

Piknodizostozis: Üç kardeş olgunun bildirimi

Pycnodysostosis: Report of three siblings

Sema Yıldız¹, Sibel Karayol¹, Birgül Mutlu², Hasan Çeçe¹

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Şanlıurfa.

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Adana.

Yazışma Adresi:

Yard. Doç. Dr. Sema Yıldız, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Tlf: 0 414 3163963 - 2328, Faks: 0 414 3151181, E-mail: drsemayildiz@yahoo.com

Özet:

Piknodizostozis, enzim Katepsin K'yi kodlayan gendeki mutasyona bağlı kemiklerde görülen nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Boy kısalığı şikâyeti ile başvuran 23, 13 ve 6 yaşındaki üç erkek kardeşin fizik muayenesinde fontanel ve kraniyal sütürlerin kapanmasında gecikme, yüksek damak, diş anomalileri, mikrognati, kısa el ve ayak parmakları saptandı. Direkt röntgen grafilerinde osteoskleroz, akromezomelik kısalık, akroosteoliz, sütür ve fontanellelerde açıklık, maksilla hipoplazisi, genişlemiş mandibular açı, uzun kemiklerde kortikal kalınlaşma mevcuttu. Bu bulguları ile Piknodizostozis tanısı konulan olgular, klinik ve direkt röntgen özellikleri ile sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: boy kısalığı, osteoskleroz, piknodizostozis

Abstract:

Pycnodysostosis is a rare lysosomal storage disease of the bone caused by a mutation in the gene that encodes the enzyme cathepsin K. Three brothers at 23, 13, and 6 years old admitted to our institution with chief complaint of short stature. Physical examination revealed delayed closure of sutures and fontanelles, grooved palate, teeth anomalies, micrognathia, and short phalanges. Roentgenograms revealed generalized osteosclerosis, acromesomelic shortness, acroosteolysis, widened cranial sutures and open fontanelles, hypoplasia of maxilla, loss of mandibular angle and increased cortical thickness of long bones. Herein, we report clinical and radiological findings of three cases with Pycnodysostosis.

Key words: short stature, osteosclerosis, pycnodysostosis

Giriş

Piknodizostozis, katepsin K genindeki defekt sonucu, osteoskleroz, kemik kırılabilirliği, boy kısalığı, fontanel ve kraniyal sütürlerin kapanmasında gecikme, diş anomalileri, mandibular hipoplazi ve mandibular açının artması ile karakterize otozomal resesif geçişli nadir görülen bir iskelet displazisidir (1). Bu olgu sunumu ile boy kısalığı nedeniyle başvuran, anne baba arasında ikinci dereceden akrabalık olan, radyolojik ve klinik bulguları ile Piknodizostozis tanısı konulan üç kardeş olgu sunulmuştur.

Olgu 1:

Yirmi üç yaşında erkek olgu boy kısalığı yakınmasıyla başvurdu. Anamnezinden doğum ve neonatal döneme ait problem yaşanmadığı, 14 kardeşinden 3'ünde benzer şikâyetler olduğu öğrenildi. Fizik incelemesinde boyu 160 cm, vücut ağırlığı 65 kg, üst segment uzunluğu 83,5 cm, alt segment uzunluğu 76,5 cm, ön fontanelde açıklık, yüksek damak, mikrognati, dişlerde bozukluk, hafif eksoftalmus, kısa el ve ayak parmakları saptandı. Laboratuvar değerlendirmesinde tam kan sayımı, serum kalsiyum, fosfat, alkalen fosfataz, tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve parathormon (PTH) düzeyleri normal sınırlardaydı. Direkt grafilerinde yaygın kemik dansite

artışı, akromezomelik kısalık, akroosteoliz (Resim 1-A), uzun kemiklerde kortikal kalınlaşma ve sağ tibia diyafizinde kırık tespiti için uygulanan internal fiksator (Resim 1-B), sütür ve fontanellelerde açıklık, maksilla hipoplazisi (Resim 1-C), bilateral klavikulanın akromial ucunda osteolizis mevcuttu.

