

CASE REPORT
OLGU SUNUMU

A Case of Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata

Rizomelik Kondrodizplazia Punktatalı Bir Olgu

Mehmet Canpolat, Hüseyin Per, Hakan Gümüş, Hatice Gamze Poyrazoğlu, Sefer Kumandaş

ABSTRACT
ÖZET

Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata (RCDP) is a rare autosomal recessive syndrome characterised by punctuate calcifications of the cartilage associated with proximal limb shortening, joint contractures, vertebral coronal clefts, typical dysmorphic facies, bilateral cataracts, seizures, serious respiratory problems, failure to thrive and severe mental-motor retardation. Diagnosis is usually made based on clinical and radiological criteria. Peroxisome functions, such as the red blood cell concentration of plasmalogenes and the plasma concentrations of phytanic acid and very long chain fatty acids are biochemical indicators of RCDP. Recurrences can be avoided through genetic counselling. In this article, we present a case of the rare disorder RCDP manifested as proximal limb shortening, punctuate calcifications of the cartilage, vertebral coronal clefts, cataracts and hypotonia. The patient died in the second month of follow-up due to intercurrent lower respiratory tract infection.

Key words: Cataract, child, hypotonia, peroxisomes, rhizomelic chondrodysplasia punctata

Rizomelik kondrodizplazi punktata (RCDP) ekstremitelerde proksimal kısalık, eklem kontraktürleri, vertebralarda koronal fissürler ve epifizlerde punktata kalsifikasyonlar ile tipik dismorfik yüz, bilateral katarakt, nöbetler, ciddi solunumsal sorunlar, ekzema, gelişme geriliği ve ağır mental retardasyonla karakterize otozomal resesif kalıtılan nadir görülen peroksizom metabolizma bozukluğu ile ilgili bir sendromdur. Tanı klinik ve radyolojik bulgular ile konulmaktadır. Eritrosit plazmolojen düzeyleri, plazma fitanik asit düzeyleri ve plazma uzun zincirli yağ asit düzeyleri gibi peroksizomal fonksiyonlar RCDP tanısının biyokimyasal belirteçleridir. Genetik danışmanlık önerilerek prenatal tanı yöntemleriyle tekrarlar önlenir. Bu çalışmada ekstremitelerin proksimalinde kısalık, epifizlerde noktavi kalsifikasyon bozukluğu, vertebralarda koronal fissür, katarakt ve hipotonisi saptanan, izlemin ikinci ayında araya giren alt solunum yolu enfeksiyonunu takiben eksitus olan bir RCDP olgusu seyrek görülmesi nedeni ile sunuldu.

Anahtar kelimeler: Çocuk, hipotoni, katarakt, peroksizomlar, kondrodizplazi punktata, rizomelik

Erciyes Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Pediatri Nöroloji Bilim Dalı,
Kayseri, Türkiye

Submitted/Geliş Tarihi
01.12.2009

Accepted/Kabul Tarihi
26.03.2012

Correspondance/Yazışma
Dr. Mehmet Canpolat,
Erciyes Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Pediatri Nöroloji Bilim Dalı,
38039, Kayseri, Türkiye
Phone: +90 352 437 49 01
e.mail: mcanpolat@erciyes.edu.tr

This study was presented at
the 12th National Pediatric
Neurology Congress, 26th-29th
May 2010, Konya.

Bu çalışma 26-29 Mayıs 2010
tarihinde Konya'da gerçekleştirilen
12. Ulusal Pediatrik Nöroloji
Kongresinde sunulmuştur.

