

SPONDILO EPİFİZER DİSPLAZİ KONJENİTA: NADİR BİR İSKELET DİSPLAZİSİ

Özgür PİRGON¹, Mehmet Emre ATABEK¹, Ahmet SERT²

¹ Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi, KONYA

² Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

Yazışma Adresi:
Ahmet SERT
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi
Akyokuş 42080 Meram, KONYA
Tel: 0 332 223 63 50
Faks: 0 332 223 61 81
E-posta:
ahmetsert2@hotmail.com

ÖZET

Otozomal dominant kalıtılan bir kondrodizplazi olan spondilo epifizer displazi konjenita, tip 2 prokollajen alfa1 zinciri, proalfa1 (II)'yi kodlayan COL2A1 genindeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Doğumdan itibaren boy kısalığı bulunan olgularda, daha belirgin olarak omurga ve uzun kemiklerin epifizleri tutulur. Spondilo epifizer displazi konjenita nadir rastlanan bir iskelet displazisi olduğundan, vertebra manyetik rezonans görüntülemeye skolyoz ve arkus füzyon defekti saptanan ve spondilo epifizer displazi konjenita tanısı olan 12 yaşındaki erkek olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Spondilo epifizer displazi konjenita, skolyoz, arkus füzyon defekti

SPONDYLOEPİPHYSEAL DYSPLASIA CONGENITA: A RARE SKELETAL DYSPLASIA

SUMMARY

Spondyloepiphyseal dysplasia congenita, is an autosomal dominantly inherited chondrodysplasia, which occur due to a mutation in the COL2A1 gene encoding the type 2 procollagen alpha1 chain, proalpha1 (II). This disorder demonstrates short stature since birth and displays markedly involvement of the spine and the epiphyses of long bones. We presented a 12 year-old boy who was diagnosed as spondyloepiphyseal dysplasia congenita due to typical findings of scoliosis and arcus fusion defects on vertebral magnetic resonance imaging because of the rarity of this skeletal dysplasia.

Key words: Spondyloepiphyseal dysplasia congenita, scoliosis, arcus fusion defect

GİRİŞ

Spondilo epifizer displazi konjenita, tip 2 pro-kollajen alfa 1 zinciri, proalfa 1 (II)' yi kodlayan COL2A1' deki mutasyona bağlı ortaya çıkan, otozomal dominant kalıtılan bir kondrodizplazidir (1). Sıklığı takriben 100 000 canlı doğumda birdir (2). Doğumdan itibaren boy kısalığı belirgin hale gelir. Daha çok omurga ve uzun kemiklerin epifizleri tutulur (3). Morquio hastalığı, Dyggve-Melchior-Clausen displazi, Kniest-Stickler displazi, diastrofik cücelik, metatropik cücelik, psödoakondroplazi, hipokontroplazi ve akondroplazi ayırıcı tanıda düşünülmelidir (4, 5). Nadir bir iskelet displazisi olan, doğumdan sonra letal seyreden skolyoz ve arkus füzyon defektleri eşlik eden bir spondilo epifizer displazi konjenita vakasını sunuyoruz.

OLGUSUNUMU

12 yaşındaki erkek hasta boy kısalığı nedeniyle çocuk endokrin polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde anne ve baba akraba değildi, 3 tane sağlıklı kardeşi vardı ve 2 kar-



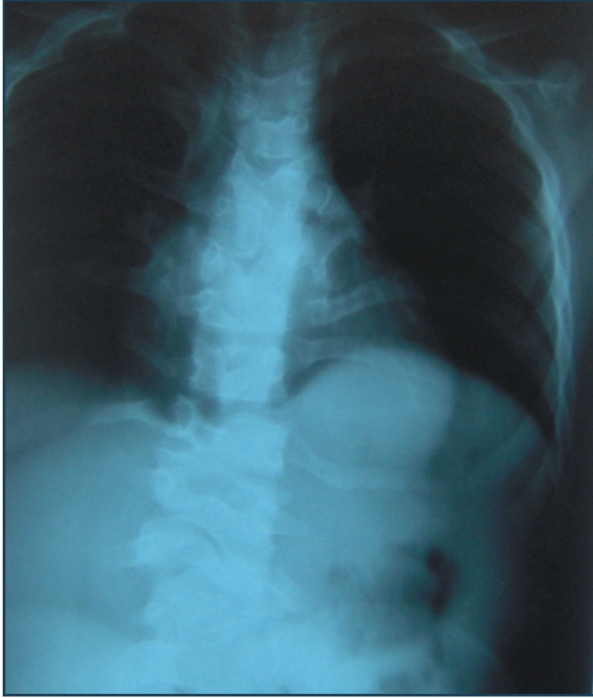
Resim 2: Belirgin lomber lordoz artışı dikkati çekiyor.



