

Omurgayı Tutan Sendromlar

1. BASKI

Editör:

Dr. Mehmet Bülent BALIOĞLU

Editör Yardımcıları:

Dr. İ. Teoman BENLİ

Dr. Fatih DİKİCİ

Türk Omurga Derneği Yayınları-6
2016

**Türk Omurga Derneği adına sahibi:
Prof. Dr. İ. Teoman BENLİ**

Türk Omurga Derneği Yönetim Kurulu:

BAŞKAN

İ. Teoman Benli • *i.teoman.benli@gmail.com*

2. BAŞKAN

Sait Naderi • *saitnaderi@yahoo.com*

SEKRETER

Mehmet Aydoğan • *ortospine@yahoo.com*

SAYMAN

Hakan Sabuncuoğlu • *hsabuncuoglu@gmail.com*

ÜYELER

Ender Oflluoğlu • *enderoflluoglu@yahoo.com*

Yetkin Söyüncü • *ysoyuncu@hotmail.com*

Uygur Er • *uygurur@gmail.com*

Metin Özalay • *metinozalay@gmail.com*

Deniz Konya • *drdkonya[at]hotmail.com*

Fatih Dikici • *fatihdikici71@hotmail.com*

ISBN: 978-975-6813-93-5

Türk Omurga Derneği'nden izinsiz bu kitaptan kısmen veya tamamen alıntı yapılamaz ve izinsiz yeni baskısı yapılamaz.

Tüm telif hakları Türk Omurga Derneği adına
Prof. Dr. İ. Teoman Benli'ye aittir.

Rekmay Yayıncılık

www.rekmay.com.tr

Ankara, 2016

KATKIDA BULUNANLAR

(ALFABETİK SOYADI SIRASI İLE)

• **Op. Dr. Turgut AKGÜL**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

• **Op. Dr. Yunus Emre AKMAN**

S.B. Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Op. Dr. Akif ALBAYRAK**

S.B. Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Op. Dr. Yavuz ARIKAN**

S.B. Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Op. Dr. Yunus ATICI**

S.B. Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Doç. Dr. Mehmet AYDOĞAN**

Bosphorus Spine Center, Ümraniye, İstanbul.

• **Dr. Murat Hamit AYTAR**

Acıbadem Üniversitesi Tıp Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Maslak, İstanbul.

• **Doç. Dr. Mehmet AYVAZ**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara.

• **Op. Dr. Mehmet Bülent BALİOĞLU**

S.B. Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Op. Dr. M. Kürşat BAYRAKTAR**

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Prof. Dr. İ. Teoman BENLİ**

Özel Şişli Kolan International Hospital, Ortopedi ve Travmatoloji Bölüm Başkanı, Şişli, İstanbul.

• **Doç. Dr. Serkan BİLGİÇ**

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Doç. Dr. Halil BURÇ**

Hisar Intercontinental Hospital, Ümraniye, İstanbul.

• **Op. Dr. Dilber Ayçiçek ÇEÇEN**

S.B. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul.

- **Doç. Dr. Gültekin Sıtkı ÇEÇEN**
S.B. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.
- **Doç. Dr. H. Gökhan DEMİRKIRAN**
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- **Doç. Dr. Fatih DİKİCİ**
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
- **Op. Dr. Tahir Mutlu DUYMUŞ**
S.B. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.
- **Yrd. Doç. Dr. Ali Haluk DÜZKALIR**
Buruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İstanbul.
- **Op. Dr. Tuluhan Yunus EMRE**
Memorial Hizmet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.
- **Prof. Dr. Uygur ER**
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, Düzce.
- **Yrd. Doç. Dr. Sinan ERDOĞAN**
Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
- **Doç. Dr. Ömer ERŞEN**
GATA, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara.
- **Op. Dr. Mehmet Nuri ERDEM**
Özel Sur Hastanesi, Ümraniye, İstanbul.
- **Op. Dr. Sinan ERDOĞAN**
Liv Hospital Omurga Cerrahisi Merkezi, İstanbul.
- **Doç. Dr. Hüseyin Yener ERKEN**
Özel Şişli Kolan International Hospital, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Şişli, İstanbul.
- **Doç. Dr. Mehmet Nurullah ERMİŞ**
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
- **Doç. Dr. Deniz GÜLABİ**
S.B. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.
- **Prof. Dr. Azmi HAMZAOĞLU**
İstanbul Florence Nighthingel Hastanesi Omurga Cerrahisi Merkezi, İstanbul.
- **Yrd. Doç. Dr. Sinan KAHRAMAN**
Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
- **Op. Dr. Emre KARADENİZ**
S.B. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Op. Dr. Hilmi KARADENİZ**

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

• **Op. Dr. Deniz KARGIN**

S.B. Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Op. Dr. İsmail Emre KETENCİ**

S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Op. Dr. Murat KORKMAZ**

S.B. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Dr. Sertaç MEYDANERİ**

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

• **Doç. Dr. Ender OFLUOĞLU**

S.B. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul.

• **Op. Dr. İsmail OLTULU**

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

• **Op. Dr. Mahmut Şafak ONBAŞIOĞLU**

Özel Şişli Kolan International Hospital, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Şişli, İstanbul.

• **Op. Dr. Ali ÖNER**

S.B. Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Op. Dr. Selçuk ÖZDOĞAN**

S.B. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul.

• **Öğr. Gör. Dr. Okan ÖZKUNT**

Acibadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul.

• **Op. Dr. Seçkin SARI**

Memorial Hizmet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Öğr. Gör. Dr. Kerim SARIYILMAZ**

Acibadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul.

• **Doç. Dr. Bekir Yavuz UÇAR**

İstanbul Florence Nighthingel Hastanesi Omurga Cerrahisi Merkezi, İstanbul.

• **Doç. Dr. Ali Akın UĞRAŞ**

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

• **Op. Dr. Ayhan ULUSOY**

S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Doç. Dr. Onat ÜZÜMCÜGİL**

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

• **Op. Dr. Hakan Serhat YANIK**

S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

• **Yrd. Doç. Çağlar YILGÖR**

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Maslak, İstanbul.

TÜRK OMURGA DERNEĞİ BAŞKANINDAN

Saygıdeğer meslektaşlarım, Mayıs 2015’de Türk Omurga Derneği Yönetim Kurulu Başkanı olarak göreve geldikten sonra, benim ve Yönetim Kurulu’nun 4 temel hedefimiz vardı. Bunlar, Eurospine Diploma ve TOD Müfredat kursları ve bölgesel toplantılar yapmak, böylelikle hem meslektaşlarımızın eğitimine katkıda bulunmak, hem de Türkiye’nin her yerinde meslektaşlarımızla kaynaşarak, omurga cerrahisini sevdirmek, gerekli alt yapıyı hazırlayıp genç meslektaşlarımıza yurt dışı burs olanakları sağlayarak onların eğitimine destek olmak, Ortopedi ve Nöroşirurji ailelerini yakınlaştırarak, ortak eğitim etkinlikleri yapmak, eşgüdüm komisyonu yardımıyla TTB-HUV ve SGK-SUT listelerini eşleştirmek ve son olarak bence en önemlisi gelecek nesillere bırakacağımız gerçek kalıcı eserler olan kitaplar çıkartmaktır. İkisi yeni baskı olmak üzere bu dönemde 10 kitap çıkartılması planlanmaktadır.

