

ÖN FONTANEL KAPANMASINDA GECİKME İLE BAŞVURAN BİR OLGU NEDENİYLE PİKNODİZOSTOZİS

PYCNODYSTOSIS DUE TO A CASE PRESENTED WITH DELAYED ANTERIOR FONTANELLE CLOSURE

İsmail BALABAN, Semra ÇETİNKAYA, Cengiz KARA

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Endokrin Kliniği
ANKARA

Yazışma Adresi:
Dr. İsmail BALABAN
Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Endokrin
Kliniği, Altındağ, ANKARA
E-posta:
dr.ismailbalaban@gmail.com

ÖZET

Piknodizostozis; osteoskleroz, boy kısalığı ve kemik kırılabilirliğinde artış ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan nadir bir iskelet bozukluğudur. Mineralize kemikten organik matriksin yıkılmasında gerekli olan ve osteoklastlarda yüksek oranda eksprese olan katepsin K geninde (CTSK) mutasyonlardan kaynaklanır. Bir sistin proteaz olan katepsin K, düşük pH' da kemik matriks proteinleri, tip I ve tip II kollojeni, osteopontin ve osteonektini parçalar. Hastalar kafatasında genişleme, yüz hatlarının küçüklüğü, çıkıntılı burun ve mikrognatiye bağlı olarak tipik bir yüz görünümüne sahiptir. Radyolojik olarak belirgin kemik sklerozu, fragilite artışı özellikleriyle osteopetrozise benzer ancak ondan geniş mandibular açı, korunmuş medüller kanal ve aneminin daha nadir görülmesi ayrılır. Burada ön fontanel kapanmasında gecikme ve boy kısalığı nedeniyle başvuran, ailesinde de benzer olgular bulunan ve basit bir radyolojik tetkik ile piknodizostozis tanısı konulan, ailesel bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Piknodizostozis, ön fontanel kapanmasında gecikme.

ABSTRACT

Pycnodysostosis is an uncommon genetic disorder characterized by osteosclerosis of skeleton, short stature and bone fragility. The disease results from mutations in cathepsin K gene (CTSK) which is highly expressed in osteoclasts and crucial for the degradation of organic matrix from mineralized bone. Cathepsin K, a cysteine protease, degrades bone matrix proteins, type I and type II collagen, osteopontin and osteonectin at low pH. Patients have a typical appearance secondary to prominence of the calvarium, smallness of facial features, prominent nose and micrognathia. It resembles osteopetrosis with obvious bone sclerosis radiologically, and increased bone fragility; however the preservation of the medullary canal of long bones, increased mandibular angle and more rarely seen anemia distinguish it from osteopetrosis. We present a case, who, admitted with short stature, delayed closure of anterior fontanelle with similar cases in her family. She was diagnosed as by a pycnodysostosis simple radiological investigation.

Key Words: Pycnodysostosis, delayed closure of anterior fontanelle.

GİRİŞ

Piknodizostozis; osteoskleroz, boy kısalığı ve kemik kırılabilirliği ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan nadir bir iskelet bozukluğudur (1). Dünyada şimdiye kadar bildirilen vaka sayısı 200'den azdır (2). Bu hastalıkta osteoklastlarda yüksek oranda bulunan ve organik matriksin mineralize kemikten yıkılmasında gerekli bir proteaz olan katepsin K'nın geninde (CTSK) mutasyon mevcuttur (1). Piknodizostoziste proteolitik aktivite yetersizliğine bağlı olarak kemiklerde demineralize matriks alanları oluşur, skleroz gelişir, buna bağlı olarak fontanel kapanmasında gecikme, kemiklerde kırılabilirlik artışı görülür.

Burada fontanel kapanmasında gecikme ve boy kısalığı nedeniyle başvuran, ailesinde de benzer olgular bulunan ve basit bir radyolojik tetkik ile piknodizostozis tanısı konulan, ailesel piknodizostozisli bir olgu sunulmuştur. Ön fontanel kapanmasında gecikme ile gelen olgularda bu tanının da akıldan tutulması açısından olgu sunulmaya değer bulunmuştur.