Resim 1: Kolların gövdeye göre belirgin olarak uzun olduğu görülmektedir

deşi de bilinmeyen nedenle 12 günlük ve 6 aylıkken ölmüştü. Fizik muayenede kan basıncı 110/80 mmHg, ağırlık 28.1 (10 p), boy 124.4 cm (<3 p, - 3.3 SDS), baş çevresi 54 cm (50-98 p), kulaç 141 cm, oturma yüksekliği 59.8 cm (48 p, normali 52 p), üst/alt oranı 0.74, ailevi hedef boyu 169.5 cm, öngörülen boyu 144.9 cm idi. Ayrıca dismorfik yüz görünümü, belirgin lomber lordozu ve artrozu vardı. Kolları gövdesine göre belirgin olarak uzundu (Resim 1, 2). Genital muayenede penis 6 cm, her iki testis 3 ml büyüklüğünde olup inguinal kanal distalinde bulunuyordu. Laboratuvar incelemelerinde hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, elektrolitleri normaldi. Tiroid hormonları, kortizol, prolaktin ve ACTH düzeyleri, mukopolisakkaridoz ayırıcı teşhisi için bakılan idrar mukopolisakkaridleri normaldi. Kemik yaşı 9.5 yaşla uyumluydu. Human koryonik gonadotropin stimülasyon testine yanıt alındı ve inmemiş testis için haftada 2 doz 1000 U 5 hafta human koryonik gonadotropin tedavisi verildi. Torakolomber direkt grafide lordoz artışı ve arkus füzyon defektleri izlendi (Resim 3).

Servikotorakolomber vertebralara yönelik man-



Resim 3: Torakolomber direkt grafide vertebralarda füzyon defektleri izlenmektedir



Resim 4: Torakolomber manyetik rezonans görüntülemesinde vertebralarda skolyoz ve füzyon defektleri izlenmektedir

yetik rezonans incelemesinde torakolomber vertebralarda skolyoz ve füzyon defektleri saptandı (Resim 4). Füzyon defektleri nedeniyle ortopedi tarafından ameliyat edilmesi planlandı. Göz konsültasyonunda sol gözde ambliyopi saptandı. Hastamızda beyin sapı işitsel uyarılma potansiyeli normaldi. Hastada mevcut bulgulara dayanarak spondilo epifizer displazi konjenita teşhisi konuldu.

TARTIŞMA

İskelet displazileri yaşamın erken dönemlerinden başlayarak yavaş lineer büyüme ile karakterizedir. Vücut oranları bozuktur, belirleyici fizik ve radyolojik özellikleri vardır. Bulguların kemik yaşı kronolojik yaşına yakındır, displazik değişiklikler nedeni ile kemik yaşını doğru değerlendirmek güç olabilir. Puberte normal zamanında başlar. Epifizyal patolojilerin sınıflandırılması tablo 1' de gösterilmiştir (6). Spondilo epifizer displazi ilk kez Spranger ve Wiedemann tarafından 1966' da özellikle vertebra ve jukstatrunkal epifizleri etkileyen bir bozukluk için ileri sürülmüştür (7).

Spondilo epifizer displazi herediter kemik displazi grubu içindedir. Konjenital ve tarda formu vardır. Doğumda tanınır, otozomal dominant geçiş gösterir. Tarda tipi sadece erkeklerde ve geç çocukluk döneminde ortaya çıkar (8).

Spondilo epifizer displazi konjenitanda doğumda tutulum gösteren infantlarda kısa ekstremiteler, düz yüz, yarık damak, işitme kaybı, myopi ve retina dekolmanı vardır. Boyun ve vertebra kısadır; sıklıkla kifoz ve lordoz ekzajere eder. Skolyoz ve pektus karinatum sıklıkla bulunur. Kötü gelişmiş kas tonusu, genu valgum veya varum ve kalça kontraktürlerine neden olur. El ve ayaklar normaldir (8).