Öncelikle menmuniyetle ifade etmeliyim ki, ilk üç hedefimize neredeyse tamamı ile ulaşılmış durumdayız. TTB-HUV listeleri gücellenerek eşleştirilmiştir. SRS ve Eurospine Kongrelerine 4 katılım bursu yanısıra, Amerika Birleşik Devletlerinde 3 önemli klinikte 2 ‘şer aylık, Hollanda’da 2’şer aylık klinik çalışma bursları ve İngiliz Omurga Cerrahisi ile yaptığımız anlaşma ile 1 adet “travelling fellowship” bursu sağlanmıştır. Daha önceki yönetimce sağlanan yine 1’er aylık İtalya ve Macaristan’daki “Omurga Tümörleri” bursuna da devam edilmiştir. Bölgesel toplantıların ilki Adana’da yapılmış, çevre illerden büyük bir katılımıla, mükemmel birr toplantı yapılmıştır. İkincisi Ankara’da yapılacaktır. Eurospine modüllerinin 1-3 ve 2-4 yapılmıştır.

*Son olarak ve bence en önemli hedefimize gelince, şüphesiz bu hedef zor ve yorucu bir çalışma gerektiren kitaplar hazırlanmasıdır. Önceki yönetimce hazırlanan “Omurga ve Spinal Kord Tümörlerinde Tanı ve Tedavi” kitabı Türk Omurga Yayınları-3 olarak basılmış ve tüm üyelere ücretsiz yollanmıştır. 2006 yılında basılan editörlüğünü benim yaptığım, “Omurga Enfeksiyonları” kitabı güncellenerek yeni baskısı yapılmış ve bu kitap da ve tüm üyelere ücretsiz yollanmıştır. Şimdi TOD yayınlarının 6. kitabı olan “**OMURGAYI TUTAN SENDROMLAR**” kitabını yayınlıyoruz. Bu kitabın omurgaya gönül vermiş tüm meslektaşlarımıza yararlı olacağına inancım tamdır. Üstelik bu kitap bu konuda yayınlanan tek kitaptır. Titiz bir çalışmanın ürünüdür. Başta **Kitap Editörü Dr. Mehmet Bülent BALIOĞLU’na**, editör yardımcısı, Dr. Fatih DİKİCİ ve tüm TOD Yönetim Kurulu üyelerine, tüm bölüüm yazarı meslektaşlarımıza, Rekmay Yayınevinden Sayın Ahmet Hagur’a, Özlem Türkmen’e ve çalışanlarına ve adını zikredemediğim emeği geçen herkese sonsuz teşekkürü borç bilirim.*

Saygılarımla

Prof. Dr. İ. Teoman BENLİ
Türk Omurga Derneği Başkanı

ÖNSÖZ

Günümüzde ileri görüntüleme yöntemleri ve klinik araştırmalar sonucu bir çok hastalık ve sendromlarla birlikte eşlik eden omurga deformitelerinin saptanması ve anlaşılması daha kolay mümkün olabilmektedir. Ancak az karşılaşılan ve özellikle sendromlar ile birlikte eşlik eden omurga deformiteleri hakkında literatür bilgisi ve klinik deneyim halen kısıtlı bulunmaktadır.

Omurga hastalıkları ve cerrahisi ile uğraşan hekimlerin bile nadir olarak karşılaştığı sendromlar ile ilişkili omurga deformiteleri konusunda daha kapsamlı kaynaklara gereksinim vardır. Bundan yola çıkarak 2015 yılında Türk Omurga Derneği başkanı sayın **Prof. Dr. Teoman BENLİ** önderliğinde "OMURGAYI TUTAN SENDROMLAR" başlığı altında günlük pratiğimizde oldukça nadir karşılaşılan bu rahatsızlıkları kapsayan, ilgilenen her branştan hekime yol göstermeyi amaçlayan bir kitap hazırlığına karar verildi.

Özellikle deneyimli hocalarımızın yanı sıra omurga cerrahisine gönül vermiş genç meslektaşlarımızın konuya ilgisini arttırmak ve yaygın katılımını sağlamak amaçlandı. Başlıca 7 bölüm ve toplam 42 başlık altında nadir karşılaşılan sendromlar ile ilişkili omurga deformiteleri incelendi.

Detaylı ve güncel literatür bilgisi yanında kendi olgularımızı içeren deneyimler ve olgu şekillerinin kullanılması hedeflendi. İlk olarak hazırladığımız bu kitabımızın bazı eksikleri olabilir, ancak ilerleyen zaman içinde omurga tutulumu ile giden sendromlarla ilgili daha fazla deneyim ve güncel bilginin sonraki baskılarda eklenerek kitabımızın zenginleştirilmesinin mümkün olacağına inanıyoruz.

Siz değerli okuyucularımızın eleştiri ve önerilerinin daha sonraki baskılarda bizlere yol gösterici olacağını umuyoruz. Konu ile ilgilenen tüm meslektaşlarımıza faydalı olmasını ümit ettiğimiz bu kitabın oluşturulması ve sonuçlandırılmasında emeği geçen başta editör ekibi olarak sayın TOD başkanı Prof. Dr. İ. Teoman BENLİ ve Doç. Dr. Fatih DİKİCİ'ye, tüm TOD yönetim kurulu üyelerine, Rekmay Yayınevinden Sayın Ahmet Hagur'a, Özlem Türkmen'e ve çalışanlarına, ismini burada zikremediğim herkese emekleri için teşekkürlerimi sunarım. .

Dr. Mehmet Bülent BALİOĞLU

Editör

İÇİNDEKİLER

I. BÖLÜM :

1. KONJENİTAL SKOLYOZ

- 1.1. Klippel-Feil Sendromu**3-14
Halil BURÇ, Mehmet AYDOĞAN
- 1.2. Kaudal Regresyon Sendromu (Sakral Agenezi)**.....15-28
Mehmet Bülent BALİOĞLU

II. BÖLÜM :

2. MEZENKİMAL VE KONNEKTİF DOKU BOZUKLUKLARI

- 2.1. Marfan Sendromu**.....31-40
Fatih DİKİCİ, Okan ÖZKUNT
- 2.2. Beals Sendromu**41-48
Seçkin SARI
- 2.3. Ehlers-Danlos Sendromu**49-56
Fatih DİKİCİ, Kerim SARIYILMAZ
- 2.4. LarsenSendromu**57-60
İsmail OLTULU, Ali Akın UĞRAŞ
- 2.5. Down Sendromu (Trisomy 21)**61-66
Yavuz Bekir UÇAR, Azmi HAMZAOĞLU
- 2.6. Von Reclinghausen Sendromu (Nörofibromatozis)**.....67-90
Yunus ATICI, Yavuz ARIKAN
- 2.7. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva**.....91-98
Yunus Emre AKMAN

III. BÖLÜM :

3. İSKELET DİSPLAZİLERİ

- 3.1. Akondroplazi**101-112
Serkan BİLGİÇ, Ömer ERŞEN
- 3.2. Hipokondroplazi**113-116
Serkan BİLGİÇ, Ömer ERŞEN
- 3.3. Psödoakondroplazi**117-124
Deniz KARGIN, Akif ALBAYRAK
- 3.4. Spondiloepifizial Displazi**125-132
Gültekin Sıtkı ÇEÇEN, Dilber Ayçiçek ÇEÇEN, Deniz GÜLABİ
- 3.5. Diastrofik Cücelik**133-142
Murat KORKMAZ
- 3.6. Kniest Dizplazi**143-150
Murat Hamit AYTAR, Çağlar YILGÖR
- 3.7. Kleidokranial Disostozis**.....151-164
Mehmet Bülent BALİOĞLU

IV. BÖLÜM :

4. DEPO HASTALIKLARI (MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR)

- 4.1. Hurler Sendromu (MPS I)**.....167-178
Sertaç MEYDANERİ, M.Nurullah ERMIŞ, İ. Teoman BENLİ
- 4.2. Morquio Sendromu (MPS IV)**179-196
Onat ÜZÜMCÜGİL, Hilmi KARADENİZ
- 4.3. Sly Sendromu (MPS VII)**197-202
Emre KARADENİZ, İ. Teoman BENLİ

