

Mandibuloakral Displazi: Vaka Sunumu ve Laminopatilere Genel Bakış

Davut PEHLİVAN *, Firdevs BAŞ **, Rasim ÖZGÜR ROSTİ *, Feyza DARENDELİLER ***, Hülya KAYSERİLİ ****

Mandibuloakral Displazi: Vaka Sunumu ve Laminopatilere Genel Bakış

Mandibuloakral displazi postnatal başlangıçlı büyüme geriliği, dismorfik yüz bulguları, iskelet bulguları, cilt bulguları ve metabolik bozukluklar ile karakterize ender görülen otozomal resesif sendromlardan biridir. Hastalığın tipik özelliği, vakaların doğumda tamamen normal olması ve yaş ilerledikçe büyüme geriliği, dismorfizm ve diğer bulguların tabloya eklenmesidir. Mandibuloakral displazi yağ dağılım paternine göre tip A (MADA) ve tip B (MADB) olmak üzere iki tipe ayrılır. MADA'da ekstremitelerde yaygın yağ doku kaybı ve yüz, boyun ve gövdede yağ dokusu artışı vardır. MADB'de ise tüm vücutta yaygın yağ doku kaybı vardır. Hastalığa neden olan genler lamin A/C (LMNA) ve çinko metalloproteinaz (ZMPSTE24) olup, her iki gende, A tipi laminlerin oluşumunda görevlidir. ZMPSTE24 geni prelamın A'nın post-translasyonel modifikasyonunda rol alır. LMNA genindeki bozukluklara primer laminopatiler, ZMPSTE24 genindeki bozukluklara sekonder laminopatiler denir. Günümüze kadar en az yedi otozomal dominant ve dört otozomal resesif hastalıkta primer laminopati tanımlanmıştır. Sekonder laminopatiler ise iki otozomal resesif hastalıkta, MADB ve restriktif dermatopi, gözlenmiştir.

Belirgin büyüme-gelişme geriliği ve dismorfik bulguları nedeniyle kliniğimize başvuran ve ciltaltı yağ doku kaybı yaygın olması, klinik bulguların 2,5 yaşında başlaması ve böbrek tutulumu olması nedeniyle klinik MAD tip B tanısı alan 14 yaşında bir erkek vaka klinik ve laboratuvar bulguları ile sunulmuştur

Anahtar kelimeler: Mandibuloakral displazi, MADB, ZMPSTE24

GİRİŞ

Mandibuloakral displazi (MAD) ender görülen sendromlardan biri olup, büyüme geriliğine eşlik eden

Alındığı tarih: 24.03.08

Kabul tarihi: 28.03.08

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Dr.

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Doç. Dr.

*** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

**** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Mandibuloacral Dysplasia: Case Report and Review of Laminopathies

Mandibuloacral dysplasia is a rare autosomal recessive disorder characterized by postnatal growth retardation, dysmorphic facial features, skeletal findings, skin findings and metabolic changes. As the typical feature of the disease, patients are normal at birth and as they get older growth retardation, dysmorphism and other accompanying findings contribute to the clinical picture. Mandibuloacral dysplasia is subdivided into two groups due to the fat distribution pattern as type A (MADA) and type B (MADB). In MADA fat tissue is diffusely lost at extremities and increased at face, neck and body. In MADB there is diffuse fat tissue loss all over the body. Disease causing genes, lamin A/C (LMNA) and zinc metalloproteinase (ZMPSTE24), are responsible for lamin A formation. ZMPSTE24 gene has a role in prelamın A's postranslational modification. Defects in LMNA gene are named as primary laminopathy and defects in ZMPSTE24 gene are referred as secondary laminopathy. Up to date seven autosomal dominant and four autosomal recessive primary laminopathies have been described. Secondary laminopathies are observed in two autosomal recessive, MADB and restrictive dermatopathy, disorders.

We here report a 14-years old male patient's clinical and laboratory findings who was referred to our outpatient clinics for prominent growth retardation and dysmorphic features and clinically diagnosed as MADB due to diffuse fat tissue loss, age of onset of symptoms being 2,5 years and renal findings.