©Copyright 2012
by Erciyes University School of
Medicine - Available on-line at
www.erciyesmedicaljournal.com
@Telif Hakkı 2012
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Makale metnine
www.erciyesmedicaljournal.com
web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Kondrodizplazia punktata ailesi, otozomal dominant (Conradi-Hünnerman hastalığı), otozomal resesif (rizomelik kondrodizplazia punktata (RCDP), X'e bağlı resesif (kondrodizplazia X1) ve dominant (kondrodizplazia X2 veya Conradi-Hünnerman-Happle) tiplerden oluşmaktadır. Punktata kalsifikasyon ayrıca CHILD sendromu, Zellweger sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, varfarin embriyopatisi, fetal alkol sendromu gibi bazı hastalık ve sendromlara da eşlik edebilir (1).

Rizomelik kondrodizplazia punktata, peroksizom metabolizması bozukluğu ile ilgili nadir görülen bir hastalıktır. Görülme sıklığı 1/100.000 dir. Proksimal uzun kemiklerde kısalık (rizomeli), uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerinde, torasik ve lumbal vertebralarda noktasal kalsifikasyonlar, vertebralarda koronal fissür, mikrosefali, tipik dismorfik yüz bulguları, eklemlerde hareket kısıtlılığı, bilateral katarakt, nöbetler, ciddi solunumsal sorunlar, ekzema, ağır büyüme geriliği ve psikomotor gerilik hastalığın belirgin özellikleridir (2, 3).

Peroksizom olgun eritrositler hariç tüm hücrelerde bulunan bir organel olup, temel olarak uzun ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonu ve hücre içi toksik maddelerin yıkımından sorumludur (4, 5). Peroksizoma taşınmada görevli peroksin proteinlerini kodlayan PEX genlerinde mutasyon sonucu oluşmaktadır (6-8).

Rizomelik kondrodizplazia punktata klinik olarak 5 tipe ayrılmıştır. Hastalığı fenotip, değişik kimyasal yollardaki patolojilerden kaynaklanabileceğinden sebep-sonuç ilişkisi tam aydınlatılabilmemiş değildir (9). Ancak biyokimyasal çalışmalar ile hastalık 3 alt grupta incelenmiştir (4, 7, 10). Tip 1 rizomelik kondrodizplazia punktata, PEX7 geninde homozigot veya heterozigot mutasyon bildirilmiştir. Bu tipte PEX7 allelindeki aktivite ve hastalığın şiddeti arasında direkt ilişki vardır. Tip 2 RCDP'de, açıl-CoA: dihidroksiasetonfosfat açıltransferaz (DHAP-AT) geninde mutasyon vardır. Tip 3 RCDP'de ise alkil-dihidroksiasetonfosfat sentetaz (ADAPS) geninde mutasyon vardır (3, 4, 11). Hastalığın kesin tanısı ve alt tiplerin belirlenmesinde enzim aktivitesinin değerlendirilmesi ve mutasyonların gösterilmesi esastır (4, 11).

Peroksizomal hastalıklardan Zelleweger sendromu, neonatal adrenolökodistrofi ve infantil Refsum hastalığında hipotoni rapor edilmiştir (3, 6). RCDP ile hipotoni birlikteliği nadirdir ancak RCDP tip 2'de hipotoni olabilir (11).

Bu çalışmada hipotoni, dismorfik yüz bulguları ve mikrosefali ile başvuran ve rizomelik kondrodizplazia punktata tanısı alan bir olgu hastalığın nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yedi aylık erkek hasta başını dik tutamama, yaşlılarından geri kalma şikayeti ile getirildi. Öyküsünden sorunsuz geçen bir gebelik dönemi sonrasında, üçüncü gebelikten üçüncü canlı doğum olarak, zamanında, normal vajinal yoldan doğduğu ve doğum sırasında sorunu olmadığı öğrenildi. Sağlıklı 29 yaşındaki anne ve 34 yaşındaki baba üçüncü dereceden akraba idi. Sağlıklı 7 yaşında kız ve 11 yaşında erkek kardeşi vardı. Aile üyeleri arasında kondrodizplazi benzeri özellikleri olan kimse yoktu. Olgumuz indeks vaka idi.