V. BÖLÜM :

5. METABOLİK VE ENDOKRİN SENDROMLAR

- 5.1. Osteogenesis Imperfecta**205-220
Turgut AKGÜL

VI. BÖLÜM :

6. NÖROMUSKÜLER KÖKENLİ SENDROMLAR

- 6.1. Arnold Chiari Sendromu**223-236
Uygur ER
- 6.2. Gergin Kord Sendromu**237-250
Selçuk ÖZDEMİR, Ali Haluk DÜZKALIR
- 6.3. Duchen Musküler Distrofi**251-266
Ayhan ULUSOY
- 6.4. Artrogripozis Multipleks Konjenita**.....267-274
Gökhan DEMİRKIRAN
- 6.5. Friedreich Ataksisi**275-286
Mehmet AYVAZ

VII. BÖLÜM :

7. SINIFLANDIRILAMAYAN NADİR SENDROMLAR

- 7.1. Arskol Sendromu**289-292
Fatih DİKİCİ, Kerim SARIYILMAZ, Okan ÖZKUNT
- 7.2. Conradi Hünerman Sendromu**293-304
Kürşad BAYRAKTAR, İ. Teoman BENLİ
- 7.3. Crisponi Sendromu**305-312
Mehmet Nuri ERDEM, Mehmet AYDOĞAN
- 7.4. Currarino Sendromu**313-320
Tuluhan Yunus EMRE, Seçkin SARI
- 7.5. Escobar Sendromu**.....321-334
Mehmet Bülent BALIOĞLU

7.6. Freeman Sheldon Sendromu	335-342
<i>İsmail Emre KETENCİ</i>	
7.7. Hadju Cheney Sendromu	343-350
<i>Onat ÜZÜMCÜGİL, Hilmi KARADENİZ, İ. Teoman BENLİ</i>	
7.8. Kamptomelik Displazi	351-354
<i>Sinan KAHRAMAN</i>	
7.9. Metatropik Cücelik	355-360
<i>Deniz GÜLABİ</i>	
7.10. Prader Willi Sendromu	361-368
<i>H. Yener ERKEN</i>	
7.11. Proteus Sendromu	369-384
<i>H. Serhat YANIK</i>	
7.12. Riley Day Sendromu	385-390
<i>Sinan ERDOĞAN</i>	
7.13. Robinow Sendromu	391-396
<i>Emre KARADENİZ</i>	
7.14. Rubinstein-Taybi Sendromu	397-406
<i>Selçuk ÖZDEMİR, Ali Haluk DÜZKALIR</i>	
7.15. Saethre Chotzen Sendromu	407-416
<i>Ali ÖNER</i>	
7.16. Smith Fireman Myers Sendromu	417-420
<i>Tahir Mutlu DUYMUS</i>	
7.17. Weissenbacher Zweymüller Sendromu	421-426
<i>Ender OFLUOĞLU</i>	
İNDEKS	427-430

I. BÖLÜM KONJENITAL SKOLYOZ

1.1. Klippel Feil Sendromu

Halil BURÇ, Mehmet AYDOĞAN

Klippel-Feil Sendromu (KFS) nadir bir konjenital rahatsızlık olup ilk olarak 1912 yılında Fransa'da Maurice Klippel ve Andre Feil tarafından tanımlanmıştır⁽⁵⁾. Yedi servikal vertebradan en az 2 vertebranın konjenital füzyonu ve/veya segmentasyon kusuru ile karakterizedir. Kısa boyun, düşük saç çizgisi ve kısıtlı boyun hareket açıklığından oluşan klasik triad bu sendromu olan hastaların % 50'sinden azında görülür⁽¹⁾. Hastanın diğer bir başvuru şekli ise tortikolis olabilir bu durumda altta yatan iskelet anomalisi olup olmadığı grafiler ile değerlendirilmelidir. Omur cisimleri veya posterior elemanlardaki basit bir segmentasyon kusuru başta tilte ve rotasyona neden olmayabilir. Servikotorasik bölge veya subaksiyel bölgedeki segmentasyon kusurları sıklıkla tortikolise neden olmaktadır.

Sendromun gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte literatürde 42000 canlı doğumda bir görüldüğü bildirilmektedir⁽¹⁰⁾. Bayanlarda erkeklere oranla biraz daha fazla görülmektedir; bu oran 3:2 olarak literatürde bildirilmiştir⁽²⁾. Etiyolojisi hala tam olarak bilinmemesine rağmen yapılan araştırmalar sonucunda PAX gen ailesinde ve Notch sinyal yolağındaki defektin bu hastalığa neden olduğu suçlanmıştır⁽¹⁰⁾. Genel kanı olarak gestasyonun 3-8. haftalardaki segmentasyon kusurundan kaynaklandığı düşünülmektedir⁽¹⁾.

Klinik değerlendirme, doğal seyri ve tedavisi füzyonun pato-anatomisinden, eşlik eden anomalilerin tipi ve şiddetine göre farklılık arz edebilir. Sıklıkla eşlik eden anomaliler tablo 1’de özetlenmiştir (2).

Tablo-1. Klippel Feil Sendromunda sıklıkla eşlik eden anomaliler

Anomali	Hasta Yüzdesi
Konjenital skolyoz	> % 50
Kosta anomalileri	% 33
Sağırılık	% 30
Genitoüriner anomaliler	% 25-35
Sprengel deformitesi	% 20-30
Sinkinezi	% 15-20
Servikal kot	% 12-15
Kardiovasküler anomaliler	% 4-29

Andre Feil, KFS’nu 1919 yılında servikal, torakal ve lomber malformasyonlarına göre 3 e ayırmıştır (4):

- Tip I: Servikal vertebrada masif füzyonlar
- Tip II: 1 veya 2 vertebrada füzyon
- Tip III: Tip I ve Tip II Klippel Feil Sendromu ile birlikte torakal ve lomber omurga anomalilerinin olması.

Samartzis ve arkadaşları, 2006 yılında özellikle servikal anomalileri ortaya koyan bir yeni sınıflama yayınladılar (7):

- Tip I: Tek bir konjenital servikal segment füzyonu
- Tip II: Multiple bitişik olmayan konjenital füzyon olmuş servikal segment varlığı
- Tip III: Multiple bitişik konjenital füzyon olmuş servikal segment varlığı

KLİNİK ÖZELLİKLER:

Her ne kadar KFS'da doğuştan servikal anomalileri olsa da tanı genellikle ileri yaşlarda konulur. Hasta nörolojik, miyelopatik ve biyomekanik problemlerle gelir. Bu hastalardaki en sık şikayet ağrı, nörolojik defisit ve boyun hareket açıklığında azalmadır ⁽¹⁰⁾. Yenidoğan ve küçük çocuklarda klasik triad ile birlikte tortikolis görülmesi tanıyı kolaylaştırır. Tortikolis ile başvuran hastalarda mutlaka servikal grafilerin çekilmesi ve KFS'un ekarte edilmesi gereklidir. Eğer servikal omurga anomalisi tespit edilirse vertebral kolonun tamamının taranması gereklidir. Klasik triad bulguları silik olan hastalarda hareket kısıtlılığı yol gösterici olur ⁽¹⁾.

Servikal omurlarda füzyon tespit edildiğinde diğer eşlik eden anomaliler olup olmadığı detaylı olarak ilgili bilim dalları ile işbirliği yapılarak araştırılmalıdır. Kardiyak değerlendirme, renal ultrason ve işitme testleri ile taramalar yapılmalıdır. Daha az sıklıkla gastrointestinal sistem, respiratuar sistem ve dermatolojik incelemeler de unutulmamalıdır.