Key words: Mandibuloacral dysplasia, MADB, ZMPSTE24

dismorfik yüz bulguları (ekzoftalmi, gaga burun yapısı, hipoplazik burun kanatları, jinjival hiperplazi, retromikrognati), iskelet bulguları (mandibula ve klavikulanın hipoplazisi, terminal falanksların akroosteolizisi, kranial sütürlerin geç kapanması), cilt bulguları (benekli pigmentasyon, cilt atrofisi, ciltaltı yağ dokusunun kaybı ve lipodistrofi) ve metabolik bozukluklar (insülin direnci, glukoz intoleransı, diyabetes mellitus ve hipertrigliseridemi) ile karakterizedir. Ayrıca, daha ender olarak da hipogonadizm ve gecikmiş püberte, bilateral sensorinöral sağırılık,

alopesi ve cilt kalsifikasyonları da eşlik edebilir. Tipik olarak doğumda normal olan vakalarda ileri yaşlarda büyüme geriliği belirginleşirken dismorfizm ve diğer bulgular tabloya eklenir. MAD yağ dağılım paternine göre tip A (MADA) ve tip B (MADB) olmak üzere iki tipe ayrılır. MADA'da yağ doku kaybı ekstremitelerde yaygındır ve yüz, boyun ve gövdede yağ dokusu artmıştır. MADB'de ise yağ doku kaybı tüm vücutta yaygındır ⁽¹⁾. Hastalığın sıklığı konusunda net bir bilgi olmamakla birlikte, ender görülen hastalıklardan biridir ve bildirilen vakalar genellikle İtalyan toplumdandır. Hastalığa neden olan genler lamin A/C (*LMNA*) ve çinko metalloproteinaz (*ZMPSTE24*) olup, her iki gen, A tipi laminlerin oluşumunda görevlidir. *ZMPSTE24* geni prelamin A'nın post-translasyonel modifikasyonunda rol alır. *LMNA* genindeki bozukluklara primer laminopatiler, *ZMPSTE24* genindeki bozukluklara sekonder laminopatiler denir. Günümüze kadar en az yedi otozomal dominant [Dunnigan tipi ailevi parsiyel lipodistrofi (FPLD), puberte başlangıçlı yaygın lipodistrofi, Hutchinson-Gilford progeria sendromu (HGPS), otozomal dominant Emery-Dreifuss müküller distrofi (EDMD2) tip 1B, limb-girdle müküller distrofi tip 1B (LGMD1B), dilate kardiyomyopati (DCM) tip 1A ile restriktif dermopati] ve dört otozomal resesif hastalıkta [otozomal resesif EDMD (EDMD3), MADA, Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı tip 2B1 ve progeria ilişkili artropati] primer laminopati tanımlanmıştır. Sekonder laminopatiler ise iki tane otozomal resesif hastalıkta, MADB ve restriktif dermopati, gözlenmiştir.

Belirgin büyüme-gelişme geriliği ve dismorfik bulguları nedeniyle kliniğimize başvuran ve MADB tanısı alan 14 yaşında bir erkek vaka klinik ve laboratuvar bulguları ile sunulacaktır.

VAKA SUNUMU

On dört yaş dokuz aylık, Arap kökenli erkek vaka, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na dismorfik bulguları nedeniyle konsültasyon istemi ile gönderildi. Vakanın zamanında, normal spontan doğumla, 4,500 g ağırlığında ve 55 cm boyunda doğduğu ve doğum baş çevresinin bilinmediği öğrenildi. İki buçuk yaşına kadar tamamen normal (Resim 1) olarak tariflenen vakanın ailenin deyimiyile, geçirdiği kızamık infeksi-



Resim 1. Vakanın 1.5 yaşında iken normal olan görünümü

yonu sonrasında yüz şekli değişmiş ve büyümesi duraklamıştı. Yedi-sekiz yaşlarında malign hipertansiyon saptanan vakanın böbrek biyopsisinde; glomerüllerde bazal membranlarda belirgin kalınlaşma ve kıvrımlanmalar, mezengial artış, seyrek global ve segmental sklerozlar, hiyalin ve hiperplastik damar değişiklikleri saptanmıştı. Okul başarısı iyi olan vakanın ailesinde benzer vaka tanımlanmıyordu.

