

ON YAŞINDA BİR OLGUDA ÖN FONTANEL AÇIKLIĞI: PİKNODİZOSTOZ

Ahmet SERT¹, Mehmet Emre ATABEK², Özgür PIRGON²

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

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

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

ÖZET

Piknodizostoz boy kısalığı, osteoskleroz, sık kırık, distal falanksların akroosteolizi, klavikula displazisi, sütür kapanmasında gecikme ve kafatası deformitesi ile karakterize olan sklerozan bir iskelet displazisidir. Bu yazıda piknodizostoz tanısı alan on yaşındaki erkek olgu nadir görülmesi nedeniyle taktim edilmektedir. Hastanın boy kısalığı, açık fontanel, kısa güdük eller, yüksek damak ve tipik yüz görünümü yanı sıra açık kranyal süturları, geniş açılı mandibula ve yaygın iskelet sklerozunu kapsayan radyolojik özellikleri vardı. Gecikmiş fontanel açıklığının sebepleri arasında nadir de olsa piknodizostoz olabileceğini düşünmekteyiz. Piknodizostoz ayırıcı tanısının yapılması hastalığın prognozu ve tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Piknodizostoz, cücelik, fontanel açıklığı

DELAYED OPEN ANTERIOR FONTANEL IN A 10-YEAR-OLD BOY: PYCNODYSTOSIS

SUMMARY

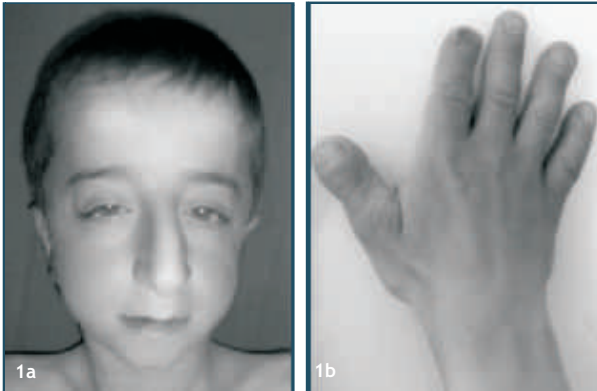
Pycnodysostosis is a sclerosing skeletal dysplasia characterized with short stature, osteosclerosis, frequent fractures, acroosteolysis of the distal phalanges, clavicular dysplasia, and skull deformities with delayed suture closure. In this paper a 10-year-old boy with pycnodysostosis is reported. He had typical facial features, short stature, open fontanel, short stubby hands, high arched palate as well as radiological features including open cranial sutures, obtuse angle of mandible, and generalized skeletal sclerosis. We think that even pycnodysostosis is infrequent; it may be one from the causes of delayed open fontanel. The making of differential diagnosis of pycnodysostosis is important in the prognosis of disease and determining of treatment.

Key words: Pycnodysostosis, dwarfism, open fontanel

GİRİŞ

Piknodizostoz boy kısalığı, osteoskleroza bağlı sık kırık, distal falankların akroosteolizi, klavikula displazisi, sütür kapanmasında gecikme ve kafatası deformitesi ile karakterize olan sklerozan bir iskelet displazisidir. Piknodizostoz ilk kez Maroteaux ve Lamy tarafından 1962' de tanımlanmıştır (1). Otozomal resesif olarak kalıtılan hastalığın sıklığının milyonda bir olduğu tahmin edilmektedir. Piknodizostozdan sorumlu olan 1q21 genindeki mutasyonlar osteoklastlardan ekspresse edilen bir sistein proteazı olan Katepsin K eksikliğine yol açmaktadır (2). Katepsin K enzimi kemik yapım ve yıkımının düzenlenmesinde büyük bir öneme sahiptir. Enzim eksikliği nedeniyle trabeküler ve lameller kemik yapının bütünlüğünün bozulması transvers kırığa eğilim yaratmaktadır (3). Bu yazıda atipik yüz, boy kısalığı, fontanel açıklığı olan piknodizostoz tanısı alan on yaşındaki erkek olgu nadir görülmesi nedeniyle takdim edilmektedir.

