



Rizomelik Kondrodisplazia Punktata

Serdal Güngör*, Can Celiloğlu*, Emine Kocamaz*, Metehan Özen*, Ayşehan Akıncı*

* İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Malatya

Rizomelik kondrodisplazia punktata (RKP), peroksizom metabolizması bozukluğu ile ilgili, epifizyal kırkırdaklarda noktasal tarzda kalsifikasyonlar, vertebral koronal kleftler, proksimal uzun kemiklerde simetrik kısalma (rizomeli), tipik dismorfik yüz, eklemlerde hareket kısıtlılığı, bilateral katarakt, nöbetler, ciddi solunumsal sorunlar, ekzema, ağır büyüme geriliği ve psikomotor gerilik ile karakterizedir. Nadir görülen bu olgular klinik bulgular ve rutin laboratuvar yöntemleriyle tanı alabilirler. Ailelere genetik danışmanlık önerilerek prenatal tanı yöntemleriyle tekrarlar önlenabilir.

Anahtar Kelimeler: Kondrodisplazia punktata, Rizomeli, Peroksizomal bozukluk

Rhisomelic Chondrodysplasia Punctata

Rhisomelic Chondrodysplasia Punctata (RCP) is a peroxisome metabolism disorder characterized by abnormal punctate calcifications in the epiphyseal cartilages, vertebral coronal clefts, symmetrical shortening of proximal long bones, typical dysmorphic facies, limited joint movements, bilateral cataracts, seizures, serious respiratory problems, eczema, serious growth retardation and psychomotor retardation. Although it is a rare disorder, it can be easily diagnosed by the help of clinical findings and unsophisticated laboratory methods. Recurrences can be avoided by the help of genetic counseling.

Key Words: Chondrodysplasia punctata, Rhizomelia, Peroxisomal disorders

+ 11-14 Mayıs 2005 tarihinde 7. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresinde sunulmuştur.

Rizomelik kondrodisplazia punktata (RKP), peroksizom metabolizması bozukluğu ile ilgili, otosomal resesif geçişli, nadir görülen bir hastalıktır. İlk kez 1914' de Conradi tarafından tanımlanmıştır.¹ . Görülme sıklığı yaklaşık 1/100 000' dir. Proksimal uzun kemiklerde simetrik kısalma (rizomeli), uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerinde noktasal kalsifikasyonlar, torasik ve lomber vertebralarda noktasal kalsifikasyon ve koronal fissür, mikrosefali, tipik dismorfik yüz, eklemlerde hareket kısıtlılığı, bilateral katarakt, nöbetler, ciddi solunumsal sorunlar, ekzema, ağır büyüme geriliği ve psikomotor gerilik belirgin özellikleridir.^{2,3}

Peroksizomlar plazmalojen ve safra asit sentezi, glukoneogenesis, purin katabolizması ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu gibi anabolik ve katabolik reaksiyonlar görevli 50'den fazla enzimi içeren organellerdir. Peroksizomal fonksiyon bozuklukları üç grupta sınıflandırılmaktadır. Grup 1, peroksizom biogenez bozukluğudur, peroksizomların sayısı azalmıştır ve birçok peroksizomal enzimin aktivitesi yetersizdir. Zellweger sendromu, neonatal adrenolökodistrofi, infantil Refsum hastalığı bu gruptadır. Grup 2'de peroksizomal yapı ve fonksiyon normaldir. Bozukluk tek peroksizomal enzimde sınırlıdır. X'e bağlı adrenolökodistrofi, peroksizomal yağ asit beta oksidasyon bozukluğu ve erişkin Refsum hastalığı bu gruptandır. Grup 3'de peroksizomal yapı ve fonksiyon normaldir; ancak birkaç peroksizomal enzimin aktivitesi azalmıştır. Rizomelik kondrodisplazia punktata bu gruptandır.⁴

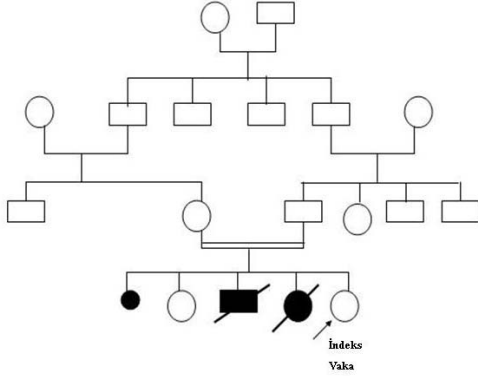
Biz olgumuzda RKP'nın tipik klinik ve radyolojik bulgularını ve ailelere verilecek genetik danışmanlığın önemini vurgulamak istedik.