OLGUSUNUMU



Resim 1a: Başvuru sırasında genel görünüm: Piknodizostozise özgü frontal bossing, yüz hatlarında küçüklük, çıkıntılı burun ve mikrognati görülüyor.

İki yaşında kız hasta, bingıldağının kapanmaması ve boy kısalığı yakınmalarıyla getirildi. Aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı anne ve babanın birinci çocuğu olarak, sorunsuz bir gebeliği takiben doğduğu, doğum sonrası iki aylıkken 400 Ünite/gün D vitamini başlandığı ve 5 ay süreyle düzenli kullandığı, ilk dişinin 1 yaşında çıktığı, gelişim basamaklarının yaşına

uyumlu olarak seyrettiği, dayısında ve teyzesinde de boy kısalığı ve fontanel açıklığı olduğu öğrenildi.

Fizik incelemesinde genel durumu iyi, vücut ağırlığı 10,6 kg (10-25 persentilde), boyu 79 cm (3-10 persentilde), kulaç boyu 77.5 cm, pubis topuk mesafesi 35 cm, üst segment/alt segment oranı 1.25 (yaşına göre oran üst segment lehine bozulmuş), ön fontanel 3x3 cm normal bombelikle, arka fontanel kapalı, frontal bossing, yüz hatlarında küçüklük, çıkıntılı burun ve mikrognati saptandı (Resim 1a, 1b). Anne boyu: 154.6 cm, baba boyu: 174 cm olarak ölçüldü. Laboratuvar incelemelerinde; kalsiyum 9.45 mg/dl, fosfor 4.25 mg/dl, alkalen fosfat 148 Ü/l, parathormon düzeyi 13 pg/ml (15-88 pg/ml), 25 hidroksi vitamin D düzeyi 98.8 ng/ml (7.5-75 ng/ml) olarak saptandı. Kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre 1 yaş 10 ay ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kemik graflerinde; ön fontanel açık ve geniş, kalvarium sklerotik, mandibula hipoplazik, mandibular açı belirgin artmış, vertebralalar, kotlar, iliak kemikler ve uzun kemiklerde skleroz, femur metafizlerinde genişleme, femur distal, tibia proksimal ve distal metafizlerinde daha sklerotik bantlar mevcuttu (Resim 2a, 2b, 2c, 2d). Eşlik edebilecek diğer anomalilere yönelik olarak yapılan tetkiklerinde abdominal ultrasonografi, ekokardiyografi, 'Brainstem Auditory Evoked Response' (BAER) testi normal bulundu. Kemik mineral dansitometrisinde L1-L4 Z skoru +4.47 (% 145), total kemik mineral yoğunluğu 0.650 gms/cm² olarak ölçüldü. Bakılan somatomedin C (IGF-1) 68.98 ng/ml (-1 -2 SD arasında), IGFBP-3 :3108.96 ng/ml (+1 +2 SD arasında) bulundu. Olgunun 8 aylık takibinde 5.5 cm boy uzaması saptandı.

Öyküden boy kısalığı ve fontanel açıklığı olduğu öğrenilen dayının şu anda 18 yaşında, 142 cm boyunda olduğu, teyzenin ise 17 yaşında, 125 cm boyunda olduğu, fontanellerinin 7-8 yaşlarında kapandığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Piknodizostozis (OMIM 265800) Yunanca 'pynos':yoğun, 'dys':defektif, 'osteon':kemik kelimelerinden türemiştir (2). 1962'de Maroteaux ve Lamy tarafından tanımlanan, kısa boy, artmış kemik dansitesi, kranial sütürlerin kapanmasında gecikme, mandibulanın hipoplazisi ve mandibüler açının artması, dis-



Resim 1b: Başvurudan sekiz ay sonraki görünüm: Üst/alt segment oranının üst segment lehine bozulmuş olduğu görülüyor.

plastik klavikular, akroosteolizis (el ve ayağın terminal falankslarının erimesi), diş anomalileri ve artmış kemik kırılabilirliği ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif bir iskelet displazisidir (3). Normal zeka, seksüel gelişim ve yaşam süresine sahip olan hastalar kalvarial bossing, yüz hatlarının küçüklüğü, çukurluklu burun ve mikrognatiye bağlı olarak tipik bir yüz görünümüne sahiptir (3,4). Hastamızda piknodizostozis için tarif edilen yüz görünümü mevcuttu (Resim 1).