Olgunun fizik muayenesinde ağırlığı 6.400 gr (3-10p), boyu 61 cm (3-10p), baş çevresi 37cm (<3p) idi. Ön fontanel ve arka fontanel kapalı, burun kökü basık, belirgin frontal bölgeler ve düşük kulaklar şeklinde dismorfik yüz görünümü mevcuttu (Resim 1).

Baş kontrolü bulunmayan ve belirgin hipotonisitesi mevcut olan olguda göz muayenesinde bilateral katarakt saptandı. Radyolojik incelemesinde proksimal uzun kemik boylarında kısalık (Resim 2a), vertebra grafilerinde alt torakal vertebralarda koronal fissür (Resim 2b) ve diz grafisinde noktalar şeklinde kalsifikasyon görünümü (Resim 2c) belirlenen olguda rizomelik kondrodizplazia punktata düşünüldü.

Kranyyal manyetik rezonans görüntüsü, ekokardiyografi, elektroensefalografi ve abdomen USG'si normal değerlendirildi. Labaratuvar incelemesinde kromozom analizi 46,XY idi. TORCH (toksoplazma, diğer infeksiyonlar, rubella, sitomegalovirüs ve herpes simpleks) serolojisi negatif, biyokimyasal değerleri, tam kan sayımı, amonyak, laktat, plazma ve idrar aminoasitleri, idrarda kondroin



Resim 1. Hipotonosite nedeniyle başvuran, bilateral katarakt, burun kökü basıklığı, belirgin frontal bölgeler ve düşük kulaklar şeklinde dismorfik bulguları olan olgunun yüz görünümü

sulfat, tiroid fonksiyon testleri, uzun zincirli yağ asidi [hexacosanoic (C26:0) asit; 0,64 µmol/L (Normal: 0,6-1,3 µmol/L)] ve fitanik asit [1,38 µmol/L (Normal: 0,42-3,77 µmol/L)] düzeyi normal sınırlar içerisindeydi.

Mevcut bulgular, radyolojik görüntüler ve labaratuvar incelemeleri ile olguya rizomelik kondrodizplazia punktata tanısı kondu. Aileye bilgi ve genetik danışma verildikten sonra hasta izleme alındı. İzlemin ikinci ayında araya giren alt solunum yolu enfeksiyonunu takiben olgu eksitus oldu.

Tartışma

Sunulan olgu otozomal resesif geçişli RCDP olarak değerlendirildi. Olgunun erkek cinsiyet olması, X'e bağlı resesif kalıtılan olgularda klinik tablonun daha iyi seyretmesi ve asimetric ekstremite tutulumunun olmaması nedeni ile X'e bağlı dominant ve resesif kalıtılan şekilleri elimine edildi. Olguda bulunan simetrik ekstremite kısalığının otozomal resesif şeklin bir karakteristiği olması, ayrıca kataraktın otozomal dominant ve tibia-metakarpal şekillere göre otozomal resesif şekilde daha sık görülmesi, rizomelinin olması, indeks vaka olması, ailede benzer bulguların olmaması nedeni ile otozomal dominant kalıtımla geçen klinik form elimine edildi.