Olgu 2:

Aynı yakınma ile getirilen 13 yaşındaki erkek kardeşin anamnezinden doğum ve neonatal döneme ait problem yaşanmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde boyu 120,5 cm, kilosu 28,5 kg olup boyu ve kilosu 3 persentilin altında idi. Üst segment uzunluğu 63,5 cm, alt segment uzunluğu 57 cm, ön fontanel 2x2 cm, arka fontanel 0,5x0,5 cm açıktı. Diğer kardeşi ile benzer fizik muayene bulguları vardı. Laboratuvar değerlendirmesinde tam kan sayımı, serum kalsiyum, fosfat, alkalen fosfataz, PTH, TSH, büyüme hormonu (GH) ve serbest T4 düzeyleri normal sınırlarda idi. Direkt grafilerinde; sütür ve fontanellelerde açıklık, maksiller hipoplazi, mandibula açısında artış (Resim 1-D), yaygın kemik dansite artışı, akromezomelik kısalık, coxa valga ve Erlenmayer deformitesi (Resim 1-E), bilateral klavikulanın akromial ucunda osteolizis (Resim 1-F) mevcuttu.

Olgu 3:

Altı yaşında erkek olgunun anamnezinden doğum ve neonatal döneme ait problem yaşanmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde boyu 92 cm, kilosu 14,5 kg olup vücut ölçümleri 3 persentilin altında idi. Üst segment uzunluğu 49 cm, alt segment uzunluğu 43 cm olup, fizik muayene bulguları diğer iki kardeşi ile benzerdi. Laboratuvar değerlendirmesinde tam kan sayımı, serum kalsiyum, fosfat, alkalen fosfat, PTH, TSH, GH veserbest T4 düzeyleri normal sınırlardaydı. Direkt grafilerinde, distal falanklarında rezorpsiyon (Resim 1-G), ön fontanel ve sütürlerde açıklık, mandibula ve maksilla hipoplazisi, genişlemiş mandibular açı (Resim 1-H), uzun kemiklerde kortikal kalınlaşma ve yaygın kemik dansite artışı (Resim 1-I) izlendi.

Her üç olgunun fizik muayene ve radyolojik bulguları değerlendirildiğinde Piknodizostozis tanısı konuldu. Piknodizostozis tanısını doğrulamak amacıyla DNA analizi önerildi ancak finansal problemler nedeniyle hastalar tarafından kabul edilmedi.

Tartışma

Piknodizostozis (OMIM 265800), Yunanca 'pynos':yoğun, 'dys':defektif, 'osteon':kemik kelimelerinden türemiştir (2). İlk defa 1962' de Maroteaux ve Lamy tarafından tanımlanmıştır (3). Kısa boy, artmış kemik dansitesi, kranial sütürlerin kapanmasında gecikme, mandibula hipoplazisi mandibüler açının artması, displastik klavikular, akroosteolizis (el ve ayağın terminal falanklarının erimesi), diş anomalileri ve artmış kemik kırılabilirliği ile karakterize nadir görülen otozomal resesif bir iskelet displazisidir (4).