KFS hastada skolyoz tedavisi, doğumsal skolyoza benzer bir yaklaşımla tedavi edilir. Fakat kompensasyon için yeterli mesafe olmadığı için başın eğilmesine ve tortikolise neden olan ilerleyici servikal skolyoz ortaya çıkabilir. Zamanında ve yeterli müdahale edilmediği takdirde gövde dengesini bozan ciddi skolyozlar ile hasta baş başa kalabilir ⁽¹⁾.

Servikal füzyon varlığında kranioservikal bileşkede bir patoloji olup olmadığı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile detaylı olarak araştırılmalıdır. Omurilik basısı spinal darlık veya instabilite yakınmaları varsa özellikle MRG gereklidir. Dar kanal veya füzyon olmayan segmentlerde aşırı instabilite, radiküler ağrı veya miyelopatik yakınmalara neden olabilir ⁽¹⁾. Füzyon sıklıkla C3 seviyesine kadar uzanan vakalarda füzyon sahasına oksipitoservikal bileşkede dahil olabilir. Füzyon olmayan aksiyel servikal seviye veya seviyelerden dolayı aşırı hareketlilik ve sonucunda instabilite oluşabilir. Bunun sonucunda hasta karşınıza radiküler ağrı veya miyelopati ile gelir. Bu nedenle hasta ergenlik çağına kadar yakınması olmayabilir. Uzun seviye füzyonu olan hastalar kozmetik nedenlerden dolayı erken yaşta

belirlenebilir ⁽²⁾. Genellikle 13 yaş sonrası hastalarda bulgu görülmeye başlanır. Bu hipermobilité sonucunda erişkin yaşına gelindiğinde disk dejenerasyonları ve nörolojik hasarlar görülebilir ⁽¹⁾.

Stabil füzyonu olan asemptomatik hastaların çoğunda uzun süre servikal bulgular görülmeyebilir. Theiss ve arkadaşları, servikal füzyonu olan konjenital skolyozlu 32 hastada tanı anında servikal semptomlarının olmadığını bildirmişlerdir. 10 yıllık takiplerinde bu hastaların sadece yedisinde servikal yakınmalar geliştiğini bildirmişlerdir ⁽⁸⁾. Aynı şekilde Rouvreau ve arkadaşları, 12.5 yıllık takipte KFS'lu 19 çocuktan sadece beşinde nörolojik komplikasyon gelişimi bildirmişlerdir ⁽⁶⁾. Etkilenen seviye ve tipine göre nörolojik tablo değişiklik gösterebilir. Buna kafa tabanının anomalileri (Arnold Chiari malformasyonu) eklendiği takdirde nörolojik tabloda ataksi, baş dönmesi, nistagmus gibi nörolojik bulgular görülebilir. Bunun dışında beyin sapı bası bulguları (yutma ve konuşma güçlüğü), baziller impresyona bağlı hidrosefali (net görememe ve baş ağrısı) görülebilir. Nadiren vertebral arter tutulumuna bağlı olarak iskemi ve sonucunda epilepsi nöbetleri ve/veya diğer nörolojik tablolar ortaya çıkabilir ⁽¹⁾.

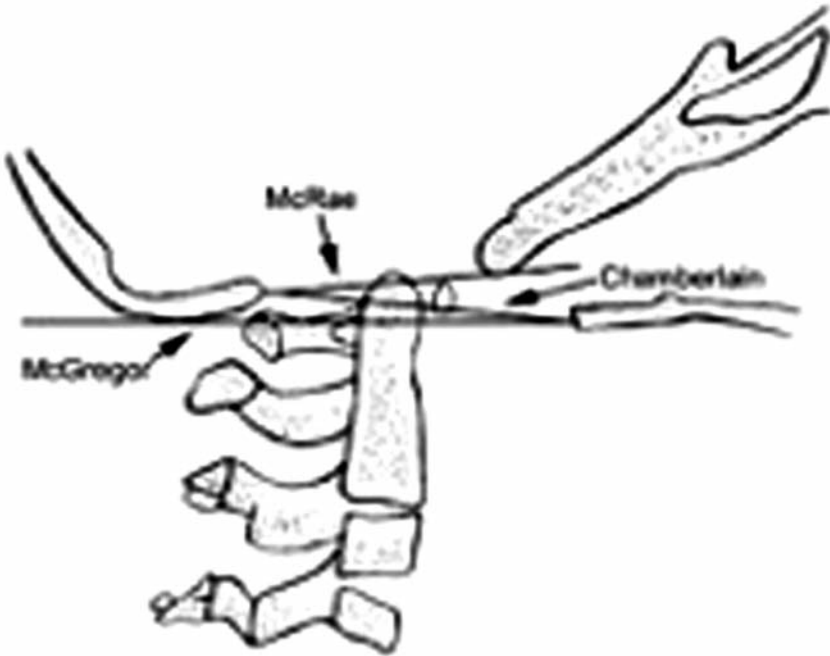
RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME:

Bebeklerde ve çocuklarda servikal bölgenin değerlendirmesi yetişkinlere göre daha zor olabilir. Bir vertebranın diğerinin üzerinden translasyonu bir instabilite göstergesi olabilir. Ama 8 yaşından küçük çocuklarda C2'nin C3 üzerinden C3'ün C4 üzerinden psödosublüksasyonu normal olabilir ve bu durum karışıklık yaratabilir ⁽³⁾. Çocuklarda ossifikasyon merkezlerinin geç ortaya çıkması da tanıda zorluk yaratabilir ⁽²⁾. Jüvenil romatoid artrit bağı füzyonlar KFS ile karışabilir. Bu durumda fizik muayene ve hikaye yol gösterici olabilir ⁽⁹⁾.

Klippel-Feil anomalili hastalarda servikal omurganın özellikle kraniyoservikal bileşkenin görüntülenmesi önem arz etmektedir. Hastanın kısa boyunlu olması füzyonlardan dolayı pozisyon zorlukları bu bölgenin değerlendirilmesinde zorluklar yaratmaktadır. İleri

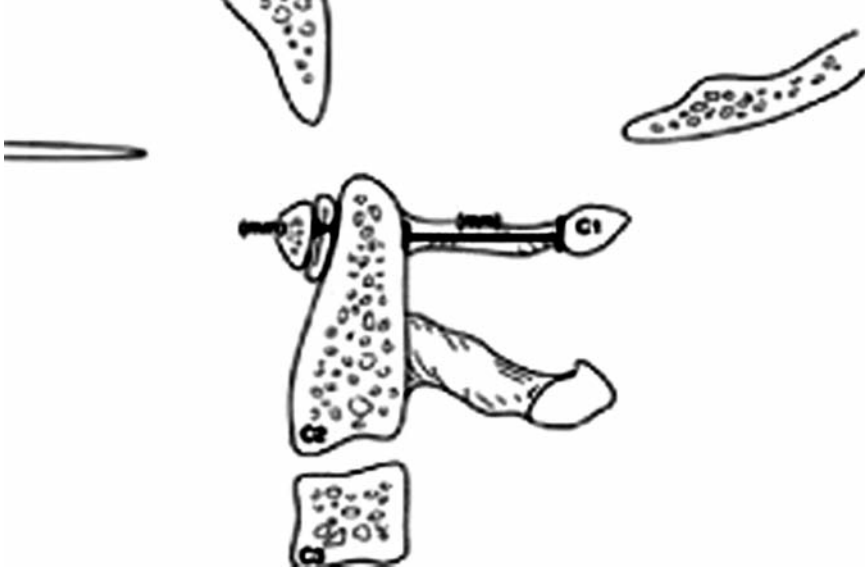
görüntüleme teknikleri standart radyografilere ek olarak anomalinin detaylandırılmasında önemlidir. MRG (fleksiyon ve ekstansiyon MRG dahil olmak üzere) instabilite ve stenoz gibi bulguları ortaya koymada değerlidir. MRG servikal patolojileriden başka beyin, beyin sapı ve spinal kordda (sirinks, tetherd kord, diastomiyeli) patolojileri de ortaya koymada yardımcıdır. Bu ileri görüntüleme yöntemlerinin düz grafiler ile kombine yorumlanması patolojinin anlaşılmasında ve cerrahi planlamada önemlidir. Kemik patolojilerini detaylandırmak için bilgisayarlı tomografi ve 3D rekonstrüksiyonu yarar sağlamakla birlikte radyasyon dozu açısından dikkatli olunmalıdır ^(1,10).