OLGU

On beş günlük kız bebek huzursuzluk ve bacaklarında şekil bozukluğu şikayetleri ile İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Kliniğine başvurdu. Öyküsünden sorunsuz geçen bir gebelik dönemi sonrasında, beşinci gebelikten ikinci yaşayan olarak, zamanında, normal vajinal yoldan doğduğu ve doğum sırasında sorun olmadığı öğrenildi. Sağlıklı 26

yaşındaki anne ve 32 yaşındaki baba birinci dereceden akrabaydı. Ailenin yedi yaşında sağlıklı bir kız çocuğu vardı. Birinci gebeliğin düşük ile sonuçlandığı, hastamız ile benzer klinik bulguları olan 10 günlük kız bebek ve 14 aylık erkek bebeğin kaybedildiği öğrenildi (Şekil).

Şekil. Olgunun aile ağacı görülmektedir.



Hastanın fizik muayenesinde ağırlığı 2900 gram (%25-50 p), boyu 48 cm (%10-25 p), baş çevresi 34.3 cm (%50 p) idi. Ön fontaneli 3x3 cm ve normal bombelikteydi. Basık burun kökü, belirgin frontal bölgeler, öne dönük kulaklar şeklinde dismorfik yüz görünümü, yüzde dermatit, el bileği, dirsek ve diz ekleminde hareket kısıtlılığı ve zorlu ekstansiyon, proksimal uzun kemik boylarında kısalık vardı (Resim 1). Diğer sistemik muayenesi normaldi.

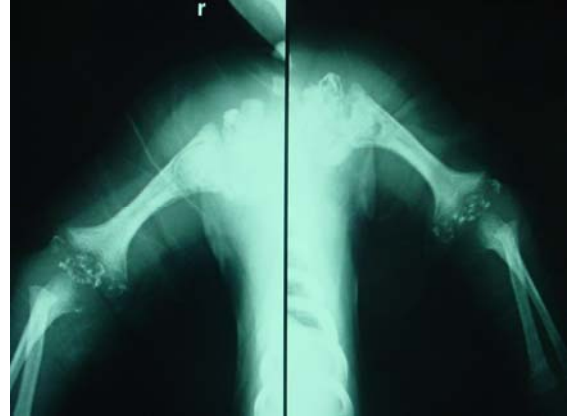
Resim 1. Basık burun kökü, frontal bölgelerde belirginlik, öne dönük kulaklar şeklinde dismorfik yüz görünümü, yüzde dermatit, proksimal uzun kemik boylarında kısalık izlenmekte.



Olguda belirtilen klinik bulgular ve kemik grafilerinde epifizyal çizgilenme ve noktalar şeklinde kalsifikasyon görünümü (Resim 2), vertebralarda koronal fissürler (Resim 3) saptanması ile rizomelik kondrodizplazi punktata düşünüldü. Laboratuvar incelemelerinde biyokimyasal değerleri, kan sayımı, uzun zincirli yağ asit incelemesi, batın ve transfontanel ultrasonografisi, elektroensefalografik (EEG) değerlendirmesi

normaldi. Hasta şu an 5 aylık olup destek tedavisi ile takip edilmektedir.

Resim 2. Bilateral üst ekstremitelerde grafisinde, humeruslarda simetrik kısalık, diyafizde kalınlaşma, metafizlerde genişleme ve düzensizlik izlenmekte. Bilateral dirsek eklemlerinde noktasal tarzda kalsifiye olan ossifikasyon merkezleri mevcut.