On dört yaş dokuz aylıkken fizik muayenesinde tartısı 16.5 kg (-3.28 SDS), boyu 112 cm (-6.84 SDS), baş çevresi 48.2 cm (-4.4 SDS) idi (Resim 2-4). Ön fontanel yerleşkesinde 2x2 cm boyutunda kıkırdaklaşma



Resim 2. Vakanın 14 ^{9/12} yaşındaki görünümü.



Resim 3. Vakanın yüz profili. Saçlarının açık renkli, ince ve seyrek oluşu, kaş kemerlerinin çöküklüğüne bağlı propitozis, hipoplazik ala naziler, kemerli burun yapısı ve belirgin retromikrognatisi dikkat çekicidir.



Resim 4. Vakanın yüzündeki belirgin ekzoftalmi, çimdiklenmiş "pinched" burun yapısı, retromikrognati ile omuzların kolay oppozisyonu ve başparmak distalinin geniş/hipoplazik olması dikkat çekicidir.

gözlendi. Saçlar ince, seyrek, açık renkli ve kırıl-gandı. Alın, kulak ve saçlı deride yüzeyel damarlar belirgin ve gözler ekzoftalmik, ucu çimdiklenmiş benzeri (pinched) burun, kemerli ve ala nazileri belirgin hipoplazik burun yapısı mevcuttu. Yanaklar dolgun ve mandibula belirgin hipoplazikti. Jinjival hiperplazi mevcuttu ve diş yapısı düzensizdi. Klaviküler hipoplaziyi destekleyen şekilde omuzları orta hatta oppozisyona getirilebiliyordu. Göğüs kafesi çan şeklin-deydi. Parmakların özellikle distal bölgeleri ve turnaklar hipoplazikti. Cilt ince ve benekli hiperpigmentasyon mevcuttu. Ciltaltı yağ doku tüm vücutta



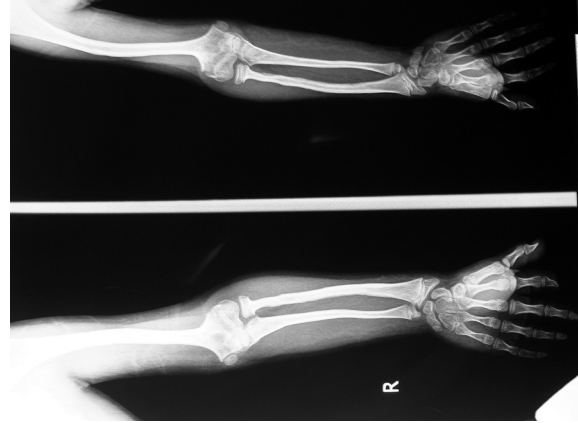
Resim 5. Vakanın ön fontanel bölgesindeki açıklığı gösteren lateral kranial grafisi.

azalmıştı, ancak submandibuler bölgede yağ depo-lanması mevcuttu. Kardiyolojik sistem ve solunum sistemi muayenesinde özellik saptanmadı. Batın rahattı ve organomegalisi yoktu. Ergenliği başlamıştı (Aksiler kıllanma 1, pubik kıllanma 3, testisler 6-8 cc/6-8 cc, penis boyu 6 cm) ve Tanner evresi 2 ile uyumluydu. Nörolojik sistem muayenesinde kafa çiftleri intakttı ve ek nörolojik bulgusu yoktu. Mental durumu normal olarak değerlendirildi.