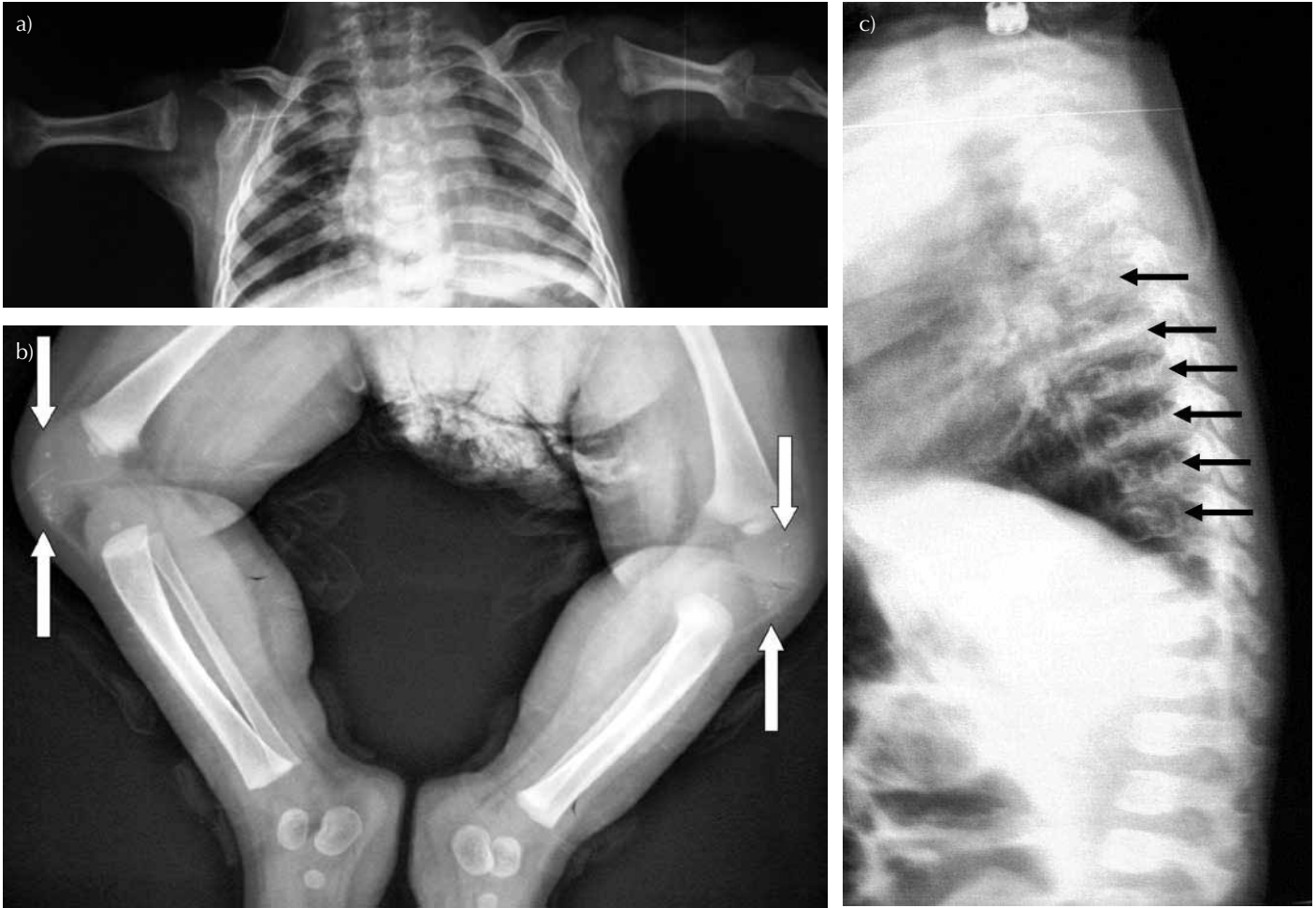
Peroksizomal bir hastalık olan RCDP'de plazminojen sentezi defektlidir. Kolesterol biyosentezindeki bozuklukların peroksizomal defektler ile ilişkisi bildirilmiştir (1, 5). Kolesterol biyosentezinde bozuklukla birlikte olan Smith-Lemni Opitz sendromu, CHILD sendromunda punktata görünüm olması kolesterol biyosentezindeki bozukluklarla ilişkili olabilir (4). Olguda kolesterol düzeylerinin normal olması, rizomelinin varlığı, klinik ve laboratuvar bulgular ile Smith-Lemni Opitz sendromu ve CHILD sendromu düşünülmedi.