TARTIŞMA

Peroksizom olgun eritrositler hariç tüm hücrelerde bulunan bir organel olup, temel olarak uzun ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonu ve hücre içi toksik maddelerin yıkımından sorumludur. RKP peroksizom biogenez bozukluğudur. Peroksizoma taşınmada görevli peroksin proteinlerini kodlayan PEX genlerinde mutasyon sonucu oluşmaktadır.⁵⁻⁷ Hastalığıdaki fenotip, değişik kimyasal yollardaki patolojilerden kaynaklanabileceğinden sebep-sonuç ilişkisi tam aydınlatılabilmemiş değildir.⁸ Kondrodizplazi punktata ailesi otozomal dominant tip (Conradi-Hünnerman hastalığı), otozomal resesif tip (rizomelik), X'e bağlı resesif (kondrodizplaziX1) ve dominant (kondrodizplaziX2 veya Conradi-Hünnerman-Happle) tiplerden oluşmaktadır.⁹ Olgumuz, rizomelinin olması ve otozomal resesif bir pedigr göstermesi nedeniyle otozomal resesif (rizomelik) tip olarak değerlendirilmiştir.

White ve ark.² hastaların %90'ının 1.5-2 yaşa kadar, % 50'sinin 6-6.5 yaşa kadar yaşayabildiklerini ve iki ayını geçen RKP olgularının % 84'ünde klinik nöbet gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Biz hastamızda epileptik nöbet ve EEG anormalliği saptamadık. Aynı çalışmada RKP'lı tüm süt çocuklarında eklem kontaktürleri, bilateral katarakt ve ağır büyüme ve psikomotor gerilik bildirilmiştir.² Wardinsky ve ark.⁵ olgularında spastisite, psikomotor gerilik, büyüme geriliği, nöbetler, termoregülatuar instabilite, beslenme güçlüğü, tekrarlayan otitis media, pnömoni ile yüksek oranda birliktelik bildirmişlerdir. Bizim

Rizomelik Kondrodisplazia Punktata

hastamızda eklem kontraktürleri, spastisite, beslenme güçlüğü, büyüme ve gelişme geriliği vardı. Gelişebilecek diğer sorunlar açısından takibe alındı.

Resim 3 . Torasik ve lomber vertebraları kapsayan lateral grafide, lomber vertebra korpuslarında koronal fissür izlenmekte.



Rizomelik kondrodisplazia punktata olgularında vertebralarda görülen koronal fissürler önemli bulgulardandır.¹⁰ Hastamızın çekilen yan vertebra grafilerinde de koronal fissürün görülmesi bu hastalığı destekleyici bir bulgudur. RKP hastalarında servikal darlık belirtilmiştir.^{2,11} Nörolojik muayenede ani değişiklik, spastisitede aşırı artış, asimetrik spastisite ve üst-alt ekstremiteler arasında spastisite derecesinde fark servikal darlık yönünden uyarıcı olabilir. Biz hastamızın kliniğinde ve radyolojik bulgularında servikal darlık saptamadık.

Rizomelik kondrodisplazia punktata dışında, warfarin ve fenitoin embriyopatilerinde de epifizlerde punktata kalsifikasyonlara sıklıkla rastlanmaktadır, ancak ekstremitelerde rizomelik izlenmemektedir.^{12,13} Hastamızın öyküsünde, annenin prenatal dönemde ilaç alımının olmaması ve hastamızda rizomelinin varlığı warfarin ve fenitoin embriyopatilerini dışlıyordu. Trizomi 18 ve 21 ile mukopolisakkaridoz tip II kemiklerde punktata kalsifikasyona sebep olabilir. Kalsifikasyonların sıklıkla kalkaneusta olması ve rizomelinin

görülmemesi RKP'nın bu olgularla ayırımı sağlıyordu.¹⁴ Olgumuzda uzun kemiklerde rizomelinin varlığı ve uzun zincirli yağ asitleri değerlendirmesinin normal olması; hepatomegali, katarakt, hipotoni, yüksek alın, patellar punktata kalsifikasyonlar ile karakterli Zellweger sendromundan ve diğer peroksizomal hastalıklardan ayıran önemli bulgulardır.¹⁵ RKP olgularının hemen hepsinde bilateral katarakt geliştiği, olguların % 63'ünde kataraktın doğumda tesbit edilebildiği, kalan kısmında ise altıncı aya kadar görülebildiği belirtilmiştir.² Hastamızda katarakt saptanmaması muhtemelen olgumuzun yaşı ile ilişkilidir.