Radyolojik olarak en belirgin bulgular vertebra ve pelvistedir. Ossifikasyon gecikmiştir ve yenidoğanda pubik kemik, distal femur, proksimal tibia, kalkaneus ve talusta ossifikasyon olmayabilir. Femur başı ossifikasyonu çocukluk boyunca oldukça geri kalmıştır. Belirgin koksaya vara sıklığı, erken osteoartrit komplikasyonudur. Asetabular çatı horizontaldir. Vertebrada anterior vertebra bulbozdur, armut şeklindedir. Yaş iler-

Tablo 1: Epifizal patolojilerin sınıflandırılması

Epifizal displazi
Epifizal hipoplaziler
Spondiloepifizal displazi
a. tarda
b. tarda ve beraberinde progressif artropati
Multipl epifizal displazi
a. Multipl epifizal displazi tarda (Fairbank hastalığı)
b. Kondrodistrofi kalsifikans konjenita
Kondrodistrofi kalsifikans konjenita,
Rhizomelik form
Conradi-Hunerman sendromu
Kniest displazi
Epifizal hiperplazi
Displazi epifizalis hemimelica (Trevor hastalığı)

ledikçe bu düzleşir, platispondili olur ve erişkin dönemde devam eder. Skolyoz ve hipoplazi gelişir. Odontoid hipoplazi sıktır. Proksimal uzun kemikler sıklıkla kısadır (rizomeli). Artiküler yüzeyler irregülerdir. Karpal ve tarsal kemiklerin gelişimi geri kalabilir (9).

Spondilo epifizer displazi tarda genellikle 3-5 yaşları arasında ve erkeklerde ortaya çıkar. Hafif boy kaybı vardır. Bel ağrısı sık şikayetlerdendir ve erken osteoartrit puberteden hemen sonra başlar. Kısa boy platispondile bağlıdır. Karakteristik vertebral konfigürasyonu vardır. Burada uç plakların 2/3 posteriorunda hiperostotik kemik bulunur. Hörgüç şekilli vertebra söz konusudur. Halka epifizler ossifiye olmaz ve disk arası incedir. Kalçada erken ve belirgin osteoartrit belirgin radyolojik özelliktir. Eklem arası kaybı, kist oluşumu femur başı ve boynunda deformite yapar. Pelvis küçüktür, geniş toraks ve sternal belirgin olabilir. Omuzda dejeneratif değişiklikler olur. Daha az sıklıkla da bu durum diz ve ayak bileğinde olabilir. Spondilo epifizer displazi konjenita ve tarda formlarının özellikleri tablo 2' de gösterilmiştir (8, 10).

Spondilo epifizer displazi konjenita, Stickler sendromu, akondrojenesis tip 2, hipokondrojenesis, Kniest displazi ve Strudwicktype spondilo epimetafizer displaziyi kapsayan tip 2 kollajen COL

2A1 genindeki mutasyona bağlı gelişen bir grup bozukluğa aittir (11). Şu ana kadar yüzün üzerinde COL2A1 mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar iki alel COL2A1' den birinde olabilir, defektler molekülün üçlü helikal bölümünde bulunur. Gendeki defekt, oluşan mutant kollajen molekülünün kartilajın ekstrasellüler matriksinde yığılmasına veya normal kartilaj matriksinin azalmasına yol açar. En sık görülen COL2A1 mutasyonu her üçlü helikte de üçüncü pozisyonda yer alan glisinin değişmesidir. Bu durumda heliks normal fonksiyonunu yapamaz. Tip 2 kollajen kırırdağın en önemli yapısal proteindir. Bu kollajenin miktarında azalma veya yapısının bozulması, encondral kemikleşmeyi bozar (6, 12). Spondilo epimetefizer displazi Strudwick tipi ilk 1982' de spondilo epifizer displazi konjenitanın spesifik varyant tipi olarak tanımlanmıştır. Her iki durumda gen kromozom12q13 ile bağlantılıdır (13).

Spondilo epifizer displazi konjenitaya otododuyuma bağlı atlantoaksiyel subluksasyon sıklıkla eşlik ettiği için ani ölüme yol açabilir, prognoz erken teşhis konulmasına bağlıdır (14). Ancak hastamızda atlantoaksiyel subluksasyon tespit etmedik. Omurga MR incelemesinde skolyoz ve füzyon defekti saptandı.