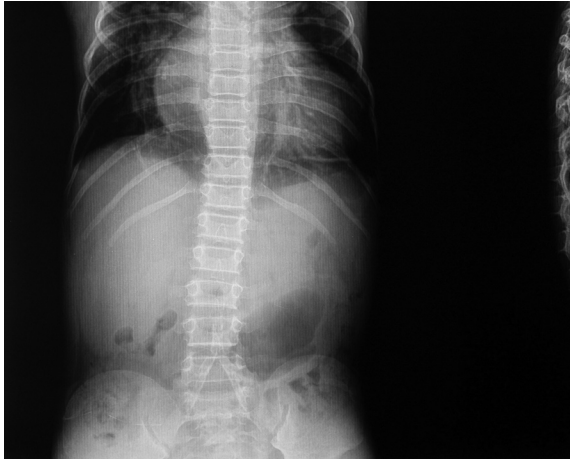
Laboratuvar bakışında tam kan sayımı, biyokimya, IGFBP-3, IGF-1 ve tiroid hormonları normal bulundu. Ekokardiyografisinde mitral kapak prolapsusu, hafif mitral stenoz, +2 mitral yetmezlik, sol ventrikül hipertrofisi saptandı. Spiral toraks bilgisayarlı tomog-rafi; trunkus pulmonaliste genişleme, koroner arterlerde yer yer kalsifikasyonlar, özellikle sol kalp-te olmak üzere kalp boşluklarında genişleme, inter-ventriküler septum ve sol ventrikül duvarında kalın-laşma, her iki akciğer alt lob havalanmasında artma ve mozaik perfüzyon görünümü ile her iki akciğer alt lob bazallerinde plevraya uzanan fibroatelektatik alanlar gözlendi. İskelet sistemi direkt grafilerinde genel osteoporoz, ön fontanelde ossifikasyon yoklu-ğu, uzun kemiklerin shaftında düzensizlik ve kavislen-me, klavikuler hipoplazi, distal falankslarda osteoli-zis ve iliak bifurkasyon bölgesinde kalsifikasyon belirlendi (Resim 5-8). Kemik mineral yoğunluğu



Resim 6. Vakamın antero-posterior ve lateral vertebra grafisi. Klaviküler hipoplazi (distalde belirgin), genel osteoporoz ve yumuşak doku kalsifikasyonu ile iliak bifurkasyon ve aorta abdominalisin gözlenmesi dikkat çekicidir.



Resim 7. Vakamın üst ekstremitate grafisi. Akroosteolizis, uzun kemiklerde düzensizlik gözlenmektedir.



Resim 8. Sendroma özgün yumuşak doku kalsifikasyonu iliak bifurkasyon bölgesinde izlenmektedir.

-3.3 ve kemik yaşı 13.5 yaş ile uyumlu idi.

TARTIŞMA

MAD otozomal resesif laminopatilerden olup, ender görülen hastalıklardandır. İlk defa Young ve Sensenbrenner⁽²⁾ tarafından tanımlanmıştır. Novelli ve ark.⁽³⁾ 5 İtalyan ailede dokuz bireyde aynı mutasyonu (R527H) tanımladığı için atasal (founder) etki sonucu oluştuğu çıkarsaması yapılmıştır. Ancak, daha sonra farklı toplumlardan değişik mutasyonlar ve farklı polimorfizmler bildirilmiştir^(4,5). Garg ve ark.⁽⁴⁾ Türkiye'den sunduğu iki vakadan birinde, ebeveynler arasında kuzen evliliği yokken diğerinde vardı ve her iki vakada farklı yerleşim biriminden gelmesine rağmen aynı mutasyonu taşıyordu. Vakalardan birinde meme gelişimi olmaması fenoti-

pik farklılığı ortaya koyması açısından ilginçti. Literatürde elli beş vaka mevcut olup, bunlardan yirmi yedisinde LMNA geninde, dördünde ZMPSTE24 geninde mutasyon saptanmıştır. MAD'ın özellikle HGPS başta olmak üzere farklı hastalıklar adı altında tanı aldığı olmuştur⁽⁶⁾. HGPS sendromu ile MAD kıyaslandığında HGPS'de büyüme daha geridir. MAD'da ortalama boy 130-145 cm arasında iken, HGPS'de ender olarak 115 cm'i geçer. MAD'da ileri yaşlarda dahi saç mevcutken HGPS'de alopesi erken yaşta daha belirgindir. MAD'da lipodistrofi daha yavaş ilerler erişkin dönemde yanaklar, submandibular bölge ve pubik bölgede yağ depolanmaları olur; kranial kemikler, mandibula, klavikula, kosta ve distal falankların osteolizisi daha belirgindir; erişkin yaşa kadar sağ kalım daha sık gözlenir. Vakamızda gözlenen belirgin akroosteolizis, çene bölgesinde yağ depolanması, saçların seyrekliği ve fasiyal dismorfizmi MAD ile uyumlu bulundu. Vakamızın boyunun 112 cm (-6.84 SDS) olması ise HGPS ile uyum göstermektedir.