Olgu Sunumu: On yaşında erkek hasta boy kısalığı nedeniyle pediatrik endokrinoloji polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde; miadında 2200 gr doğduğu, yedi yaşındayken adenoid vejetasyonu nedeniyle genel anestezi altında adenoidektomi ameliyatı geçirdiği, okul başarısının iyi olduğu ve yaşitlarına



Resim 1a: Olgunun yüz görünümü (Ailenin onayı ile)

Resim 1b: El parmaklarının küçük ve künt, tırnakların displazik olduğu görülmektedir.

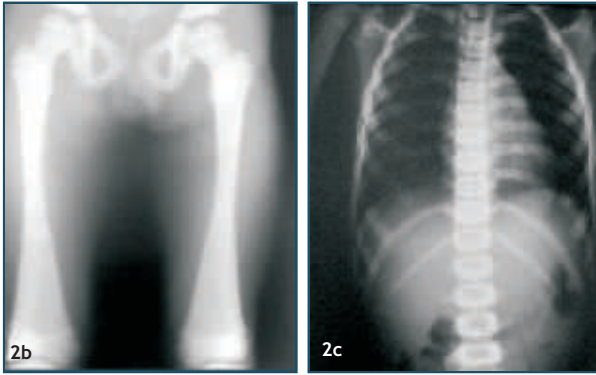
göre boyunun hep kısa olduğu öğrenildi. Mental ve motor gelişim basamakları normaldi. Soy geçmişinde; anne ve babası ikinci dereceden akraba olan hastanın sağlıklı iki kardeşi vardı. Ailede benzer yakınması olan kimse yoktu. Fizik muayenede; kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 92/dk, solunum sayısı 22/dk, vücut ağırlığı 21,4 kg (3 p, - 1,65 SD), boy 116,3 cm (< 3 p, - 3,02 SD), vücut kitle indeksi 15,9 kg/m² (25-50 p), baş çevresi 52 cm (% 2-50), kulaç boyu 111,5 cm, kulaç-boy farkı 4,8 cm (- 1 - 2 SD), oturma yüksekliği/boy oranı 0,53 (normali:0,53), üst/alt oranı 1,10 (+1-+2 SD) (4), kol uzunluğu 21 cm, ön kol uzunluğu 21 cm, el uzunluğu 11,5 cm (<3 p), orta parmak uzunluğu 4,5 cm (<3 p) idi. Kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre 8 yaşla uyumluydu. Baş-boyun muayenesinde hipoplazik yüz, mikrognati ve retrognati, ekzoftalmi, genişlemiş mandibular açı, 2x2 cm ebadında açık ön fontanel, yüksek damak ve maloklüze dişler mevcuttu (Resim 1a). Ekstremiteler muayenesinde el ve ayak parmaklarının küçük ve künt, tırnakların displazik



Resim 2a: Kranyal kemiklerde skleroz artışı, açık ön fontanel ve lambdoid sütür görülmektedir.

olduğu görüldü (Resim 1b). Genital muayenede testislerin büyüklüğü 2 mL, penis boyu 4,5 cm (3-10p) olup pubertal evrelemesi Tanner evre I ile uyumluydu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar

incelemelerinde hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, elektrolitleri, serum, çinko, B12 vitamini, folik asid düzeyleri normal olup antiigliadin paneli negatifti. Hormonal değerlendirmede; serum ACTH 31,8 pg/mL (9-52), kortizol 15,14 µg/dL (6,7-22,6), prolaktin 2,72 ng/mL (3-18), IGF-I 78 ng/mL (-1,85 - -1,1 SD), IGF-BP3 3,88 mg/L (-1,85 - -1,1 SD) (5) olan hastanın FSH 0,63 mIU/mL (1,8-3,2), LH 0,37 mIU/mL (0,2-4,9), total testosteron <10 ng/dL (18-150) bulundu. İmmünokemilüminometrik yöntemle bakılan tiroid



Resim 2b, 2c: Femurda 'erlenmeyer şişe' deformitesi ve vertebra korpüslerinde 'sandviç' görüntüsü görülmektedir.

fonksiyon testleri serbest T₄ 0,91 ng/dL (0,8-2,3), TSH 2,75 µIU/mL (0,5-4,8) ile normaldi. Klonidin testinde büyüme hormon yanıtı yeterli idi. Çekilen kranyal



Resim 2d: El grafisinde falankların kısa olduğu görülmektedir.

