

Rizomelik Kondrodizplaziya Punktata Tanısında Direkt Grafilerin Katkısı: İki Olgu

Contribution of Plain X-Rays to the Diagnosis of Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata: Report of Two Cases

Sedat Işııkay

Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniđi, Gaziantep, Türkiye



Özet

Rizomelik kondrodizplaziya punktata (RKP) tipik yüz görünümü, konjenital kontraktürler, oküler etkilenme, ekstremitelerin proksimalinde kısalık, epifizyal ve metafizyal anormallikler ile kırkırdakta noktasal kalsifikasyonlar, vertebra cisimlerinde yarıklar ve zeka geriliği ile karakterize peroksizomal bir hastalıktır. Tanı klinik ve radyolojik bulgular ile konulmaktadır. Eritrosit plazmolojen düzeyleri, plazma fitanik asit ve çok uzun zincirli yağ asit düzeyleri gibi peroksizomal fonksiyonlar RKP tanısının biyokimyasal belirteçleridir. Bu yazıda, proksimal ekstremitte kısalığı, kırkırdakta noktasal kalsifikasyonlar, vertebra yarıkları, katarakt ve hipotoni ile bulgu veren RKP tanısı almış iki nadir olguyu sunuyoruz. Sonuç olarak, dismorfik yüz görünümü, proksimal ekstremitte kısalığı ve kontraktürleri olan olgularda RKP düşünölmelidir. Ayrıca, bu olgularda direkt grafi bulguları tanıya katkı sağlayacaktır. (Güncel Pediatri 2014;2:127-30)

Abstract

Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) is a peroxisomal disorder characterized by typical facial appearances, congenital contractures, ocular involvement, proximal shortening of the extremities, punctate calcifications in cartilage with epiphyseal and metaphyseal abnormalities, clefts of the vertebral bodies and mental retardation. Diagnosis is usually made based on clinical and radiological criteria. Peroxisomal functions, such as the red blood cell concentration of plasmalogenes and the plasma concentrations of phytanic acid and very long chain fatty acids are biochemical indicators of RCDP. In this article, we present two cases of the rare disorder RCDP manifested as proximal limb shortening, punctate calcifications of the cartilage, vertebral clefts, cataracts and hypotonia. In conclusion, cases with dysmorphic facial appearances, proximal shortening of the extremities, and contractures should be considered RCDP. Furthermore, direct X-Ray findings can contribute to the diagnosis. (The Journal of Current Pediatrics 2014;2:127-30)

Anahtar kelimeler

Rizomelik kondrodizplaziya punktata, kalsifikasyon, çocuk

Key words

Rhizomelic chondrodysplasia punctata, calcification, child

Geliş Tarihi/Received : 15.04.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 13.09.2013

DOI:10.4274/jcp.64936

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Sedat Işııkay, Gaziantep Çocuk Hastanesi,
Çocuk Nöroloji Kliniđi, Gaziantep, Türkiye
Gsm: +90 505 691 13 70
E-posta: sedatisikay@mynet.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Rizomelik kondrodizplaziya punktata (RKP), ekstremitelerde kısalık, eklem kontraktürleri, epifizlerde noktasal kalsifikasyonlar, katarakt, ağır psikososyal ve motor gerilik ile karakterize otozomal resesif geçişli, nadir görölen peroksizomal bir bozukluktur. Fizik muayene bulguları yanında direkt grafilerde noktasal kalsifikasyonlar RKP tanısına yönlendiren önemli bir bulgudur (1,2).

Bu yazıda dismorfik yüz görünümü, ekstremitelerde kısıllığı, katarakt olan ve ekstremitelerde grafilerinde kalsifikasyonlar saptanarak RKP tanısı konulan iki olguyu nadir görülmesi nedeni ile sunuyoruz. Direkt grafilerin RKP tanısındaki katkısına dikkati çekmek istiyoruz.

