

## Rizomelik kondrodizplazi punktata: bir vaka takdimi

M. Mansur Tatlı<sup>1</sup>, Güler Aktaş<sup>2</sup>, Ali Ataş<sup>3</sup>

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Yardımcı Doçenti, <sup>2</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi, <sup>3</sup>Pediyatri Uzmanı

**SUMMARY:** Tatlı MM, Aktaş G, Ataş A. (Department of Pediatrics, Harran University Faculty of Medicine, Sanliurfa, Turkey). Rhizomelic chondrodysplasia punctata: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 249-251.

Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) is an autosomal recessive disease characterized by symmetrical shortening of the proximal extremities, congenital contractures, bilateral cataract, saddle nose, severe mental and growth retardation and the presence of epiiphyseal stippling. RCDP was assigned to the peroxisomal disease category after discovery of an impaired plasmalogen (ether phospholipid) synthesis. Here, we present a 3-month-old infant who manifested the characteristic clinical and radiological findings of rhizomelic type chondrodysplasia punctata.

**Key words:** cataract, peroxisome, rhizomelic chondrodysplasia punctata.

**ÖZET:** Rizomelik kondrodizplazi punktata epifizlerde noktavi kalsifikasyon bozukluğu, boy kısalığı, katarakt, kontraktürlere bağlı multipil malformasyonlar ve deri bulgularıyla karakterize seyrek rastlanan bir durumdur. Ekstremitelerin proksimal kısımlarında simetrik olarak kısalık en belirgin özelliğidir. Boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi üçüncü persentilin altındadır ve çocuklar ağır şekilde mental retardeedir. Plazmalogen sentezinin bozulduğu gösterildikten sonra peroxizomal hastalıklar grubuna alınmıştır. Bu yazıda ekstremitelerin proksimal kısımlarında kısalık, epifizlerde noktavi kalsifikasyon bozukluğu, hipertelorizm, katarakt ve alında eritemli papülleri olan bir rizomelik kondrodizplazi punktata vakası seyrek görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** katarakt, kondrodizplazi punktata, peroksizom, rizomelik kondrodizplazi punktata.

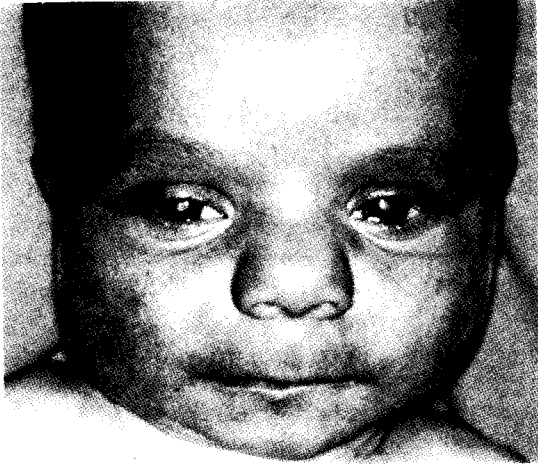
Kondrodizplazi punktata (CDP) temel tanı koydurucu özelliği epifizlerdeki noktalanma şeklindeki kalsifikasyon bozukluğu olan bir hastalıktır. Klinikte sık görülen bulguları semer şekli burun, hipertelorizm, çıkık alın, yüksek damak, göz ve deri bulgularıdır. Bu hastalık sonradan beş alt grup olarak sınıflanmıştır: (1) rizomelik tip (otozomal resesif şekil), (2) Conradi-Hünnerman tipi (X'e bağlı dominant), (3) X'bağlı resesif tip, (4) tibia-metakarpal tip ve (5) CHILD sendromu, Zellweger sendromu, warfarin embriyopatisi, bazı kromozomal anomaliler ve fetal alkol sendromu ile birlikte olanlar<sup>1</sup>. Çok nadir görülen bir form olan rizomelik kondrodizplazi punktata (RCDP), CDP'ların en ağır şekli olup genellikle ilk bir yıl içinde solunum yolu komplikasyonları ile hasta kaybedilir. Bu hastalığın en belirgin klinik özelliği her iki ekstremitte proksimal kısımlarının simetrik olarak çok kısa oluşu ve noktavi kalsifikasyondur<sup>2</sup>. Ülkemizden ilk yayın

Tekinalp ve arkadaşları<sup>3</sup> tarafından 1987 yılında iki kardeşte bildirilmiştir. Bu yazımızda biz de seyrek görülen bu hastalığın bulguları olan üç aylık bir çocuğu radyolojik ve deri bulguları ile tanımlamayı uygun bulduk.

### Vaka Takdimi

Üç aylık erkek bir bebek hastaneye kol ve bacaklarının kısa olması ve gözünde beyazlık şikayeti ile getirildi. Hasta birinci derece akraba olan anne-babanın ikinci çocuğu idi. Prenatal olarak annenin herhangi bir enfeksiyon geçirme veya ilaç alma öyküsü yoktu. Normal spontan yolla ve makadi doğumla dünyaya gelmişti. Sağlıklı dört yaşında bir erkek kardeşi vardı. Aile üyeleri arasında kondrodizplazi benzeri özellikleri olan kimse yoktu.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 3500 gr, boy 50 cm, baş çevresi 35 cm olup, bu üç değer de üçüncü persentilin altındaydı. Genel durumu



Şekil 1. Çıkık alın, basık burun kökü, bilateral katarakt ve deri lezyonları.