radyografide genişlemiş mandibular açı, platibazi, yüz kemiklerinde daha belirgin olmak üzere kranyal kemiklerde skleroz artışı, açık ön fontanel ve lambdoid sütün görüldü. Ayrıca frontal ve oksipital bölgeleri belirgin olup mandibular ve maksiller hipoplazisi mevcuttu. Ön arka kranyal radyografilerde ayrıca paranasal sinüslerde havalanma olmadığı görüldü (Resim 2a). Toraks ve abdomeni içeren yan ve ön arka radyografilerde tüm kemiklerde yaygın skleroz izlenen hastanın, özellikle iki taraflı femurda 'erlenmeyer şişe' deformitesi ve vertebra korpüslerinde 'sandviç' görüntüsü mevcuttu (Resim 2b, 2c). Klavikular normal olup çekilen grafilerde patolojik kırık bulgusu yoktu. El grafisinde falankların kısa olduğu görüldü (Resim 2d). Beyin ve hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi normal olan olgunun ekokardiyografik incelemesinde patoloji saptanmadı. Karın ve böbrek ultrasonografisi normaldi. Klinik ve radyolojik bulgularla piknodizostoz düşünülen hasta pediatrik endokrinoloji bölümünde takibine alındı.

TARTIŞMA

Günümüze kadar literatürde iki yüzden daha az piknodizostoz olgusu bildirilmiştir. Piknodizostozda artmış kemik dansitesi; osteoklastik kemik yıkımı ve kemik oluşumunda işlev bozukluğuna yol açan Katepsin K' nın genetik defektine bağlıdır. Günümüzde piknodizostozu açan Katepsin K geninde on sekiz farklı mutasyon tanımlanmıştır. Son zamanlarda Schilling ve ark. tarafından yapılan çalışmada katepsin K' nın yalnız kemik hacmi üzerinde değil aynı zamanda kemik mineralizasyonu üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir (6).

Tipik klinik ve radyolojik bulgular piknodizostoz tanısını doğrulamada yardımcı olmaktadır (7). Hastamız boy kısalığı, artmış kemik dansitesi, kısa el ve ayak parmakları, belirgin burun, açık fontanel ve sütürler gibi piknodizostozun tipik klinik ve radyolojik özelliklerine sahipti.

Patolojik boy kısalığı piknodizostozun başlıca özelliğidir. Boy kısalığının nedenleri arasında özellikle uzun kemikleri ve omurgayı etkileyen sklerozan kemik displazisi olmakla birlikte, kronik hava yolu

Tablo 1: Piknodizostozun ayırıcı tanısı

Özellikler	Piknodizostoz	Osteopetrozis	Kleidiokranyal Displazi
Genetik	Otozomal resesif	Otozomal dominant (Hafif formu) Otozomal resesif (Ağır formu)	Otozomal dominant
Boy	Kısa	Normal	Normal
Kemik yapısı	Dens fakat kemik iliği görülebilir	Dens fakat korteks ve kemik iliği arasında ayırım yoktur	Normal
Kafatası	Kafanın tabanı dens, fontanel ve sütürler açık, wormian kemikler bulunur, sinüsler havalanmaz	Kafatası dens, sütür ve fontaneler etkilenmez, sinüsler havalanmaz	Kafatasının tabanı dens, fontaneler açık fakat sütürler normal
Mandibula	Mandibula açısı düzleşmiştir	Normal	Normal
Klavikula	Displazik	Normal	Kısmen ya da tamamen yoktur
El ve ayaklar	Atrofik terminal falankstar	Normal	Normal
Kırıklar	Kırığa eğilim var	Kırığa eğilim var	Kırığa eğilim yok
Pelvis	Koksa plana	Koksa plana	Displazik pubik ramis
Hematolojik bulgular	Normal	Anemi belirgindir	Normal

tıkanıklığı, hipoksemi, intrinsik boy kısalığı, hastalığa eşlik eden kromozom anormallikleri, dış anormalliklerine bağlı beslenme bozukluğu ve endokrin bozukluklarda yer almaktadır. Piknodizostozda sella duvarının tutulmasına bağlı olarak portal kan akımında azalma ve intrasellar basınçta artma ve buna eşlik eden hipotalamo-hipofizer aksta bozulma, hipopitüitarizm, büyüme hormonu eksikliği, IGF-I düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (8, 9). Hastamızda tüm hipofiz hormonları, büyüme hormonu uyarı testine alınan yanıt ve IGF1, IGFBP₃ düzeyleri yaşına göre normaldi. Soliman ve ark. tarafından yapılan çalışmada

