

KONDRODİSPLAZİ KALSİFİKANS PUNKTATA (OLGU SUNUMU)

Orhan AKINCI*, **Fehmi KUYURTAR****

ÖZET

Kondrodizplazi Kalsifikans Punktata (CCP), klinik olarak 1914 yılında Conradi tarafından; klinik, patolojik ve radyolojik olarak ise 1931 yılında Hünermann tarafından tanımlanan bir sendromdur. CCP, yüz ve göz anomalilerinin eşlik ettiği eklem ve kıkırdak dokudaki kalsifikasyonlarla dikkati çeken bir epifiz displazisidir. Dirsek ve dizlerini açamama yakınması ile değerlendirilen hastanın yapılan klinik ve radyolojik muayenesi ile CCP tanısı kondu. Bulgular literatür ışığında tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: *Kondrodizplazi Kalsifikans Punktata.*

SUMMARY

CHONDRODYSPLASIA CALCIFICANS PUNCTATA (A CASE REPORT)

Chondrodysplasia Calcificans Punctata (CCP), was defined as a clinical entity in 1914 by Conradi and in 1931 Hünermann studied the entity as clinically, pathologically and radiologically. CCP is an epiphyseal dysplasia in which the calcification of the joint cartilaginous tissue is noticed and accompanied by the face and eye anomalies. The patient was admitted with the Rack of extension of both knees and elbows. After clinical and radiological evaluation the patient was diagnosed as CCP. The findings are discussed with literature.

Key Words: *Chondrodysplasia Calcificans Punctata.*

GİRİŞ

Hastalık; chondrodystrophia fetalis ossificans ve chondrodystrophia punctata olarak da anılır. İlk patolojik tanımlamaları 1893 yılında Langhas tarafından yapılan, 1914 yılında Conradi, 1931 yılında ise Hünermann tarafından tarif edilen chondrodysplasia congenita punctata (CCP) deri,

yüz ve göz anomalilerinin eşlik ettiği, eklem ve diğer kıkırdak dokularındaki kalsifikasyonların ön planda olduğu (kemiklerin uzunlamasına büyümede gerilik, katarakt, skolyoz ve kifoz gibi) bir epifiz displazisidir. Etiyoloji ve patogenezi tam aydınlatılamamıştır¹⁻⁴.

Ancak bu konuda son yıllarda yoğun genetik çalışmalar yapılmaktadır. CCP, birçok çalışmada peroxizomal bir bozukluk olarak gösterilmiştir⁴⁻⁶. Özellikle sistemik lupus eritematozuslu (SLE) annelerin bebeklerinde klinik olarak CCP bulgularının görülmesi, maternal SLE'a bağlanmıştır^{7,8}. Yine warfarin kullanan annelerin bebeklerinde CCP benzeri klinik tablonun görülmesi ise hastalığın warfarine bağlı olabileceği sorusunu akla getirmiştir⁹. Bu çocuklarda saptanan en önemli bozukluklardan biri de kollestrol metabolizmasındaki bozukluklardır. Kelley ve arkadaşlarının 5 CCP'li hastada yaptıkları çalışmada; kolesterol biyosentezinde rol alan bazı enzimlerin çok yükselmiş olduklarını, bazı enzimlerin ise yetersiz miktarda bulduklarını veya hiç bulunmadıklarını kesin olarak göstermişlerdir¹⁰.

En az iki tipi vardır. Biri, şiddetli rizomelik tip olup bilateral katarakt, simetrik ekstremite kısalığı, psikomotor ve retardasyon ve erken ölümlle karakterizedir. Öteki ise, Conradi-Hünermann hastalığı olarak anılmakta olup asimmetrik ekstremite kısalığı, mental retardasyon, daha az oranda katarakt ve daha iyi prognozla karakterizedir.

OLGU SUNUMU

1996 Ocak ayında Elazığ Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne dirsek ve dizlerini açamama yakınması ile başvuran, 12 günlük kız çocuğu yapılan konsültasyon ile değerlendirildi. Ailenin ilk çocuğu idi. Ebeveynler arasında akrabalık yoktu ve sağlıklı görünümde idiler. Hamilelik ve doğum normal seyretmişti.

* Uzm. Dr., Elazığ Devlet Hastanesi.

** Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanı.

Doğum ağırlığı 2400 gr, doğum boyu 46 cm idi. Bütün deri eritemli, üzeri kuru ve pul pul döküntüler şeklinde idi. Sol humerus ve femur sağ tarafa göre yaklaşık 1 cm daha kısa idi. Özellikle sol tarafta daha belirgin olmak üzere diz, kalça ve dirsek eklemlerinde fleksiyon kontraktürü hakimdi (Şekil 1). Bütün eklemlerde genelde bir hareket kısıtlılığı vardı. Sol tarafta radial sinirde parezi mevcuttu ve kol ulnar deviasyondaydı (Şekil 2). Göz ve kardiak muayenede patolojik bulguya rastlanmadı. Klinik olarak belirgin dorsal kifoz göze çarpmakta idi.