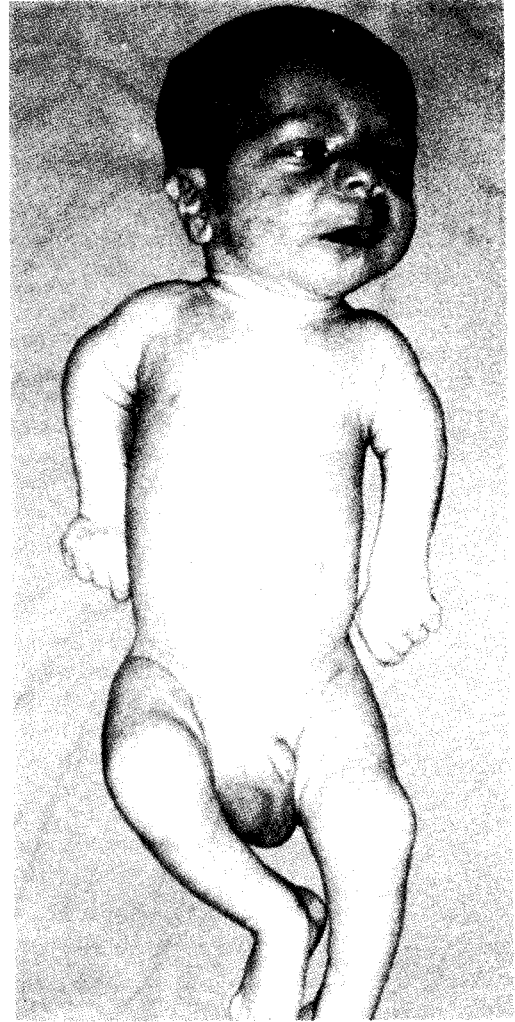
iyiydi, fakat çevreyle ilgili değildi. Alın çıkık ve saçlı derisinde çok sayıda eritemli papüller vardı. Gözlerde bilateral katarakt ve hipertelorizm dikkati çekiyordu. Burun kökü basık ve semer burun görünümünde idi (Şekil 1). Üst ve alt ekstremitelerin proksimal kısımları simetrik olarak belirgin derecede kısa idi ve hafif kontraktür vardı. Ayrıca sağ indirekt inguinal hernisi vardı (Şekil 2).

Laboratuvar incelemelerinde serum glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, ALT, AST, alkalin fosfataz, kalsiyum, fosfor, TSH ve tiroksin değerleri normal sınırlar içinde bulundu. Toksoplazma, rubella ve sitomegalovirus enfeksiyonları için bakılan antikorlar negatifti.

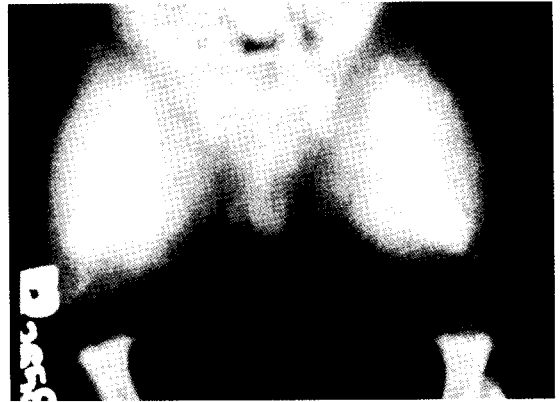
Radyolojik incelemelerinde uzun kemiklerin epifizlerinde noktalanma şeklinde kalsifikasyonlar (epiphyseal stippling) dikkati çekiyordu. Humerus ve femur kemikleri kısa olup metafizlerinde çanaklaşma vardı. Bütün metakarplar ve falankslar kısa idi (Şekil 3). Aileye bilgi ve genetik danışma verildikten sonra hasta izleme alındı.

### Tartışma

Rizomelik kondrodizplasi punktata hiyalin kıkırdak içinde noktalanma şeklinde kalsifikasyon odaklarının varlığı ve eşlik eden boy kısalığı, katarakt ve kontraktürlere bağlı multipil malformasyonlarla karakterizedir. Radyolojik olarak proksimal ekstremitelerde kemiklerinde kısalık, kemiklerin metafizlerinde çanaklaşma ve bozulmuş kalsifikasyonlar en



Şekil 2. Alt ve üst ekstremitelerin proksimallerinde simetrik belirgin kısalık.



Şekil 3. Epifizlerde noktalanma şeklindeki kalsifikasyon, femurda kısalık ve metafizlerde çukurlaşma ve şekil bozukluğu.

belirgin özellikleri oluşturur. Bu çocuklar ağır şekilde mental retardedir. Deri değişiklikleri bu tipte karakteristik olmamakla birlikte, yüz, saç derisinin bir kısmı ve ensede kırmızı papüller döküntü ve deride hiperkeratoz görülebilir<sup>4</sup>.