Hastalaktan sorumlu protein olan laminler, nükleer proteinlerden olup, nükleer laminayı oluşturmak üzere iç çekirdek membranının altında filamentöz bir ağ oluşturmak üzere dimerize olur. Nükleer laminanın membranın bütünlüğünü korumada ve gen ekspresyonunda önemli rolü vardır. Tip A ve tip B olmak üzere 2 tip lamin vardır; LMNA geni tip A laminleri LMNB1 ve LMNB2 genleri ise sırasıyla tip B1 ve tip B2 laminleri meydana getirir. Lamin A ve C, LMNA geninin alternatif kırılmaları ile oluşur. Tip B laminler tüm hücrelerde eksprese olurken, lamin A ve C

sadece farklılaşmış hücrelerde eksprese olur. ZMPSTE24 geninin ürünü çinko metalloproteinaz ise lamin A ve C'nin postranskripsiyonel modifikasyonunda rol alarak prelamin A'nın vakan lamin A'ya dönüşmesini sağlar. ZMPSTE24 genindeki mutasyonların MADB ve restriktif dermopatiye neden olduğu bildirilmiştir (7,8-10). Vakamız ile ZMPSTE24 geninde mutasyon saptanan üç vakayı kıyasladığımızda, tanımlanan ilk vaka Belçika kökenli dişi ve anne-babası arasında kuzen evliliği yoktu. İki yaşında iskelet anomalileri, eklem kontraktürleri ve cilt atrofisi bulguları başlamıştı. Seyrek ve kırılğan saçlar, yaygın ciltaltı yağ doku kaybına sekonder kaşektik görünüm, cilt kalsifikasyonları, gövdede benekli pigmentasyon klinik bulguları idi. İzleminde 25 yaşında progresif glomerulopati ve malign hipertansiyon saptanan vaka 27.5 yaşında akciğer ödemi ve malign hipertansiyon nedeniyle kaybedilmişti. Moleküler çalışmada bir allelde c.1018T>C (p.W340R) yanlış anlamlı mutasyonu, diğer allelde c.1085_1086insT (p.F379X) anlamsız mutasyonu saptanmıştı (8). Mutasyon saptanan ikinci vakanın kökeni belirtilmemişti. İskelet ve eklem bulguları (geniş ön fontanel, akroosteolizis, kısa falanks, eklemlerde hareket kısıtlılığı), cilt bulguları (hiperpigmentasyon, lipoatrofi, benekli pigmentasyon), on haftalıkken belirginleşen vaka iki yaş dokuz aylıkken solunum yetmezliğinden eksitus olmuştu. Yürüyeme dışında nöromotor gelişimi yaşı ile uyumlu olarak tarif edilmekteydi. Moleküler çalışmada bir allelde c.1085_1086insT (p.F379X) anlamsız mutasyonu, diğer allelde c.794A>G (p.N265S) yanlış anlamlı mutasyonu saptanmıştı (9). Mutasyon saptanan üçüncü vaka ise Avustralya kökenli erkekti. Anne-babası arasında kuzen evliliği olmayan erkek vaka, ilk kez 18 aylıkken değerlendirilmiş ve ekzoftalmi, mikrog-nati, klavikula hipoplazisi, dar göğüs, atrofik cilt ve dizlerde fleksiyon deformitesi bulguları saptanmıştı. Ağır kifoskolyoz nedeniyle ameliyat olmuştu. On dokuz buçuk yaşında hipertansiyon etiolojisini açıklamak amacıyla yapılan böbrek biyopsisinde fokal segmental glomeruloskleroz, tubuler atrofi, interstisyel fibrozis saptanmıştı. Yirmi altı yaşında böbrek yetmezliği gelişen vaka 29 yaşında böbrek nakli olmuştu. Sonraki beş yılında ağır kalsifik periferik damar hastalığına sekonder kronik iskemik bacak ülserleri meydana gelmişti. Bu nedenle 31 yaşında subtotal paratiroidektomi ameliyatı yapılmıştı. Böbrek nakline rağmen, hipertansiyonu kontrol altına

alınamayan vaka 31 yaşında koroner anjiyoplasti ameliyatı olmuş ve 37 yaşında kronik osteomyelite sekonder septik şok nedeni ile eksitus olmuştu. Moleküler çalışmada bir allelde c.794A>G (p.N265S) yanlış anlamlı mutasyonu, diğer allelde c.1085_1086insT (p.F379X) anlamsız mutasyonu saptanmıştı (10).