İnstabilite bulguları dışında nörolojik tutulum varlığında baziler impresyon açısından incelenmelidir. Bunun için iyi çekilmiş bir yan grafide bazı kılavuz hatların bilinmesi gereklidir. Bunlar Chamberlain, McRea ve McGregor hatlarıdır (Şekil-1).



Şekil-1. McRea, Chamberlain ve McGregor hatları yan grafide baziller impresyonu tanımlamaktadır.

Radyolojik olarak bakılması gereken diğer ölçümler ise C1-2 düzeyindeki atlantodens mesafe (ADM) ve posterior atlantodens mesafedir (PADM) (Şekil-2).

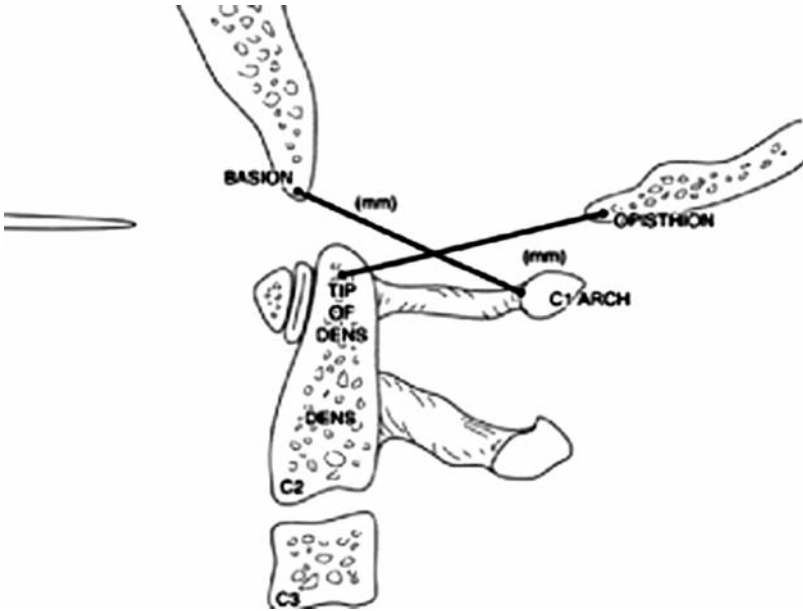


Şekil-2. ADM ve PADM ölçümleri.

Bu mesafeler en iyi hasta uyanıkken çekilen ekstansiyon fleksiyon grafilinde değerlendirilir. ADM, atlasın ön arkının arkası ile densin önü arasındaki mesafedir; PADM ise dens'in arkası ile atlasın arkının ön kenarı arasında kalan mesafedir. PADM'nin 13mm ve altında olması nörolojik bulgulara neden olur. Fleksiyon ve ekstansiyon arasında ADM de 4,5mm den fazla fark olması nörolojik defisite neden olur. 8 yaşın altında 4,5mm ye kadar ADM normal olarak kabul edilirken daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde ADM 2mm'nin altında olmalıdır ⁽¹⁾.

Oksipitoatlantal eklemin normal hareket açıklığı tanımlanmamıştır. Oksiput-C1 eklemleri, fleksiyon ekstansiyona izin veren fakat lateral fleksiyon ve rotasyonu sınırlayan eliptik yüzeyli bir eyer şeklindedir. Bu ekleminde instabilite C1-2 eklemine göre daha az görülür. Tredwell ve arkadaşlarına göre ekstansiyonda 4mm'den fazla arkaya sublüksasyon

instabilite göstergesidir. Bu nedenle Power oranı (Şekil-3) anterior oksiput C1 instabilitesini belirler ancak instabilitelerin çoğu ekstansiyonda olduğundan bu oran pek yaralı olmayabilir. Erişkinlerde normal oksiput-C1 translasyonu 1mm'den fazla olmamalıdır ve bu nedenle direkt radiografilerde ve fleksiyon-ekstansiyon BT ve MR görüntülerinde PADM ölçümü, Oksipitoatlantal eklem açısından daha değerlidir ⁽¹⁾.



Şekil-3. Power oranı ölçümü.

TEDAVİ:

Pato-anatomi ve eşlik eden anomalilerdeki çeşitlilik nedeni ile KFS da bütün hastalar detaylı olarak incelenmeli ve tedavi rejimi aktivite modifikasyonundan karmaşık cerrahi prosedürlere kadar değişiklik gösterebilmektedir.

Hastanın tedavisi planlanırken deformite ve hastanın nörolojik tablosu detaylı olarak değerlendirilmelidir. İnstabilite ve nörolojik defisit varlığında beyin sapı ve omurilik patolojilerinin olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu patolojilerin mevcut olması sonucu etkileyebileceği unutulmamalıdır.

- Halo Tespiti:

Başın eğildiği ve rotasyona uğradığı deformitelerin tedavisinde düzeltmeyi sağlamak ve korumak için halo tespiti iyi yöntemlerden biridir. Oksipitoservikal bölgede yapılan artodez gibi ameliyatlardan sonra füzyon sağlanan kadar eksternal tespit için güvenilir bir yöntemdir. Diğer eksternal tespit yöntemlerine göre cilt problemi yaratmaması, insizyon bölgelerinin açıkta olması, yemek yeme esnasında çenenin serbest olması halo tespitinin bazı üstünlükleridir. Halo tespiti yapıldıktan sonra tekrar ayar gerektirmemesi ve hemen hastayı ayağa kaldırılması da diğer avantajları arasındadır ⁽¹⁾.

Küçük çocuklarda halo tespiti esnasında kalvariumun ince olması dolayısı ile pinlerin penetre olması gibi riskler söz konusudur. Buna bağlı olarak epidural abse ve osteomyelit gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Küçük çocuklarda halo tespiti yapılırken kemik stokunun yeterli olduğu supraorbital bölgenin 0.5-1 cm yukarisından yapılması önerilmektedir. Kafanın arkasında ise ekvatorun altında parietookspital bölgeden uygulanır. Kural olarak pinler torklanırken 6 yaşına kadar her yaş için tork 1 pound arttırılırken 10 yaşın üstündeki çocuklarda erişkinlerde olduğu gibi 4 pin ile 6-8 inç-pound tork ile sıkılarak yapılabilir. Altı yaşın altındaki çocuklarda kafatasının inceliği nedeni ile en az 6 pin uygulanması ve mümkün olduğunca dik olarak yerleştirilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşımla komplikasyonlar daha aza indirilmektedir ⁽¹⁾.

Yenidoğan ve küçük çocuklar için halo tespitinin kontraendikasyonları arasında tespitin gevşemesine neden olabilecek geniş kranial sütürlerin ve açık bingıldağın olmasıdır. Renal osteodistrofi ve Osteogenezis imperfekta da göreceli kontraendikasyonlar arasında sayılır. Patolojik kemiğe bağlı basiller impresyon olabilir. Porotik veya displastik bir kafatası varlığında longitudinal traksiyonla bunun düzeltilmesi mümkün olmayabilir ⁽¹⁾.