Rizomelik CDP genellikle sporadik olarak görülür. Hastalar çoğunlukla hayatın ilk yılı içinde solunum yolu komplikasyonları ile kaybedilir. RCDP'nin tanısı, ekstremitelerin proksimalinde kısalık bulunan ve radyografilerinde noktalanma şeklinde kalsifikasyon odakları (epiphyseal stippling) bulunan çocuklarda klinik olarak konabilir. Bununla birlikte sadece bu şekilde kalsifikasyonlar görmek yeterli olmaz. Çünkü benzer kalsifikasyonlar Zellweger sendromu, Down sendromu, Trizomi 18 ve annenin gebeliğinde varfarin, alkol veya fenitoin kullanması ve hipotiroidizmde de görülebilmektedir<sup>5</sup>. CDP'deki "stippling" 6 ay-3 yaş arasında kaybolur. Diğer sık özellikler semer burun, hipertelorizm, çıkık alın, yüksek damak, göz ve deri bulgularını kapsar<sup>2</sup>. Sunduğumuz hastada kısa boy, karakteristik yüz, belirgin rhizomeli gibi klinik ve epifizlerde noktalanma şeklinde kalsifikasyon odakları, femurlar, humeruslar, metakarplar ve falanksların kısa olması gibi radyolojik özellikleri oluşturuyordu ile RCDP'ya uyuyordu. Hastanın annesinin prenatal herhangi bir ilaç veya hastalık öyküsünün olmaması, TORCH sonuçlarının negatif olması, biyokimyasal test sonuçların normal bulunmasının yanı sıra klinik ve radyografik özellikleri, epifizlerde noktalanma şeklinde kalsifikasyon odakları görülen diğer durumlardan ayırmakta yardımcı olmaktadır.

Günümüzdü RCDP'li hastalarda, okside fitanik asite karşı kapasite azalması, plazmalogen sentez kapasitesinde bozulma, peroksizomal tiolaz enzimini işlemede yetersizlik gibi biyokimyasal bozukluklar olduğu bulunmuş ve bu nedenle hastalık peroksizomal hastalıklar arasında sınıflandırılmaya başlanmıştır<sup>4</sup>. Braverman ve arkadaşları<sup>6</sup> 1997 yılında RDCP'deki bu bozuklukların etiolojisinde peroksizomal PTS2 reseptörünü kodlayan PEX7 genindeki bir defektin etkisinin söz konusu olduğu bildirilmişlerdir. Son zamanlarda PEX7

geninde yeni mutasyonlar bulunmuştur<sup>7</sup>. RCDP'nin kesin tanıda en yararlı laboratuvar testleri eritrositlerde anormal derecede düşük plazmalogen düzeyi ve deri fibroblastları kültüründe plazmalogen sentezi kapasitesinin düşük olduğunun gösterilmesidir. Bu biyokimyasal değişiklikler CDP'nin diğer tiplerinde yoktur<sup>4</sup>. Hastalığın prenatal tanısında ultrasonografi yararlı olduğu bildirilmekle birlikte bu konuda yayın azdır<sup>8</sup> ve radyolojik çalışmaların yeterli olmadığını, biyokimyasal çalışmaların da yapılması gerektiği de bildirilmektedir<sup>9</sup>. Bununla birlikte RCDP'li çocuğu olan bir aileye, dikkatli ultrasonografi ve biyokimyasal çalışmalarla erken prenatal tanı konulabileceği için sonraki çocukları için genetik danışma vermek yararlı olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Matsui M, Honma Y, Oguro N, et al. Case report: a newborn case of chondrodysplasia punctata, tibio-metacarpal type. *Br J Radiol* 1994; 67: 97-99.
2. O'Brien TJ. Chondrodysplasia punctata (Conradi disease). *Int J Dermatol* 1990; 29: 472-476.
3. Tekinalp G, Erdem G, Balcı S, et al. Lethal chondrodysplasia punctata in two siblings. *Turk J Pediatr* 1987; 29: 115-120.
4. Moser HW. Disorders of very long chain fatty acids. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 382-383.
5. Fourie DT. Chondrodysplasia punctata: case report and literature review of patients with heart lesions. *Pediatr Cardiol* 1995; 16: 247-250.
6. Braverman N, Steel G, Obie C, et al. Human PEX7 encodes the peroxisomal PTS2 receptor and is responsible for rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Nat Genet* 1997; 15: 369-376.
7. Shimozawa N, Suzuki Y, Zhang Z, et al. A novel nonsense mutation of the PEX7 gene in a patient with rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J Hum Genet* 1999; 44: 123-125.
8. Hertzberg BS, Kliever MA, Decker M, Miller CR, Bowie JD. Antenatal ultrasonographic diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 715-718.
9. Brookhyser KM, Lipson MH, Moser AB, Moser HW, Lachman RS, Rimoin DL. Prenatal diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata due to isolated alkyldihydroacetonphosphate acyltransferase synthase deficiency. *Prenat Diagn* 1999; 19: 383-385.