Laboratuvar bulguları tamamen normal idi.

Radyolojik olarak da omuzdan itibaren ayağa kadar olan bütün eklem ve epifiz kırkırdaklarında yer yer parçalı-benekli kalsifikasyonlar izlenmekte idi (Şekil 3, 4). Ayrıca, kalsifikasyonlar vertebral kolondaki kırkırdaklarda da mevcuttu. Sol humerus



Resim 1: Alt ve üst ekstremitte eklemlerinde fleksiyon kontraktürü mevcuttu.



Resim 2: Radial sinir parezisi nedeniyle sol elde palmar fleksiyon ve ulnar deviasyon görülmektedir.



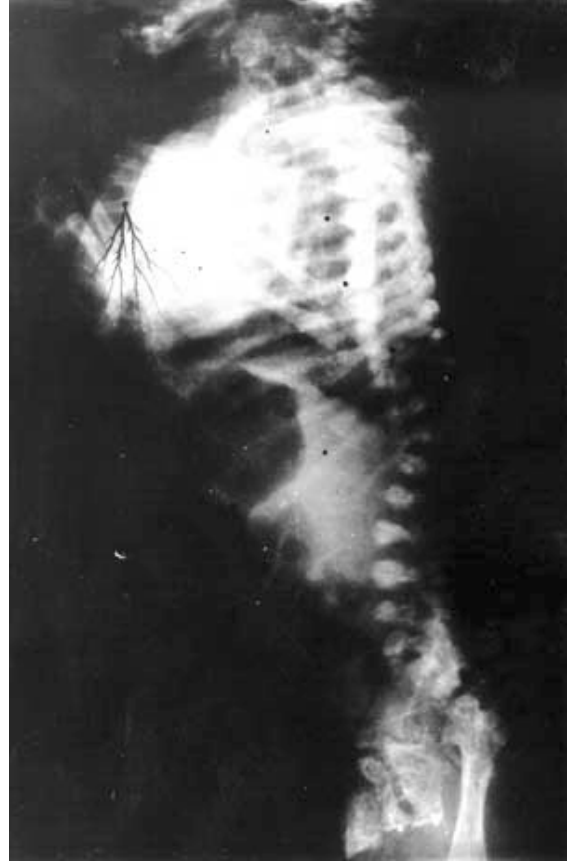
Resim 3: Birçok eklemi tutan kalsifikasyonlar görülmektedir.

ve sol femur sağa göre yaklaşık 1 cm daha kısaydı. Ayrıca Th₇-L₂ vertebralar arasında açıklığı sola bakan skolyoz ve aynı yerde dorsal kifoz mevcuttu (Şekil 5). Th₈-Th₁₀ vertebralar hemivertebral şeklinde idi. İlk ölçümünde 32 derece olan torakolomber skolyoz, iki yılın sonunda 40 dereceye ulaşmıştı.

Olgumuzun kuru ve pullu deri döküntüleri için dermatoloji konsültasyonu ile tedaviye başlandı.



Resim 4: Birçok eklemi tutan kalsifikasyonlar görülmektedir.



Resim 5: Dorsal alandaki belirgin kifoz dikkati çekmektedir.

Eklem kontraktürleri için egzersizler önerildi. Olgumuz 48 ay boyunca izlendi. Bu süre içinde zaman zaman ciddi olmayan üst solunum yolu infeksiyonları ile enterit geçirdi. İki yılın sonunda gelişimi %50 persentilin altında idi. Mental gelişim ve yürümesi geri kalmıştı. Eklem hareketleri yeni doğan dönemine göre daha iyiydi. 3 yaşında torako-lomber skolyoz nedeniyle opere oldu (Şekil 6, 7).

TARTIŞMA

Conradi-Hünemann hastalığı ile ilgili çok sayıda olgu bildirilmesine rağmen, hastalığın klinik özellikleri ve genetik yapısı tam anlaşılamamıştır. X'e bağlı olarak geçtiği genelde kabul görmektedir.