- Cerrahi Tedavi:

Cerrahi tedavi endikasyonlarından birisi başın pozisyonunun pasif olarak düzeltilemediği ve sertliğin artması ile sonuçlanan ileri derecedeki deformitedir. Daha önceden de bahsedildiği gibi bu tür durumlarda deformitenin kompanse edilebilecek bir mesafesi olmadığından hastanın

başı eğilecektir. Bu hastalarda çeşitli füzyon teknikleri ve yöntemleri uygulanmaktadır. Halo tespiti de daha önceden bahsedildiği gibi füzyon olana kadar eksternal tespit amaçlı bu hastalara da fayda sağlamaktadır. Füzyonun hangi plan veya planlarda yapılacağı hastanın durumuna ve ihtiyacına göre karar verilmelidir ⁽¹⁾.

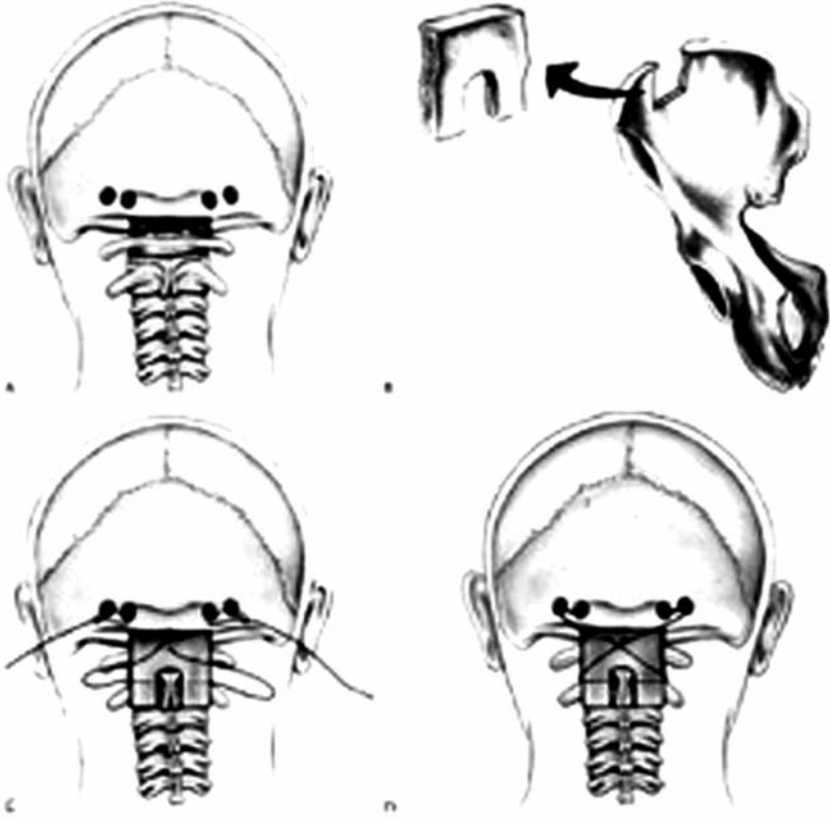
Üst servikal anomalilere bağlı tortikolis durumunda arkadan füzyon ve halo yeterli olmaktadır. Hemiatlas da deformite genellikle doğumda mevcut olup ilerleyicidir. Bu hastalarda 5-8 yaş arasında C2-Oksiput füzyonu yeterli olup bu hastalarda krankşaft fenomeni pek olası değildir.

Doğumsal oksipitoservikal füzyonlu hastada, C1-2 arasında instabilite veya baziller impresyona bağlı nörolojik defisit görülebilir. Bu hastalarda Tip-I Arnold Chiari malformasyonu da eşlik edebilir ⁽¹⁾.

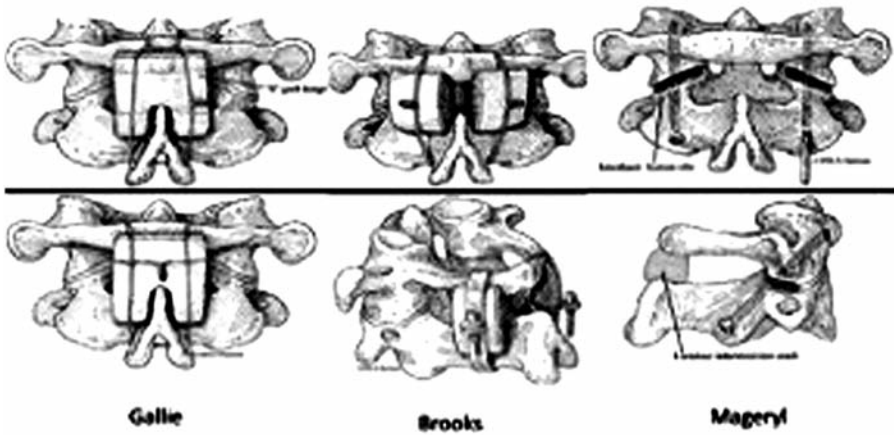
Ağrı, deformite yada tam nörolojik defisit varlığında oksipitoatlantal füzyon C2 seviyesini de içine alacak şekilde olmalı ve dekompresyon gerekip gerekmemesi durumuna göre C3 de füzyona dahil edilmelidir. Baziller impresyon varlığında transoral odontoidektomi en alıcı tedavi seçeneğidir, anterior C1-2 instabilitesi ve posteriorda sıkışma durumunda kraniyotomi / C1 laminektomi yapılması uygundur ⁽¹⁾.

Üst servikal bölge füzyonda yapılan tekniklerden biri börle foramen magnum etrafına delik açılmasıdır. Buralardan geçirilen tel veya küçük çocuklarda tercihen dikiş ipliği kullanarak bir iliyak kanat veya kaburga grefti ile istenilen servikal bölgeye füzyon uygulanabilir. Bu greftleri sağ ve sol şeritler halinde uygulanabileceği gibi eğer suboksipital dekompresyon yapılmış ise dikdörtgen şekilde yerleştirilebilir. Bu grefler tel veya dikiş malzemesi ile spinöz çıkıntılara bağlanır (Şekil-4) ^(1,10).

C1-2 instabilitesi olan çocuk hastada cerrahın tecrübesi ve kemik stoğuna bağlı olarak Gallie, Brooks ve Mageryl gibi teknikler uygulanabilir (Şekil-5). Bu yöntemler içinde transartiküler vida tekniği biyomekanik açıdan en sağlam olanıdır. Bu tespitlere ek olarak halo tespiti de gerekebilir ⁽¹⁾. Daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde C1-2 füzyonu için uygulanabilecek diğer bir teknikte C1'e lateral mass vidası, C2'ye pedikül vidası konulduktan sonra bunların rodlarla bağlandığı Harms tekniğidir.



Şekil-4. Üst servikal bölge füzyon tekniği.



Şekil-5. Gallie, Brooks ve Mageryl tekniği.

C2-3 instabilitesi olan hastada anterior interbodi füzyon ve plaklama iyi bir seçenektir. Şekil-6 da 16 yaşında bayan bir hastada uygulanan anterior füzyonun Preop ve postop radyolojik görüntüleri görülmektedir.



Şekil-6. C2-3 instabilitesi olan bayan hastanın preop ve postop radyolojik görüntüleri.