Olgu Sunumları

Olgu 1

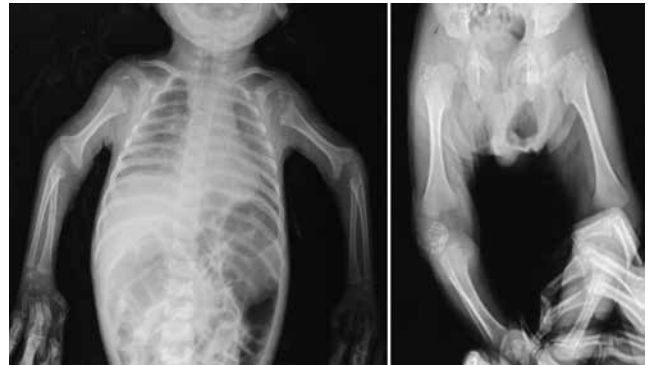
On beş aylık erkek hasta yaşantılarına göre gelişiminin geri olması şikayeti ile ailesi tarafından polikliniğimize getirildi. Öyküsünden zamanında, normal vajinal yol ile sorunsuz bir gebeliği takiben doğduğu öğrenildi. Anne ve baba arasında üçüncü dereceden akrabalık mevcut idi. Olgunun sağlıklı bir yaşında bir kız kardeşi vardı. Soygeçmişinde benzer hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 8,7 kg (3-10 p), boyu 75 cm (3-10 p), baş çevresi 45 cm (3 p) idi. Burun kökü basık, alın kısmı belirgin, düşük ve kepece kulakları mevcuttu (Resim 1). Alt ve üst ekstremitelerde proksimallerinde kısıllık, eklemlerde hareket kısıtlılığı ve sol inguinal hernisi mevcuttu. Traksiyon ve aksiller asmada baş kontrolü yoktu. Aksiyel hipotonisitesi mevcuttu. Her iki gözünde katarakt ile uyumlu lökokori bulgusu vardı. Direkt grafilerde üst ve alt ekstremitelerde proksimal kısımlarında kısıllık, alt torakal vertebralarda koronal fissür, omuz ve diz eklemlerinde noktalar şeklinde kalsifikasyonları mevcuttu (Resim 2). Kranial manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi ve batin ultrasonografisi normal idi. Sendromik görünümü olan hastanın genetik açıdan yapılan ilk değerlendirilmesinde karyotip analizi 46,XY idi. TORCH (toksoplazma, diğer enfeksiyonlar, rubella, sitomegalovirüs ve herpes simpleks) serolojisi negatif, tam kan sayımı, kan biyokimyası, amonyak, laktat, plazma ve idrar aminoasitleri, idrarda kondroidin sülfat, tiroid fonksiyon testleri ve çok uzun zincirli yağ asidi düzeyleri normal idi. Fitanik asit düzeyi yüksekti: 50 mcg/ml (normal seviyesi 0,42-3,77). Klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular ile olguya RKP tanısı konuldu. Aileye hastalık hakkında bilgi ve genetik danışma verildi. Aile istemediği için ileri genetik inceleme yapılmadı. Aile bir daha kontrole gelmedi.

Olgu 2

Üç aylık erkek hasta, başını tutamama, eklemlerinde sertlik, kollarının kısa olması, hareketlerinin yaşantılarına göre geri olması şikayetleri ile getirildi. Öyküsünden zamanında, normal vajinal yol ile doğduğu, anne ve



Resim 1. Olgu 1'in dismorfik yüz bulgularının, proksimal ekstremitelerde kısıllığının ve sol inguinal hernisinin görünümü



Resim 2. Olgu 1'in üst (a) ve alt (b) ekstremitelerde grafilerinde proksimal ekstremitelerde kısıllığının ve eklem bölgelerinde noktasal kalsifikasyonların görünümü

baba arasında üçüncü dereceden akrabalık olduğu öğrenildi. Hasta, ailenin ilk ve tek çocuğu idi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 5 kg (3-10 p), boyu 57 cm (3-10 p), baş çevresi 37 cm (<3 p) idi. Burun kökü basık, Alın kısmı belirgin, düşük ve kepçe kulakları mevcuttu. Üst ve alt ekstremitte proksimalleri kısa olup eklem kontraktürleri vardı (Resim 3). Aksiller asma ve traksiyonda baş



Resim 3. Olgu 2'nin genel görünümü



Resim 4. Olgu 2'nin üst ve alt ekstremitte eklemlerinde noktasal kalsifikasyonların görünümü

kontrolü olmayan hastanın aksiyel hipotonisitesi mevcuttu. Olgunun yapılan göz muayenesinde bilateral kataraktı saptandı. Direkt grafilerinde proksimal kemik boylarında kısalık, vertebra grafilerinde alt torakal vertebralarda koronal fissürleşme, omuz ve diz eklem lokalizasyonunda noktalar şeklinde kalsifikasyonları saptandı (Resim 4). Beyin magnetik rezonans görüntülemesi, ekokardiyografisi ve batin ultrasonografisi normaldi. Hastanın dismorfik bulguları olması nedeniyle trizomilerden ve diğer kromozomal hastalıklardan ayırt edilmek amacı ile yapılan karyotip analizi 46,XY idi. TORCH serolojisi negatif, tam kan sayımı, kan biyokimyası, amonyak, laktat, plazma ve idrar aminoasitleri, idrarda kondroidin sülfat, tiroid fonksiyon testleri ve çok uzun zincirli yağ asidi düzeyleri normal idi. Fitnik asit düzeyi yüksek idi (45 mcg/ml). Olguya klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular ile RKP tanısı konuldu. Aileye klinik ve genetik danışma verildikten sonra takibe alındı. Maddi nedenler ile hastaya ileri genetik inceleme yapılamadı. Olgu izlemin üçüncü ayında pnömoni nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