piknodizostozlu olgularda hipofiz hipoplazisi ve beyin demyelinizasyon insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir (8). Hastamızda bu açıdan yapılan beyin ve hipofiz manyetik görüntülemesinde patoloji saptanmadı. Literatürde piknodizostozla kardiyovasküler hastalık birlikteliği bildirilmemiş olmakla birlikte eşlik edebilecek kardiyovasküler bozukluk şüphesi bakımından yapılan ekokardiyografik inceleme normaldi.

Piknodizostoz ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklardan başlıcaları osteopetrozis ve kleidokranyal displazidir (10). Tablo 1' de bu hastalıkların ayırıcı tanısı gösterilmiştir (11). Hastamızdaki klinik, laboratuvar ve radyografik bulguların piknodizostoz ile uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Ön fontanel median kapanma zamanı 13,8 aydır. Üç aylık iken bebeklerin %1' inde, on iki aylık iken bebeklerin %38' inde, yirmi dört aylık iken bebeklerin %96' sında ön fontanel kapanmaktadır. Geniş ön fontanel ve/veya fontanelin geç kapanması akondroplazi, konjenital hipotiroidizm, artmış kafa içi basıncı, rikets, iskelet bozuklukları, kromozom anormallikleri, konjenital infeksiyonlar, ilaçlar ve toksinler, dismorfik sendromlar ve beslenme bozukluğunu içeren bir takım hastalık ve durumlara eşlik etmektedir (12). Hastamızda klinik ve radyolojik bulgular piknodizostoz ile uyumlu idi.

Sonuç olarak, çocukluk çağında patolojik boy kısalığı ve ön fontanel açıklığı ile başvuran hastalarda nadir görülmesine rağmen piknodizostozda akla getirilmelidir. Piknodizostozun benzer diğer hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması hastalığın prognozu ve tedavinin belirlenmesi bakımından önemlidir. Çocuk hekimlerinin boy kısalığı, atipik yüz görünümü ve ön fontanel açıklığı ile başvuran olgularda piknodizostozu göz önünde bulundurmaları gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Maroteaux P, Lamy M. La pycnodysostose. Presse Med 1962;70: 999-1002.
2. Herring JA. Skeletal dysplasias. In: Herring JA, ed. Tachdjian's pediatric orthopaedics. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.2002: 1505-1583
3. Fratzl-Zelman N, Valenta A, Roschger P, Nader A, Gelb BD, Fratzl P,

- Klaushofer K. Decreased bone turnover and deterioration of bone structure in two cases of pycnodysostosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 1538-1547.
4. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediatric*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 79-100.
 5. Bereket A, Turan S, Omar A, Berber M, Ozen A, Akbenlioglu C, Haklar G. Serum IGF-I and IGFBP3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. *Horm Res* 2006;65: 96-105.
 6. Schilling AF, Mulhausen C, Lehmann W, Santer R, Schinke T, Rueger JM, Amling M. High bone mineral density in pycnodysostotic patients with a novel mutation in the propeptide of cathepsin K. *Osteoporos Int* 2007;18: 659-669.
 7. Zenke MS, Hatori M, Tago S, Hosaka M, Kokubun S. Pycnodysostosis associated with spondylolysis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002;122:248-250.
 8. 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.
 9. Darcan S, Akisu M, Taneli B, Kendir G. A case of pycnodysostosis with growth hormone deficiency. *Clin Genet* 1996;50: 422-425.
 10. Yalın CT, Bayrak İK, Yazıcı B. Pycnodysostosis: direkt radyografi bulguları. *Tanışal ve Girişimsel Radyoloji* 2002;8: 453-458.
 11. Muthukrishnan N, Shetty MV. Pycnodysostosis. Report of a case. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1972;114: 247-252.
 12. Kiesler J, Ricer R. The abnormal fontanel. *Am Fam Physician* 2003;67: 2547-2552.