KAYNAKLAR:

- 1- Centel T. Klippel Feil Sendromu, Servikal deformite: Tortikolis, Boyun Hastalıkları (Bölüm 11). In: Herring JA (Ed.). *Tachdjian'ın Pediatrik Ortopedi*. Güneş Tıp Kitapevleri, 4. baskı, Cilt 1, Ankara 2012; pp: 221-232.
- 2- Dietz F. Congenital Abnormalities of the Cervical Spine. [dü.] Weinstein SL (ed). *The Pediatric Spine—Principles and Practice*. Ed 2. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; p: 239–251.
- 3- Dormans JP: Evaluation of children with suspected cervical spine injury. *J Bone Joint Surg* 2002; 84A (1): 124–132.
- 4- Feil A. L'absence et la diminution des vertèbres cervicales (étude clinique et pathogénique); le syndrome de réduction numérique cervicales. Theses de Paris, 1919.
- 5- Klippel M, Feil A. *Un cas d'absence des vertèbres cervicales. Avec cage thoracique remontant jusqu'à la base du crâne (cage thoracique cervicale)*. basım yeri bilinmiyor: *Nouv Iconog Salpetriere*, 1912; 25: 223-250
- 6- Rouvreau P, Glorion C, Langlais J, Noury H, Pouliquen JC. Assessment and neurologic involvement of patients with cervical spine congenital synostosis as in Klippel-Feil syndrome: Study of 19 cases. *J Pediatr Orthop B* 1998; 7: 179–185.
- 7- Samartzis DD, Herman J, Lubicky JP, Shen FH. Classification of congenitally fused cervical patterns in Klippel-Feil patients: epidemiology and role in the development of cervical spine-related symptoms. *Spine* 2006, 31: E798-804.
- 8- Theiss SM, Smith MD, Winter RB. The long term follow-up of patients with Klippel-Feil syndrome and congenital scoliosis. *Spine* 1997; 22: 1219–1222.
- 9- Thomsen MN, Schneider U, Weber M, Johannisson R, Niethard FU. Scoliosis and congenital anomalies associated with Klippel-Feil syndrome types I-III. *Spine* 1997; 22 (4): 396–401.
- 10- Tracy MR, Dormans JP, Kusumi K. Klippel Feil Syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 424:183-190.

1.2. Sakral Agenezi

Mehmet Bülent BALİOĞLU

GİRİŞ:

Kaudal regresyon sendromu (KRS) olarak da bilinen sakral agenezi (SA) (hipogenezi) omurganın yanısıra birlikte diğer yapıları da etkileyebilen konjenital bir rahatsızlıktır. Yaygın olarak spina bifida (myelomeningosel) ile birlikte görülen, spinal malformasyon seviyesinin altında parapleji, konjenital muskuler deformiteler, sensorial ve motor defisit ile birlikte değişen derecelerde bulunabilir. SA her zaman KRS ile aynı anlama gelmeyebilir. KRS daha çok klinik patolojileri tanımlarken, SA ise radyolojik bulguları betimlemektedir. Omurgada görülen deformite sakral-koksigeal bölgede lokalize olabileceği gibi lomber ve alt torakal vertebra malformasyonu ve/veya agenezisini içerebilir ^(17,26). SA her 1000 canlı doğumda 0.01-0.05 oranında görülür ⁽¹⁾. Sıklıkla alt ekstremitelerde diğer gelişimsel anomaliler ve deformiteler, genitoüriner ve gastrointestinal sistem anomalileri, nöral tüp ve spinal kord patolojileri ile ilişkilidir ⁽¹⁾.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Gelişimsel embriolojinin temel bilgileri sayesinde SA li çocukların sonuçları ve tedavi opsiyonları daha kolay anlaşılabilir. Embriyonal patolojiler KRS şeklinde ortaya çıkabilir. Sindirim sistemi, genitoüriner sistem ve kaudal omurganın taslakları (primordia) *kaudal eminens* veya *tailbud* dan kaynaklanır. Bu pluripotent yapı primitif şerit (streak) in bir

devamı olarak ortaya çıkar ve sonucunda kaudal spinal kordu içeren kaudal emriyonun yapılarının tümünün oluşumuna yol açar. Distal kolon, rektum ve anüsü oluşturan hingut (son bağırsak), mesane, ürethra ve genitalia'nın oluşturduğu ürogenital sinüs de dahil olmak üzere nöral olmayan yapılarda kaudal eminensden kaynaklanır⁽⁵⁾. Kaudal agenezili çoklu organ tutulumlu olgular muhtemelen kaudal eminensin embriyonik bir hasarından kaynaklanmaktadır. Hücre guruplarının (somite) farklılaşmasındaki başarısızlık ilgili spinal kord ve notokord segmentlerinin yetmezliğine neden olur^(6,14). Geriletilici farklılaşmadaki başarısızlık lipoma, myelosistozel ve ilgili durumlara yol açar. Hindgut ve ürogenital anomalilerde cloaca bozuklukları meydana gelir. Cloacal membranın erken ayrışması cloacal ekstrofi ile sonuçlanabilir. Cloaca'nın posterior duvarından iki mesane yarısı arasından merkezi bağırsak alanları pelvisteki defekt boyunca herniye olabilir. Kaudal eminens metanefroz (embriyo böbreği) içeren bazı mezodermal yapıları indüklediği gibi, böbrek anomalileri de izlenebilir^(11,25).

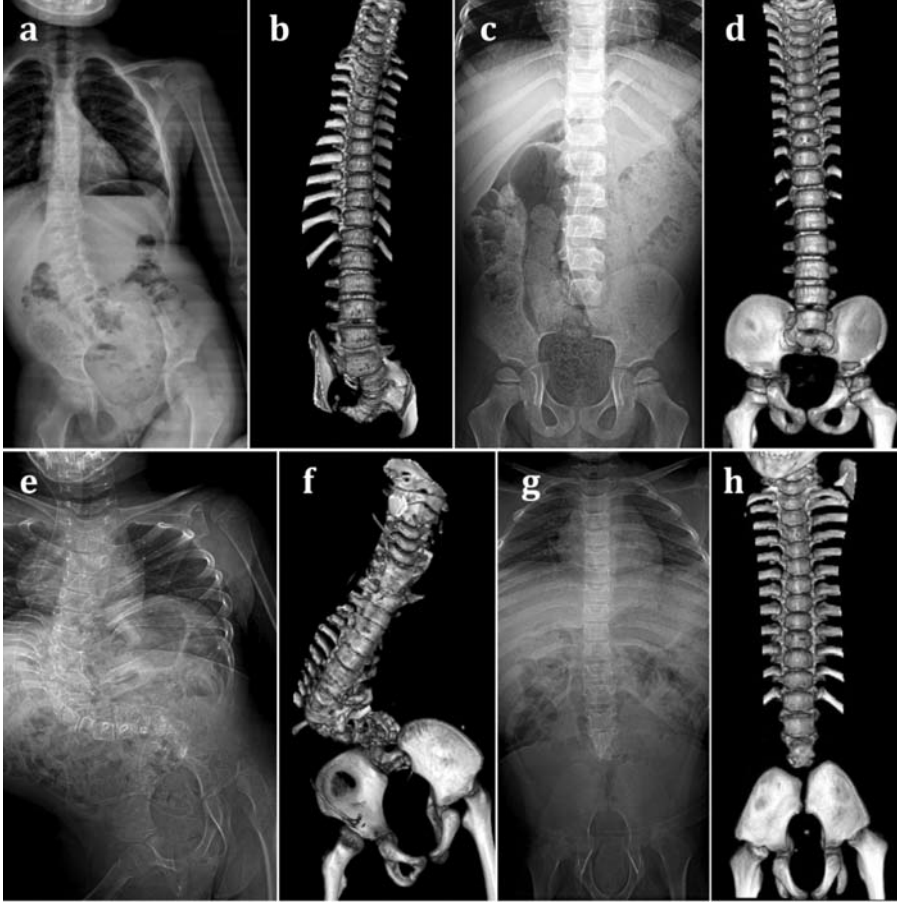
KLİNİK:

SA nin bazı alt tipleri VACTERL sendromu ile ilişkili olabilir. VACTERL sendromu; vertebral anomaliler, anal defekt, kardiak malformasyon, trakeoözefagal fistül, böbrek ve radial kemik anomalilerini tanımlayan bir kısaltımadır. Genellikle SA ile ilişki diğer spektrum sendromu OEIS; mesanenin ekstrofisi, omfolozel ve rektum atrezisi ile imperfore anüs için kullanılan bir kısaltımadır^(1,4,7,16-17,27-29,32). Bağırsak ve mesane bozuklukları ile sonuçlanarak hastalarda ciddi sorunlar oluşturmaktadır.