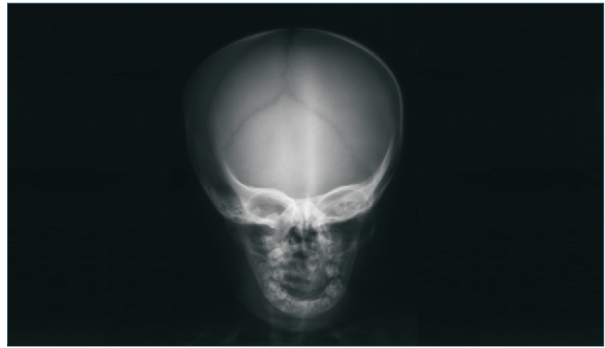
Ön fontanel kapanması genellikle 10-12. aylarda, en geç 18. ayda gerçekleşir. Fontanel kapanmasında gecikme durumlarında hipotiroidi, malnutrisyon, Down sendromu, rikets ve kemik displazileri öncelikli düşünülmelidir (5). Olgumuzda fenotipik özellikleri nedeni ile Down sendromu düşünülmedi. Fizik inceleme ve antropometrik ölçümlerine göre malnutrisyonu yoktu. İki yaşında olmasına rağmen ön fontanelinin kapanmaması nedeni ile bakılan tiroid fonksiyon testleri normal bulundu ve hipotiroidi düşünülmedi. Kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerleri normalden 25 hidroksi vitamin D düzeyi normal sınırın bir miktar üzerinde, parathormon düzeyi bununla uyumlu olarak hafif baskılı idi. Bu bulgular ile rikets düşünülmedi. Ön fontanel kapanmasında gecikme nedeni ile iskelet displazisi açısından bakılan kemik grafileri piknodizostozis lehine yorumlandı.

Kemik kitlesinin artmış olmasına rağmen piknodizostozisli hastalarda yüksek patolojik kırık insidansı ile kemik kırılabilirliği söz konusudur. Olgumuzda ke-

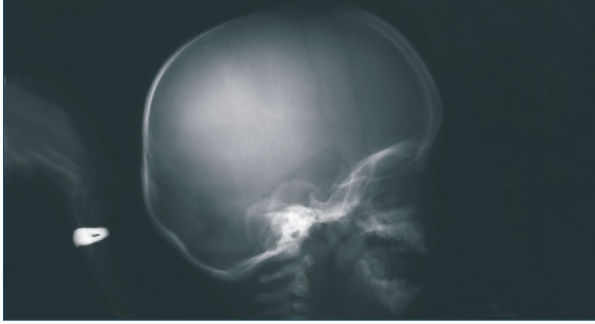
mik kırılabilirliği öyküsü bulunmamakla beraber kemik dansitesi artmış olarak saptandı. Sklerozan kemik metabolizma hastalıklarında sıklıkla işitme etkilendiği için yapılan BAER testi normal olarak değerlendirildi.

Kemik, protein matriks ve hidroksiapatit kalsiyum fosfat kristallerinden oluşur. Protein matriks ise esas olarak tip 1 kollagen (% 90) ve osteopontin, osteokalsin, osteonektin ve kemik siyaloproteini gibi diğer proteinlerden oluşmuştur. Kemik rezorpsiyonu osteoklastlar tarafından gerçekleştirilir. Osteoklastlar hem protein matriksi ve hem de mineralizasyonu bozarlar. Öncelikle asit sekrete ederek kemiği demineralize ederler. Kemik yüzeyine sıkı bağlantılar ile tutunup kapalı bir mikroçevre, rezorpsiyon lakünası (Howship lakünası) oluştururlar. Aktif bir osteoklast kemik yıkımı için gerekli olan asit, katepsinler ve metalloproteazlar gibi proteazların laküna içerisine sekrete edildiği fırçamsı hücre yüzeyine sahiptir. Bu hücre yüzeyinden laküna içerisine aktif olarak hidrojen iyonu salınır ve asidik bir ortam oluşturulur. Kemik rezorpsiyonunun ikinci aşaması organik matriksin parçalanmasıdır. Lizozomal enzimler veziküller içinde fırçamsı membrana taşınır ve laküna içerisine, asidik ortama sekrete edilir. Asıl olarak tip I kollajenden oluşan organik matriks proteolitik olarak yıkılır. Asit pH kemiğin protein içeriğini yıkan proteazların enzimatik fonksiyonları için önemlidir (4).