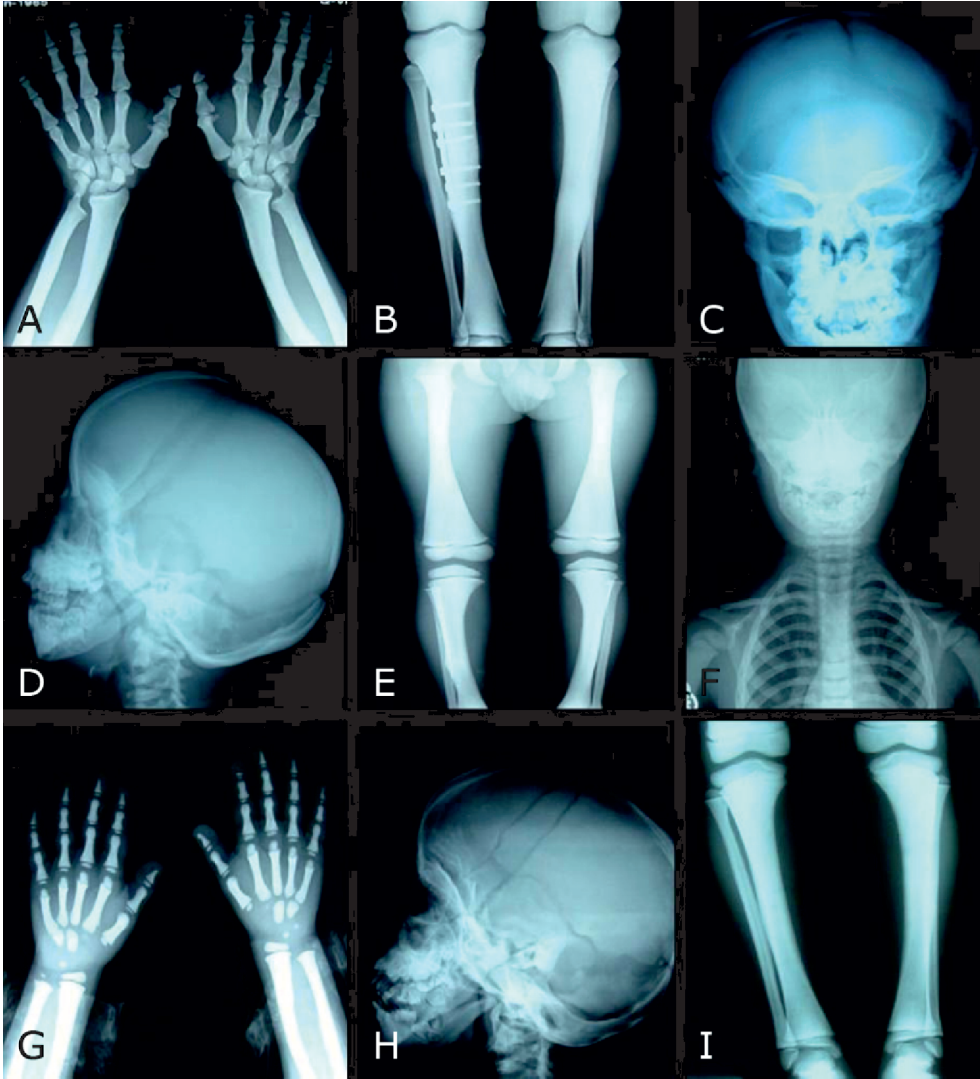
Piknodizostozis, lizozomal bir proteaz olan katepsin K genindeki defektten kaynaklanır. Katepsin K geninin 1q21'de lokalize olduğu gösterilmiştir (5). Katepsin K, kemik matriks rezorpsiyonunda majör rol oynayan bir proteazdır. Enzim eksikliği nedeniyle trabeküler ve lameller kemik yapının bütünlüğü bozulmakta ve transvers kırığa eğilim olmaktadır (1).

Displazinin fizik muayene bulguları olarak; patolojik boy kısalığı, fontanelerde açıklık, çıkıntılı burun, dişlerde bozukluk, mikrognatiye bağlı tipik yüz görünümü, kısa el ve ayak parmakları sayılabilir. Bizim hastalarımızda Piknodizostozis için tarif edilen yüz görünümü mevcuttu. Radyolojik bulguları ile tanısı konulabilen bu displazide, maksiller ve mandibular hipoplazi, mandibular açıda artma, sütürlerde açıklık, klavikula ucunda hipoplazi, diz ve kalça eklemde koksartriti, diz ve kalça eklemde koksartriti, el ve ayak distal falanklarında hipoplazi, ekstremitelerde kırıklar, kemik dansitesinde artış izlenir (6). Tanımlanan tüm bulgular mevcut olmakla beraber ilk olgumuzda

patolojik kırık ve her üç olgumuzda kemiklerde dansite artışı mevcuttu.