Ayrıca bazı spondilo epifizer displazi konjenita vakalarında vitreoretinal dejenerasyon, retina ayrılması, ilerleyici olmayan myopi gibi görme ile ilgili bulgular bildirilmiştir (15, 16). Hastamızda da ambliopi tespit edildi. Spondilo epifizer displazili vakaların % 25-30' unda işitme kaybı bildirilmiştir. Bildirilen işitme kaybı tipi nadiren iletim tipi olsa da çoğunlukla sensöriyöraldır (17). Bununla birlikte, hastamızda

Tablo 2: Spondilo Epifizer Displazi Major Klinik Özellikleri

Antite	Geçiş	Major Klinik Özellik	Ömür	Komplikasyonlar
Konjenita form	Otozomal dominant	Kısa ekstremite, düz yüz, Hipertelorizm, skolyoz, Torasik lordoz, Torasik kifoz, Pektus karinatum, cücelik	Normal	Skolyoz, lomber lordozda artma, torasik kifozda artma
Tarda form	X-linked resesif	Hafif boy kaybı, bel ağrısı	Normal	

beyin sapı işitsel uyarılma potansiyeli normaldi.

Sonuç olarak, boy kısalığı nedeniyle başvuran hastalarda nadir de olsa iskelet displazileri düşünülmesi ve erken teşhis prognozu belirleyeceği için, eşlik eden sistemik bozuklukların araştırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jung SC, Mathew S, Li QW, Lee YJ, Lee KS, Song HR. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita with absent femoral head. *J Pediatr Orthop B* 2004;13:63-69.
2. Hagenas L. Auxological standards in bone dysplasias. *Horm Res* 1996;45:24-34.
3. Lai SW, Tsai FJ, Tan CK, Lin CC, Peng CT, Tsai CH. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 1999;40:189-191.
4. Guizar Vazquez J, Arredondo Vega F, Manzano C, Armendares S. Congenital spondyloepiphyseal dysplasia. Apropos of a case. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1978;35:1061-1067.
5. Gembun Y, Nakayama Y, Shirai Y, Miyamoto M, Sawaizumi T, Kitamura S. A case report of spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *J Nippon Med Sch* 2001;68:186-189.
6. Günöz H. Büyüme Bozuklukları. In: Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editors. *Pediatric endokrinoloji* 1. baskı. Kayseri: Kalkan Matbaacılık 2003:96-97.
7. Spranger JW, Wiedemann HR. Dysplasia spondyloepiphysaria congenita. *Helv Paediat Acta* 1966;21: 598-611.
8. Neyzi O. İskelet displazileri. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediatric*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1455-1473.
9. Sellick GS, Hoornaert KP, Mortier GR, King C, Dolling CL, Newbury-Ecob RA, Gargon M, Hall CM, Houlston RS, Smithson SF. A form of autosomal dominant spondyloepiphyseal dysplasia is caused by a glycine to alanine substitution in the COL2A1 gene. *Clin Dismorphol* 2006;15:197-202.
10. Kurtulmuş Ş, Bayram KB, Koçyiğit H, Avcı SK, Turan YD, Gürkan A. Spondiloeifizyal Displazi Tarda ve Osteoporoz: Bir Olgu Sunumu. *Osteoporoz Dünyasından* 2006; 12: 18-21.
11. James PA, Shaw J, du Sart D, Craig E, Bateman JF, Savarirayan R. Molecular diagnosis in a pregnancy at risk for both spondyloepiphyseal dysplasia congenita and achondroplasia. *Prenat Diagn* 2003;23: 861-863.
12. Xia X, Cui Y, Huang Y, Pan L, Wu Y, Zhang P, Jin B. A first familial G504S mutation of COL2A1 gene results in distinctive spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Clin Chim Acta* 2007; 382: 148-150.
13. Anderson CE, Sillence DO, Lachman RS, Toomy K, Bull M, Dorst J, Rimoin DL. Spodylometepiphyseal dysplasia, Strudwick type. *Am J Med Genet* 1982;13:243-256.
14. Tiller GE, Polumbo PA, Weis MA, Bogaert R, Lachman RS, Cohn DH, Rimoin DL, Eyre DR. Dominant mutations in the type II collagen gene, COL2A1, produce spondyloepimetaphyseal dysplasia, Strudwick type. *Nat Genet* 1995;11:87-89.
15. Roaf R, Longmore JB, Forrester RM. A childhood syndrome of bone dysplasia, retinal detachment and deafness. *Dev Med Child Neurol* 1967;9: 464-473.
16. Hamidi-Toosi S, Maumenee IH. Vitreoretinal degeneration in spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:1104-1107.
17. Dahiya R, Cleveland S, Megerian CA. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita associated with conductive hearing loss. *Ear Nose Throat J* 2000;79:178-182.