Katepsin K, sistin proteazların papain ailesine dahil, katepsin S ve L'ye benzerliği olan, en yüksek tip I kollajenolitik, elastinolitik ve jelatinolitik aktiviteye



Resim 2a: Kafa grafisi: Skleroz artışı ve fontanel açıklığı görülüyor.



Resim 2b: Kafa grafisi: Mandibuler açı artışı görülüyor.

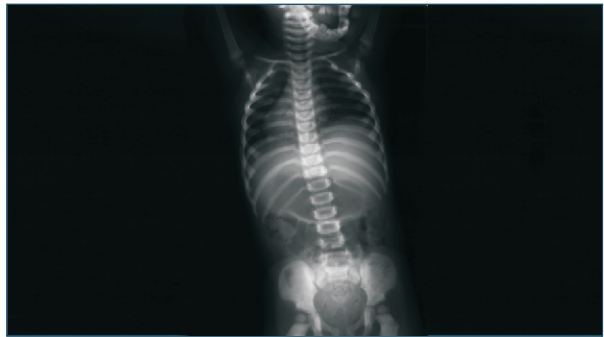
sahip sistin proteazdır. Yüksek oranda osteoklastlarda, daha az oranda da kalp, akciğer, iskelet kası, kolon, overler ve plasentada eksprese olur. Düşük pH' da kemik matriks proteinleri, tip I ve tip II kollajeni, osteopontin ve osteonektini yıkar (2). Bu da katepsin K'nin kemik matriks rezorbsiyonunda major rol oynadığını gösterir. Piknodizostozis, lizozomal bir proteaz olan katepsin K genindeki defektten kaynaklanır. CTSK geninin 1q21'de lokalize olduğu gösterilmiştir (6). Hastalarda non-sense, missense ve stop kodon mutasyonları saptanmıştır. Bugüne kadar piknodizostozis fenotipinin ortaya çıkmasına neden olan 18 farklı mutasyon gösterilmiştir (2). Fenotip çok çeşitli olabilir. Etkilenmiş ailelerde bazı hastalar kemik grafisinde hafif değişiklikler ile klinik fenotip göstermezken bazılarında major etkilenim olabilmektedir. Katepsin K'nin normal miktarının % 50' sinin bulunması normal fenotip olması için yeterlidir (7). Olgumuzun dayı ve teyzesinde de ön fontanelin açık ve boylarının kısa olduğu öğrenildi. Olgu familial bir piknodizostozis vakası olarak değerlendirildi. İzole edilen DNA' sı mutasyon analizi için yurtdışına gönderildi.

Piknodizostozisli bir hastada kalsiyum metabolizması detaylı olarak çalışılmış, bu hastada değişilebilir kalsiyum havuzunun azalmış olduğu görülmüştür. Piknodizostoziste hastalar daha fazla kemik hacmine sahip oldukları için normalden daha çok kalsiyuma ihtiyaç duyarlar. Kuramsal olarak infansi ve puberte gibi büyümenin hızlı olduğu dönemlerde kalsiyum temininin yetersiz kalacağı ve osteomalaziye yol açacağı düşünülebilir (8). Olgumuzda böyle bir patoloji

saptanmadı, ancak bu açıdan takibi planlandı.