Rizomelik kondrodisplasiya punktata tip 1, peroksizom metabolizma bozukluğu ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Otozomal resesif geçişli olup PEX7 geninde mutasyon sonucunda gelişmektedir. Geniş burun köprüsü, epikantus, yüksek damak, displastik kulaklar, mikrognathi ile karakterize tipik dismorfik yüz görünümü, mikrosefali, orantısız boy kısalığı ve ekstremitte proksimallerinde kısalık, eklemlerde hareket kısıtlılığı, kontraktürler, bilateral katarakt, ağır büyüme geriliği ve psikomotor gerilik hastalığın belirgin özellikleridir (1-3). Eritrosit plazmolojen ve plazma fitnik asit ve çok uzun zincirli yağ asidi düzeyleri gibi peroksizomal fonksiyonlar RKP tanısının biyokimyasal bulgularıdır. Tanı klinik, radyolojik bulgular, fitnik asit ve plazmalojen seviyelerinin ortaya konulması ile konulmaktadır (2). Sunulan her iki olguda anne-baba akrabalığı, hipotoni, klinik ve radyolojik bulgular, çok uzun zincirli yağ asitlerinin normal ve fitnik asit düzeyinin yüksek saptanması ile RKP tanısı konuldu. Ancak spesifik tanıya yönelik peroksizom fonksiyon değerlendirmeleri ve ileri genetik incelemeler yapılamadı. Trizomilerden ayırıcı tanı ve her tür genetik hastalıkta yapılması gereken karyotip analizi her iki olguda normal idi.

Direkt ekstremite grafilinde proksimal kısalık (rizomeli), uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerinde, torasik ve lumbal vertebralarda noktasal kalsifikasyonlar, vertebralarda koronal fissürler hastalığın tipik radyolojik bulgularıdır. Vertebra cisimlerindeki koronal yarıklar vertebral cisimlerin ön ve arka kısımları arasında kıkırdak gelişiminin embriyonik duraksaması nedeniyle gelişmektedir (3,4). Noktasal (punktat) kalsifikasyonlar CHILD sendromu, Zellweger sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, varfarin embriyopatisi, fetal alkol sendromunda, trizomi 18 ve 21 ve mukopolisakkaridoz tip 2'de görülebilmektedir (5,6). Rizomeli, punktata kalsifikasyonlar ve biyokimyasal bulgular (eritrositlerde plasmalojen eksikliği ve serumda yüksek fitanik asit seviyesi) kombinasyonu sadece RKP için patognomoniktir (1). Her iki olguda gebelik döneminde anne ilaç kullanımı öyküsünün olmaması, rizomelinin varlığı, kolesterol, çok uzun zincirli yağ asitlerinin ve karyotip analizinin normal olması bu hastalıklardan ayıran bulgularıdır. Olguların büyük çoğunluğu yaşamın birinci dekadında kaybedilmekte olup (1) düzenli kontrollere gelen Olgu 2 izlemin üçüncü ayında pnömoni nedeniyle kaybedildi.

Rizomelik kondrodizplasia punktata tanısı konulan olgularda tüm kemik grafilinin değerlendirilmesi, büyüme ve gelişmenin takip edilmesi, kardiyolojik ve oftalmolojik muayenelerin yapılması, kraniyal görüntüleme, böbreklerin değerlendirilmesi ve aileye genetik danışma verilmesi önerilmektedir. Hastalara, destek ile birlikte kontraktürler için fizik tedavi

yaklaşımı, kataraktı olan olgularda cerrahi, fitanik asitten kısıtlı diyet ve enfeksiyonlara karşı aşılama önerilmektedir (7).

Sonuç

Dismorfik yüz bulguları, proksimal ekstremite kısalığı, kontraktürler, katarakt ve direkt grafilere noktasal kalsifikasyonlar saptanan olgularda ayırıcı tanıda RKP düşünülmelidir. Şüpheli olgularda radyolojik değerlendirme tanıya yaklaşımda katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Wells TR, Landing BH, Bostwick FH. Studies of vertebral coronal cleft in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Pediatr Pathol* 1992;12:593-600.
2. Wanders RJ, Waterham HR. Peroxisomal disorders I: biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. *Clin Genet* 2005;67:107-33.
3. Waterham HR, Ebberink MS. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1430-41.
4. 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.
5. Poll-The BT, Gärtner J. Clinical diagnosis, biochemical findings and MRI spectrum of peroxisomal disorders. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1421-9.
6. 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;28:497-9.
7. Senbil N. Peroksizomal Hastalıklar. In: Gokcay E, Sonmez FM, Topaloglu H, Tekgül H, Gurer YY (Eds). *Çocuk Nörolojisi*. 2nd edition. Ankara: Anıl Grup Matbaacılık; 2010;141-50.