgumuzda yenidoğan döneminden itibaren başlayan ve devam eden solunum sıkıntısının olması nedeniyle polisomnografi ve nöroradyolojik görüntüleme yapılması planlanmış olmasına rağmen klinik durumunun elvermemesi nedeniyle yapılamadı.

Obstrüktif uyku apnesine yönelik tedavi yöntemleri trakeostomi, ventriküloperitoneal şantlar, servikomedüller dekompresyon, adenoidektomi ve/veya tonsillektomi, nazal maske ile sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulanması (CPAP) olarak sıralanabilir.¹³ Son 15 yılda trakeostomi tedavisi yerini CPAP tedavisine bırakmıştır.⁹ Servikomedüller dekompresif cerrahi gibi invaziv uygulamalar kraniyo-servikal bileşkede darlık saptanması durumunda planlanabilir. Foramen magnum çapı küçüldükçe dekompresif cerrahi uygulamaya yönelik artmış eğilim olsa da bunun için kesin bir kanıt yoktur. Cerrahi girişime geçme kararı verilirken, nöroradyolojik görüntülemeye ek olarak beslenme güçlüğü, hiperrefleksi, klonus

ve hipotoni gibi fizik muayene bulguları ile polisomnografi sonuçları da dikkate alınmalıdır. Solunum zorluğuna yol açan diğer nedenler arasında pektus ekskavatum gibi göğüs deformiteleri, azalmış ön arka göğüs çapı, torasik kifo ve lumbar lordoz gösterilebilir. Bu faktörler akciğer hacminin azalmasına yol açarak restriktif akciğer hastalığına neden olur.¹³ Restriktif akciğer hastalığı üç yaş altındaki akondroplazili çocukların %5'inden daha azında görülmektedir. Obstrüktif uyku apnesi ve servikomedüller kompresyondan daha az sıklıkta görüldüğünden bazen tanı alması ve uygun tedavi verilmesi gecikebilmektedir.¹⁴ Hastamızda dar küçük göğüs kafesine eşlik eden göğüs deformitesinin bulunması akciğer kapasitesini azaltarak ve restriktif akciğer hastalığına neden olduğu ve bunun bir sonucu olarak solunum komplikasyonlarına yol açtığı düşünüldü.

Hastaların %5.5'inde göğüs deformitesi ve dar göğüs kafesine ek olarak hava yolu malazisi eşlik etmektedir. Literatürde hava yolu malazisi olan hastalarda obstrüktif uyku apnesi sıklığında artış olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Hastamıza yapılan videolarinoskopide hafif düzeyde laringomalazi saptanmış ve bu durumun solunum sıkıntısını arttırdığı düşünülmüştür.

Sunduğumuz hasta her ne kadar pnömoni ve sepsise bağlı kaybedilmiş olsa da yenidoğan döneminden itibaren devam eden solunum sıkıntısı, tekrarlayan hastane başvuruları, devam eden oksijen gereksiniminin olması nedeni ile akondroplaziye eşlik edebilecek solunum bozuklukları açısından ele alınmıştır. Hastamızdaki orta yüz hipoplazisi, dar göğüs kafesi, göğüs deformitesi ve hafif laringomalazinin mevcut klinik tabloyu ağırlaştırdığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak akondroplazi tanılı çocuklarda solunum sıkıntısına yol açan birden fazla etiyolojik faktörün olabileceği, servikomedüller kompresyon ve OUAS açısından erken tanı ve müdahalenin hayati olduğu akıld tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 3-18.
2. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet* 2007; 370: 162-172.
3. Trotter TL, Hall JG, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics* 2005; 116: 771-783.
4. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994; 78: 335-342.
5. Stoll C, Roth MP, Bigel P. A reexamination on parental age effect on the occurrence of new mutations for achondroplasia. *Prog Clin Biol Res* 1982; 104: 419-426.
6. Stokes DC, Phillips JA, Leonard CO, et al. Respiratory complications of achondroplasia. *J Pediatr* 1983; 102: 534-451.
7. Bagley CA, Pindrik JA, Bookland MJ, Camara-Quintana JQ, Carson BS. Cervicomedullary decompression for foramen magnum stenosis in achondroplasia. *J Neurosurg* 2006; 104(Suppl 3): 166-172.
8. Colamaria V, Mazza C, Beltramello A, et al. Irreversible respiratory failure in an achondroplastic child: the importance of an early cervicomedullary decompression, and a review of the literature. *Brain Dev* 1991; 13: 270-279.
9. Afsharpaiman S, Sillence DO, Sheikvatan M, Ault JE, Waters K. Respiratory events and obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: investigation and treatment outcomes. *Sleep Breath* 2011; 15: 755-761.
10. Tasker RC, Dundas I, Laverty A, Fletcher M, Lane R, Stocks J. Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: a clinical, sleep, and lung function study. *Arch Dis Child* 1998; 79: 99-108.
11. Pauli RM, Scott CI, Wassman Jr ER, et al. Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. *J Pediatr* 1984; 104: 342-348.
12. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 454-464.
13. Mogayzel Jr PJ, Carroll JL, Loughlin GM, Hurko O, Francomano CA, Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *J Pediatr* 1998; 132: 667-671.
14. Hunter A, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet* 1998; 35: 705-712.
15. Dessoffy KE, Modaff P, Pauli RM. Airway malacia in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 407-414.