White ve arkadaşları (10) hastaların %90'ının 1,5-2 yaşa kadar, %50'sinin 6-6,5 yaşa kadar yaşayabildiklerini ve iki ayını geçen RCDP olgularının %84'ünde klinik nöbet gözlendiğini bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda epileptik nöbet ve EEG anormalliyi saptanmadı. Aynı çalışmada RCDP tüm süt çocuklarında eklem kontaktürleri, bilateral katarakt ve ağır büyüme ve psikomotor gerilik bildirilmiştir (10). Olgumuzda katarakt ve hipotoni ön planda idi.

Peroksizomal hastalıklardan Zelleweger sendromu, Neonatal adrenolökodistrofi ve Infantil Refsum hastalığında hipotoni rapor edilmiştir. RCDP tip 2'de de hipotoni olabileceği belirtilmiştir (11). Diğer RCDP tipleri ile hipotoni birlikteliğinin nadir olduğu ancak hastalığın erken döneminde görülebileceği ve özellikle 6 aydan sonra tabloya eklem kontraktürlerinin hakim olduğu belirtilmiştir (4, 7, 10). Olgunun erken dönemde tanı alması var olan hipotoninin zamanla hipertoniye dönüşebileceğini, kontraktürler oluşabileceğini ve/veya RCDP tip 2 olabileceğini düşündürdü. Ancak ileri moleküler çalışma yapılmadı.

Rizomelik kondrodizplazia punktatalı olgularda torasik ve lomber vertebralarda koronal fissür ve iktiyozis benzeri cilt lezyonları bildirilmiştir (4, 5, 7, 12). Bizim olgumuzda da alt torakal vertebralarda daha belirgin olan koronal fissürler izlendi. Ancak iktiyozis benzeri cilt lezyonlarına rastlanmadı.

Rizomelik kondrodizplazia punktata dışında, warfarin ve fenitoin embriyopatilerinde de epifizlerde punktata kalsifikasyonlara sıklıkla rastlanabileceği, ancak ekstremiteelerde rizomelinin görülmeyeceği



Resim 2. Baş kontrolü bulunmayan, belirgin hipotonisitesi olan, bilateral katarakt saptanan olgunun radyolojik incelemesi. a) Üst ekstremitte proksimal kemiklerinde rizomelik kısalık. b) Alt torakal vertebralarda daha belirgin olan koronal fissürler. c) Diz grafide punktata kalsifikasyon görünümü

bildirilmiştir (4, 5, 7). Olgunun öyküsünde, annenin prenatal dönemde ilaç alımının olmaması ve rizomelinin varlığı warfarin ve fenitoin embriyopatilerini dışlıyordu. Ayrıca trizomi 18 ve 21 ile mukopolisakkaridoz tip II kemiklerde punktata kalsifikasyona sebep olabilir (5, 12, 13). Kalsifikasyonların sıklıkla kalkaneusta olması ve rizomelinin görülmemesi RCDP'nin bu olgularla ayırımı sağlıyordu. Olgudaki uzun kemiklerde rizomelinin varlığı ve uzun zincirli yağ asitleri değerlendirmesinin normal olması; hepatomegali, katarakt, hipotoni, yüksek alın, patellar punktata kalsifikasyonlar ile karakterli Zellweger sendromu ve diğer peroksizomal hastalıklardan ayıran en önemli bulgularıdır.

Günümüzde RCDP tanısı sendroma uyan klinik özellikler ve fibroblast kültüründe plazminojen sentezi çalışması gibi biyokimyasal bulgular ile konulmaktadır (4, 7, 14). Olguda anne-baba akrabalığı, hipotoni, rizomelik kondrodizplazia punktatanın klinik ve radyolojik bulgularını taşıması, kranial MRG'nin ve sürrenal USG'nin normal olması ile RCDP tanısını düşünüldü. Uzun zincirli yağ asitleri ve fitanik asit düzeyinin normal olması ile RCDP tanısı desteklendi. Ancak ileri enzim çalışmaları yapılamadı.