En az iki tip bildirilmiştir. Biri daha hafif seyreden Conradi-Hünemann hastalığı, diğeri daha ağır seyreden erken dönemlerde letal sonuçlanan şiddetli rizomelik tiptir. Ancak her iki tipe uymayan tipler de bildirilmiştir. Örneğin, kısa ve geniş humerus ve özellikle 4. metakarpın kısa olduğu brakimetakarp tipi bildirilmiştir^{1-3,12-16}. Olgumuzun

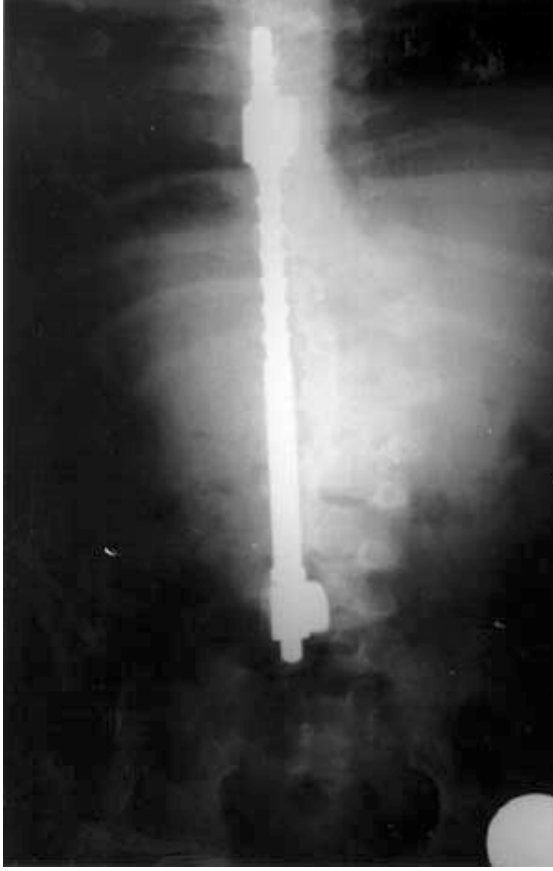
bulgularının nisbeten hafif olması nedeniyle Conradi-Hünemann Hastalığı olarak yorumladık.

Olguların büyük çoğunluğunun sporadik olmasına rağmen, ailesel olgular da bildirilmiştir³. Olgumuz ailenin ilk çocuğu idi. Ebeveynlerinin kardeş ve akrabalarında daha önce böyle bir olguya rastlanmamıştı. O yüzden ailevi yönün üzerinde durma olanağımız yoktu.

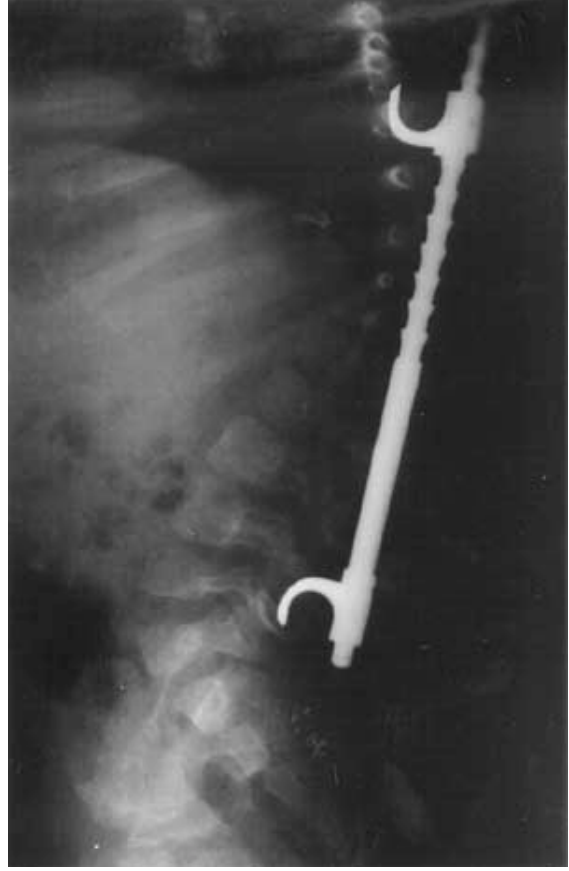
Bazı çalışmalarda antenatal dönemde USG ile de tanınabileceği¹⁷ bildirilmişse de hastalık, genellikle doğumdan sonra radyolojik olarak tanınmaktadır.

Laboratuvar bulguları hemen her zaman normaldir. Tanı değeri yoktur. Buna rağmen Brookhyser ve arkadaşlarının ardışık CCP'li üç yenidoğanda yaptıkları bir çalışmada alkyldihydroacetone phosphate acyltransferase synthase enziminin eksik olduğunu görmüş olup bu enzimin prenatal dönemde önemli bir tanı aracı olabileceği kanaatine varmışlardır¹⁸.

Katarakt %20 olguda bildirilmiştir¹³. Göz konsültasyonu sonucunda olgumuzda katarakt



Resim 6



Resim 7

Resim 6-7: Enstrümantasyon sonrası görüntü.

olmadığı ve tüm batin USG ile de iç organ anomalisi bulunmadığı anlaşılmıştır.