ZMPSTE24 geninde mutasyon saptanan her üç vaka-daki ortak fenotipik özelliklere ek olarak benzer böbrek tutulumu olması ve bu böbrek bulgularının LMNA geninde mutasyon saptanan vakalarda gözlenmemesi, vakamızda MAD tip B olasılığını güçlendirmektedir.

Bu vaka sunumunda ağır büyüme geriliği, dismorfik yüz bulguları (ekzoftalmi, gaga burun yapısı, jinjival hiperplazi, retromikrog-nati), iskelet bulguları (mandibula ve klavikulanın hipoplazisi, terminal falanksların akroosteolizisi, ön fontanel açıklığı) ve cilt bulguları (benekli pigmentasyon, cilt atrofisi ve ciltaltı yağ dokusunun kaybı) ile karakterize ender görülen laminopatilerden olan Mandibuloakral Displazi vakasının klinik ve laboratuvar bulguları tarif edilmektedir. Klinik bulguların 2.5 yaşında başlaması, böbrek tutulumunun olması ve ciltaltı yağ doku kaybının yaygın olması nedeniyle MAD tip B ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Vakanın kesin klinik tanısı hastalık yönetiminde olası komplikasyonlar, tedavi ve prognoz açısından önemlidir. Bu nedenle vaka hipertansiyon/böbrek nakli açısından nefroloji bilim dalından ve hipertansiyon/kalp yetmezliği açısından kardiyoloji bilim dalından izleme alınmıştır.

Not: Vakanın moleküler çalışmaları Levy Laboratuvarı, Marsilya-Fransa'da yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Simha V, Garg A.** Body fat distribution and metabolic derangements in patients with familial partial lipodystrophy associated with mandibuloacral dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:776-85.
2. **Young LW, Radebaugh JF, Rubin P, Sensenbrenner JA, Fiorelli G, McKusick VA.** New syndrome manifested by mandibular hypoplasia, acroosteolysis, stiff joints and cutaneous atrophy (mandibuloacral dysplasia) in two unrelated boys. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971; 7:291-7.
3. **Novelli G, Muchir A, Sanguolo F, et al.** Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am J Hum Genet* 2002; 71:426-31.
4. **Garg A, Cogulu O, Ozkinay F, Onay H, Agarwal AK.** A

- novel homozygous Ala529Val LMNA mutation in Turkish patients with mandibuloacral dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5259-64.
5. **Simha V, Agarwal AK, Oral EA, Fryns JP, Garg A.** Genetic and phenotypic heterogeneity in patients with mandibuloacral dysplasia-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:2821-4.
 6. **Prakash H, Sidhu SS, Raghavan R, Deshmukh RN.** Hutchinson-Gilford Progeria: familial occurrence. *Am J Med Genet* 1990; 36:431-3.
 7. **Navarro CL, Cadiñanos J, De Sandre-Giovannoli A, et al.** Loss of ZMPSTE24 (FACE-1) causes autosomal recessive restrictive dermopathy and accumulation of Lamin A precursors. *Hum Mol Genet* 2005; 14:1503-13.
 8. **Agarwal AK, Fryns JP, Auchus RJ, Garg A.** Zinc metalloproteinase, ZMPSTE24, is mutated in mandibuloacral dysplasia. *Hum Mol Genet* 2003; 12:1995-2001.
 9. **Shackleton S, Smallwood DT, Clayton P, et al.** Compound heterozygous ZMPSTE24 mutations reduce prelamin A processing and result in a severe progeroid phenotype. *J Med Genet* 2005; 42:e36.
 10. **Agarwal AK, Zhou XJ, Hall RK, et al.** Focal segmental glomerulosclerosis in patients with mandibuloacral dysplasia owing to ZMPSTE24 deficiency. *J Investig Med.* 2006; 54:208-13.