Piknodizostozisli bazı hastalarda dolaşımında IGF 1 düzeyleri düşük, büyüme hormonu sekresyonu klonidin ve glukagon uyarısı ile defektif bulunmuştur. Kemik hacminde artışın sella tursica'da basınç artışına, intrasellar basınç artışının da portal dolaşımı bozarak hipopitüitarizme neden olabileceği öne sürülmektedir. Daha önce sella içi basınç artışının hipopitüitarizm patogenezinde esas mekanizma olduğu gösterilmiştir. Artmış intrasellar basınç portal damarlara kompresyona ve hipotalamik hormonların ön hipofize taşınmasında kesintiye yol açar. Kranial MRG yapılan bazı piknodizostozisli hastalarda pitüiter hipoplazi ve serebral demiyelinasyon gösterilmiştir. IGF 1 düzeyleri düşük saptanan piknodizostozisli hastalara büyüme hormonu replasmanı ile IGF1 konsantrasyonları artmış, lineer büyüme hızı ve boy standart deviasyon skorları normale dönmüştür. Bu bilgi hastalarda büyüme hormonu rezistansını dışlamıştır (9). Hastamızın IGF-1 ve IGF BP-3 düzeyleri normal olarak saptandı. Boyu ve büyüme hızı normal sınırlarda olduğundan büyüme hormonu eksikliğine yönelik ek tetkik yapılmadı. Tiroid fonksiyon testleri de normal olan olguda hipopitüitarizm düşünülmeydi. Ancak bu açıdan takibi planlandı.

Burada nadir görülen bir hastalık olması, ön fontanel açıklığı ve boy kısalığı yapması, basit bir kemik grafisi ile tanı konulabilmesi, ailesel özellik göstermesi nedeniyle piknodizostozisli bir olgu sunulmuştur. Piknodizostozis tanısı konulduktan sonra olguların ke-



Resim 2c: Vertebra, kostalar ve iliak kemik grafisi: Kemik dansitesinde artış görülüyor.



Resim 2d: Alt ekstremité grafisi: Uzun kemiklerde skleroz artışı, femur metafizlerinde genişleme, femur distal, tibia proksimal ve distal metafizlerinde sklerotik bantlar görülüyor.

mik kırıkları, büyüme hormonu eksikliği, hipopitü-
itarizm ve osteomalazi açısından takibinin önemli ol-
duğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Fratzi-Nelman N, Valenta A, Roschger P, Nader A, Gelb BD, Fratzi P, Klaushofer K. Decreased bone turnover and deterioration of bone structure in two cases of pycnodysostosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1538-1547.
2. Schilling AF, Mülhausen C, Lehmann W, Santer R, Schinke T, Rueger JM, Amling M. High bone mineral density in pycnodysostotic patients with novel mutation in the propeptide of cathepsin K. *Osteoporos Int* 2007;18:659-669.
3. Polymeropoulos MH, Ortiz De Luna RI, Ide SE, Torres R, Rubenstein J, Francomano CA. The gene for Pycnodysostosis maps to human chromosome 1 cen-q21. *Nat Genet* 1995;10:238-239.
4. Motyckova G, Fisher DE. Pycnodysostosis; role and regulation of Catepsin K in osteoclast function and human disease. *Curr Mol Med* 2002;2:407-421.
5. Davutoğlu M, Karabiber H, Özbek ZA, Dilber C, Garipardıç M. Fontanel kapanmasında gecikme her zaman patolojik midir? *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2006;15:30-33
6. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996; 273:1236-1238.
7. De Vernejoul MC, Benichou O. Human osteopetrosis and other sclerosing disorders: Recent genetic developments. *Calcif Tissue Int* 2001;69:1-6.
8. Cabrejas ML, Fromm GA, Roca JF, Mendez MA, Bur GE, Ferreyra ME, Demarchi C, Schurman L. Pycnodysostosis: some aspects concerning kinetics of calcium metabolism and bone pathology. *Am J Med Sci* 1976;271:215-220.
9. Soliman AT, Ramadan MA, Sherif A, Aziz Bedair ES, Rizk MM. Pycnodysostosis: Clinical, radiologic and endocrine evaluation and linear growth after growth hormone therapy. *Metabolism* 2001;50: 905-911.