Hastalığın tedavisi hafif ve ağır formlarda değişmektedir. Hafif formlarında eklem hareketlerini arttırıcı egzersizler yaptırmak yeterlidir. Bu olgularda ileri dönemlerde eklem ilişkileri ve hareketleri tatminkar bir hal almaktadır. Bu grup hastalarda çoğu zaman cerrahi girişim gerekmemektedir. Nitekim hastamızda başlangıçta kalçalarda mevcut olan subluksasyon iki yılın sonunda normal olarak değerlendirilmiştir. Ağır formlarında ise erken dönemlerde yine eklem hareketlerini arttırıcı egzersizler yaptırılır, ileri dönemlerde ise ekstremitte eşitsizlikleri için epifizyodez veya uzatma ameliyatları yapılır. Skolyoz ve kifoz için ortez veya spinal füzyon yapılabilmektedir^{1-6,12-13}. Olgumuza 3 yaşında özel bir hastanede spinal enstrüman uygulanmış, ancak beklenen düzelme elde edilememiştir.

Sonuç olarak Conradi-Hünemann Hastalığının X'e bağlı dominant veya resesif geçtiği, kız

çocuklarında sık görüldüğü, genellikle sporadik olduğu ve hafif formlarında prognozun iyi, ağır formlarında kötü olduğunu söylemek mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Melnick JC. Chondrodystrophia calcificans congenita. Am J Dis Child 1965; 110-218.
2. Selakowich W, White W. Chondrodystrophia calcificans congenita. J Bone Joint Surg 1955; 37-A (6): 1271-7.
3. Silengo MC, Luzzatti L, Silverman FN. Clinical and genetic aspects of Conradi-Hünemann disease. J Ped 1980; 97(6): 911-7.
4. Purdue PE, Skoneczny M, Yang X, Zhang JW, Lazarow PB. Rhizomelik chondrodysplasia punctata, a peroxisomal biogenesis disorder caused by defects in Pex7p, a peroxisomal protein import receptor: a minireview. Neurochem Res 1999; 24(4): 581-6.
5. Wilson CF, Aftimos S. X-linked dominant chondrodysplasia punctata: a peroxisomal disorder? Am J Med Genet 1998; 7; 78(3): 300-2
6. Hertzberg BZ, Kliewer MA, Decker M, Miller CR, Bowie JD. Antenatal ultrasonographic diagnosis of rhizomelik chondrodysplasia punctata. J Ultrasound Med 1999; 18(10): 715-8.

7. Austin-Ward E, Castillo S, Cuchacovich M et al. Neonatal lupus syndrome: a case with CP and other unusual manifestations. *J Med Genet* 1998; 35(8): 695-7.
8. Kelly TE, Alford BA, Greer KM. Chondrodysplasia punctata stemming from maternal lupus erythematosus. *Am J Med Genet* 1999; 23; 83(5): 397-401.
9. Savarirayan R. Common phenotype and etiology in warfarin embryopathy and X linked chondrodysplasia punctata. *Pediatr Radiol* 1999; 29(5): 322.
10. Kelley RI, Wilcox WG, Smith M, Kratz LE, Moser A, Rimoin DS. Abnormal sterol metabolism in patients with Conradi-Hünemann Happle syndrome and sporadic lethal chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet* 1999; 83(3): 213-9.
11. Frank WW, Denny MB. Dysplasia epiphysialis punctata. *J Bone Joint Surg* 1954; 36-B: 118-22.
12. Tachdjian MO. *Pediatric Orthopedics*. Philadelphia: Saunders Comp 1990; 708-13.
13. Mason RC, Kozlowski K. Chondrodysplasia punctata. *Pediatr Radiol* 1973; 109: 145-50.
14. Paul LW. Punctate epiphyseal dysplasia (Chondrodystrophia calcificans congenita). *Am Jour Radiol* 1954; 71: 941-6.
15. Vinke T, Duffy FP. Chondrodystrophia calcificans congenita. *J Bone Joint Surg* 1947; 29(2): 509-13.
16. Shimozawa N, Suzuki Y, Zhang Z, Miura K, Matsumoto A et al. A novel nonsense mutation of the PEX7 gene in a patient with rhizomelik CP. *J Hum Genet* 1999; 44(2): 123-5.
17. Brookhyser KM, Lipson MH, Moser AB, Moser HW, Lachman RS, Rimoin DL. Prenatal diagnosis of rhizomelik chondrodysplasia punctata due to isoleted alkyldihydroacetone phosphate acyltransferase synthase deficiency. *Prenat Diagn* 1999; 19(4): 383-5.