Günümüzde RKP tanısı sendroma uyan klinik özellikler ve fibroblast kültüründe plazmalojen sentezi çalışması gibi biyokimyasal bulgular ile konulmaktadır.¹² Biz hastamızdaki anne-baba akrabalığı ve benzer şikayetler görüldükten sonra ölen kardeş öyküsünün varlığı, klinik ve radyolojik bulgular ile RKP tanısını düşündük. Ancak ileri enzim çalışmaları yapamadık.

Sonuç olarak; rizomelik kondrodisplazia punktata nörolojik, oftalmolojik, otojik, respiratuar, iskelet, dermatolojik bulgular ile seyreden peroksizomal hastalık grubunda nadir görülen bir hastalıktır. Otozomal resesif geçişli olan bu hastalık grubunda ailelere genetik danışmanlığın verilmesi, tekrarların önlenmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Conradi E. Vorzeitiges Auftreten von Knochen- und eigenartigen Velkalkungskernen bei Chondrodystrophia fötalis hypoplastica. Histologische und Röntgen-untersuchungen. J Kinderkrankheiten 1914; 80: 86-97.
2. White AL, Modaff P, Holland-Morris F, Pauli RM. Natural history of rhizomelic chondrodysplasia punctata. Am J Med Genet 2003; 118: 332-42.
3. Pascolat G, Zindeluc JL, Abrao KC, Rodrigues FM, Guedes CI. Rhizomelic chondrodysplasia punctata. J Pediatr 2003; 79: 189-92.
4. Menkes JH. Metabolic Diseases of the Nervous System. Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurology. Sixth ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 33-169.
5. Wardinsky TD, Pagon RA, Powell BR, McGillivray B, Stephan M, Zonana J, et al. Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata and survival beyond one year: a review of the literature and five case reports. Clin Genet 1990; 38: 84-93.
6. Wanders RJ, Waterham HR. Peroxisomal disorders I: biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. Clin Genet 2005; 67: 107-33.
7. Raymond GV. Peroxisomal disorders. Curr Opin Pediatr 1999; 11: 572-6.
8. Powers JM, Moser HW. Peroxisomal disorders: genotype, phenotype, major neuropathologic lesions and pathogenesis. Brain Pathol 1998; 8: 101-20.
9. Ikegawa S, Ohashi H, Ogata T, Honda A, Tsukahara M, Kubo T, et al. Novel and recurrent EBP mutations in X-linked dominant chondrodysplasia punctata. Am J Med Genet 2001; 94: 300-5.
10. Westvik J, Lachman RS. Coronal and sagittal clefts in skeletal dysplasias. Pediatr Radiol 1998; 28: 764-770.
11. Yalın CT, Bayrak İK, Danacı M, İncecu L. Yeni doğanda rizomelik kondrodisplazi punktata ve foramen magnum stenozu. Türk Tansal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi 2003; 9: 100-03.
12. Silenc D. Genetic skeletal dysplasias. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD. Rudolph's Pediatrics. 20th ed. Norwalk, Conn: Appleton&Lange, 1996; 383.
13. Takano H, Smith WL, Sato Y, Kao SC. Cervical spine abnormalities and instability with myelopathy in warfarin-related chondrodysplasia: 17 year follow-up. Pediatr Radiol 1998; 28: 497-499.
14. Resnick D, Peterson H. Chondrodysplasia Punctata. Skeletal Radiol 1992; 389-90.
15. Singh I, Johnson GH, Brown FR 3rd. Peroxisomal disorders. Biochemical and clinical diagnostic considerations. Am J Dis Child 1988; 142:1297-301

Güngör ve ark

Yazışma Adresi:
Yard. Doç. Dr. Serdal Güngör
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Pediyatrik Nöroloji BD.
44069, Malatya
Tel : 422 341 0660- 5308
E-posta : gungorserdal@yahoo.com