Rizomelik kondrodizplazia punktatalı hastalar genellikle solunum yolu enfeksiyonları ile kaybedilmektedir (3, 10, 11). Olgumuzda

izlemin ikinci ayında alt solunum yolu enfeksiyonunu takiben ek-situs oldu.

Sonuç

Rizomelik kondrodizplazia punktata nörolojik, oftalmolojik, respiratuar, iskelet, dermatolojik bulgular ile seyreden peroksizomal hastalık grubunda nadir görülen bir hastalıktır. Hipotoni RCDP'li hastalarda erken dönemde gözlenen bir bulgudur. Bununla birlikte RCDP'li çocuğu olan bir aileye, ultrasonografi ve biyokimyasal çalışmalarla erken prenatal tanı konulabilir. Genetik danışma ile tekrarların önlenmesi sağlanabilir.

Teşekkür

Çalışmamıza olan katkılarından dolayı Pediatrik Radyoloji Bilim-dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ali Yıkılmaz'a teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazarlık katkıları: Fikir ve deneylerin tasarlanması: SK, HP, HG, MC. Olgunun muayene ve takibi: HGP, MC. Verilerin analizi: MC. Yazının hazırlanması: SK, MC. Tüm yazarlar yazının son halini okumuş ve onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Ikegawa S, Ohashi H, Ogata T, Honda A, Tsukahara M, Kubo T, et al. Novel and recurrent EBP mutations in X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet* 2001; 94(4): 300-5. [\[CrossRef\]](#)
2. Bams-Mengerink AM, Majoie CB, Duran M, Wanders RJ, Van Hove J, Scheurer CD, et al. MRI of the brain and cervical spinal cord in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Neurology* 2006; 66(6): 798-803. [\[CrossRef\]](#)
3. Pascolat G, Zindeluc JL, Abrão KC, Rodrigues FM, Guedes CI. Rhizomelic chondrodysplasia punctata - case report. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79(2): 189-92. [\[CrossRef\]](#)
4. Steinberg SJ, Dodt G, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB, Moser HW. Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763(12): 1733-48. [\[CrossRef\]](#)
5. Güngör S, Celiloğlu C, Kocamaz E, Özen M, Akıncı A. Rizomelik Kondrodizplazia Punctata. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 13(3): 181-4.
6. Wardinsky TD, Pagon RA, Powell BR, McGillivray B, Stephan M, Zonana J, et al. Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata and survival beyond one year: a review of the literature and five case reports. *Clin Genet* 1990; 38(2): 84-93. [\[CrossRef\]](#)
7. Wanders RJ, Waterham HR. Peroxisomal disorders I: biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. *Clin Genet* 2005; 67(2): 107-33. [\[CrossRef\]](#)
8. Raymond GV. Peroxisomal disorders. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11(6): 572-6. [\[CrossRef\]](#)
9. Powers JM, Moser HW. Peroxisomal disorders: genotype, phenotype, major neuropathologic lesions and pathogenesis. *Brain Pathol* 1998; 8(1): 101-20. [\[CrossRef\]](#)
10. White AL, Modaff P, Holland-Morris F, Pauli RM. Natural history of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet* 2003; 118A(4): 332-42. [\[CrossRef\]](#)
11. Shimozawa N. Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. *J Inher Metab Dis* 2007; 30(2): 193-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Andersen PE, Justesen P. Chondrodysplasia Punctata. Report of two cases. *Skeletal Radiol* 1987; 16(3): 223-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Singh I, Johnson GH, Brown FR 3rd. Peroxisomal disorders. Biochemical and clinical diagnostic considerations. *Am J Dis Child* 1988; 142(12): 1297-301.
14. Takano H, Smith WL, Sato Y, Kao SC. Cervical spine abnormalities and instability with myelopathy in warfarin-related chondrodysplasia: 17 year follow-up. *Pediatr Radiol* 1998; 28(7): 497-9. [\[CrossRef\]](#)