Piknodizostozisin ayırıcı tanısının yapılmasında da radyolojik bulgular oldukça önem taşır. Ayırıcı tanısında osteopetrozis ve kleidokranial displazi akla gelmelidir. Osteopetroziste boy kısalığı beklenmez. Ayrıca kemik yapıdaki skleroz daha belirgin olup, korteks ve kemik iliği ayırımı yapılamaz. Osteopetroziste, sütürler ve fontaneler etkilenmez, mandibula, klavikula, el ve ayaklarda displastik görünüm mevcut değildir. Kleidokranial displazide ise boy kısalığı yoktur ve osteoskleroz izlenmez. Kafatası tabanı hiperdens görünümde olsa da sütürler normaldir. Klavikuladaki bozukluk piknodizostozise göre daha ağır olmakla birlikte, mandibula ve el-ayaklarda displastik görünüm izlenmez. Ayrıca bu hastalık grubunda kırığa eğilim de saptanmaz.

Sonuç olarak; Piknodizostozis, nadir görülen genetik bir bozukluk olup ailesel özellik göstermektedir. Genetik değerlendirmenin yaygın olmadığı veya hastalar tarafından kabul edilmediği durumlarda tanının doğru konulabilmesi için klinik ve radyolojik bulguların iyi bilinmesi gerekir.



Resim 1. (A) Bilateral el ön-arka röntgenogramda falanksların distalinde osteolizis, kemiklerde dansite artışı, (B) Bilateral bacak ön-arka röntgenogramda sağ tibia diyafizine uygulanan internal fiksator, bilateral tibia ve fibulada kortikal kalınlaşma, (C) Kafa ön-arka röntgenogramda koronal ve sagittal sütürlerde açıklık, maksilla hipoplazisi ve displastik yerleşimli dişler izlenmektedir. (D) Kafa lateral röntgenogramda koronal ve lambdoid sütürlerde açıklık, maksilla hipoplazisi, mandibula açısında artış ve displastik yerleşimli dişler, (E) Bilateral alt ekstremité ön-arka röntgenogramda kemiklerde dansite artışı, Erlenmayer deformitesi ve akromezomelik kısalık, (F) PA akciğer grafisinde bilateral klavikulanın akromial ucunda osteolizis izlenmektedir. (G) Bilateral el ön-arka röntgenogramda kemiklerde dansite artışı, sol 3. falanksların distalinde osteolizis, (H) Kafa lateral röntgenogramda koronal ve lamdoid sütürlerde açıklık, maksilla hipoplazisi, mandibular açıda artış, displastik yerleşimli dişler, (I) Bilateral bacak ön-arka röntgenogramda kemiklerde dansite artışı ve kortikal kalınlaşma izlenmektedir.

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

1) Fratzi-Nelman N, Valenta A, Roschger P, et al. Decreased bone turnover and deterioration of bone structure in two cases of pycnodysostosis. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89 (4):1538–1547.
2) Maroteaux P, Lamy M. La Pycnodysostose. Presse Med 1962; 70:999..

3) Schilling AF, Mülhausen C, Lehmann W, et al. High bone mineral density in pycnodysostotic patients with novel mutation in the propeptide of cathepsin K. Osteoporos Int 2007; 18 (5):659–669.
4) Polymeropoulos MH, Ortiz De Luna RI, Ide SE, et al. The gene for Pycnodysostosis maps to human chromosome 1 cen-q21. Nat Genet 1995; 10

(2):238–239.

5) Gelb BD, Shi GP, Chapman HA et al.. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. Science 1996; 273 (5279):1236–1238.

6) Meschan I. Roentgen signs in diagnostic imaging. 2nd ed. Philadelphia:W.B. Saunders Company, 1985; 320–321.