Önceden bilinen veya gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olguların % 16 ile % 49'da bildirilmiştir^(23,25). Ancak kaudal omurga anomalileri diabetik annelerden doğan bebeklerin sadece %1 de görülür⁽⁴⁾. GDM'un SA ile ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte, GDM ve SA arasında nedensel bir ilişki bilinmemektedir⁽⁴⁾.

Ortopedik açıdan bakıldığında SA ile ilişkili en sık karşılaşılan sorunlar; kalça çıkıkları ve aynı zamanda bazı olgularda dizlerde de, alt ekstremitelerin yumuşak doku kontraktürleri, kifoz, skolyoz, spinopelvik ayrışma / instabilite ve servikal omurga anomalilerini içeren spinal deformiteler olarak tanımlanmıştır^(1,4,16-17,27,29). Tutulumun şiddeti ve derecesi; aktivite sınırlaması ve katılımın kısıtlanmasını ve böylece fiziksel ve sosyal handikapların kapsamını ve niteliğini belirler^(16,32).

1978 de, Renshaw ve arkadaşları omurga ve sakrum arasındaki osteolojik defektleri büyük ölçüde temel alarak SA yi 4 gruba sınıflandırmıştır (Şekil-1, Tablo-1) (28). Guille ve arkadaşları lomber ve sakral vertebraların parsiyel/total yokluğu ve sakrospinal deformiteler de dahil olmak üzere osteolojik defektler ile birlikte myelomeningoselin varlığı/yokluğunu içerecek şekilde bu sınıflamayı modifiye etmiştir (16).



Şekil-1. Renshaw's sınıflamasına göre omurga ve pelvis arasındaki eklemleşmenin ilişkisi ve kemik anomalilerin radyografik ve üç boyutlu BT ile karakteristik görünümü. (a-b) Tip-I de total veya tek taraflı parsiyel SA görülür. (c-d) Tip-II SA de parsiyel ancak bilateral simetrik defekt olur ve ilak kemik ile normal veya hipoplastik birinci sakral vertebra arasında stabil bir eklemleşme bulunur. (e-f) Tip-III SA de iliak kemik eklem ile en alt vertebra kenarı arasında farklılık gösteren lomber ve total SA. (g-h) Tip-IV SA de ise değişken lomber ve total SA olur, en alt vertebra'nın kaudal uç plağı ya füze iliaklar veya bir iliak aphiarthrosis üzerinde iç içe geçmiştir.

Tablo-1. Renshaw ve Guille tarafından önerilen SA sınıflaması

Renshaw sınıflaması ⁽²⁸⁾	Tip I	• Parsiyel veya total tek taraflı SA	
	Tip II	• Bilateral simetrik defekt ile parsiyel SA • Normal veya hipoplastik sakral vertebra • İlia ile S1 vertebra arasında stabil eklemleşme	
	Tip III	• Değişken total lomber SA • En alt vertebranın lateral kenarı ile ilia nın eklemleşmesi	
	Tip IV	• Değişken lomber ve total SA • Füze ilia üzerinde en alt vertebranın kaudal uç plağının bulunması • ± iliak amphiarthrosis	
Guille Sınıflaması ⁽¹⁶⁾	Grup I	Myelomeningocele yokluğu Myelomeningocele olması	
	Tip A	• İlia arasında hafif boşluk veya ilia nın orta hatta füzyonu • Bir veya daha fazla lomber vertebranın yokluğu • Omurganın kaudal tarafının orta hatta vertikal dizilimi koruyarak pelvis ile eklemleşmesi	
	Grup II	Tip B	• İliaklar birbiri ile füzedir, lomber vertebraların bazıları yoktur, en kaudal lomber vertebra iliakın biri ile eklemleşir ve omurganın en kaudali orta hattan uzak geçer
	Tip C	• Lomber omurgada total agenezi, iliaklar birbiri ile füzedir, en kaudal sağlam torakal vertebra ve pelvis arasında belirgin boşluk vardır	

SA maternal insüline bağımlı diabetes mellitus ile ilişkili olabilir. Phillips ve arkadaşları 18 hastalık bir SA'li olgu serisinde annelerin % 50'sinde 6 insülin kullanımı gerektiren GDM tanısı bildirmişlerdir⁽²⁷⁾. Diabetik anne ve onların 1150 yeni doğan bebeğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise SA sadece 3 yeni doğanda tespit edilmiştir⁽³⁰⁾.

Currarino ve arkadaşları tarafından 1981 de tanımlanan Currarino triadı; sakral disgenezis, presakral kitle ve anorektal malformasyon olarak 3 ana özellikle karakterize kaudal omurganın nadir görülen konjenital anomaliler kompleksidir (8,19). MNX1 genindeki mutasyonlar olguların çoğunda gösterilmiştir. Genellikle gizli spinal disrafizmin aralarında bulunduğu diğer konjenital anomaliler ile sıklıkla ilişkilidir (19). Bu sendromun endodermden nöroektodermin anormal ayrılması sonucu olduğu düşünülmektedir (9).

OMURGA TUTULUMU:

SA ile birlikte en yaygın ortopedik problemler; skolyoz, spinopelvik instabilite, kalça çıkığı, myelomeningosel, diz ve diğer eklemlerde kontraktürleri ve ayak deformiteleridir (28). SA ile sıklıkla çeşitli gastrointestinal, genitoüriner ve nörolojik anomalilerde eşlik eder. Jeelani ve arkadaşları koksigeal, sakral, lomber ve alt torakal vertebraların total agenezisinin sendromik olmayan malformasyonları temsil edebileceğini öne sürmüştür (17). Doğumdan 18 yaşına kadar prospektif olarak değerlendirilen 22 olguya dayanılarak yapılmış, konjenital kapalı nöral tüp defekti tespit edilen ve KRS tanısı konulan bu 22 hastanın 13 de yaşamlarının ilk yılında cerrahi müdahale gerekirken, diğer 9 da ise tanı konulmasındaki gecikmeden dolayı yaşamlarının ilk yılından sonra düzeltici nöroşirürjik tedavi uygulanmıştır (17).

Emami-Naeini ve arkadaşları SA li 50 hastanın nörolojik bulgularını ayrıntılı olarak değerlendirmiştir (10). Çalışmasında nöroşirürjik işlemler, yürüme kapasitesi, alt ekstremitte problemleri, vertebra dizilim bozuklukları, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve problemleri, alt ekstremitte zayıflığı, myelomeningosel ve lipomeningosel gibi patolojileri detaylı olarak araştırmıştır. SA de büyüme süresince hatta yetişkinlikte bile dikkatli takip edilmesini, diğer nörolojik ve ürolojik problemlerin birlikte olma olasılığına hazırlıklı olunmasını önermişlerdir (10).

Caird ve arkadaşları da valide edilmiş hasta ve anne-babalarının öz bildirim anketlerini kullanarak SA li 16 olgunun (yaş ortalaması 14 ± 5 yıl) genel sağlık, kas-iskelet fonksiyonları ve psikososyal durumları ile ilgili ilginç bir çalışma sunmuştur (7). Hastaların çoğu görünümlelerinden memnun ve tümü iyi ile mükemmel olarak sağlıklarını bildirmişti. Bu hastaların fiziksel güç gerektiren durumlarda fonksiyonel kısıtlılıkları olmasına rağmen,

büyük çoğunluğu daha az güç gerektiren fiziksel aktivitelere katılmakta başarılı oldu. Bu çalışmaya göre SA nin şiddeti ve ağrı veya genel memnuniyeti ile Renshaw sınıflaması arasında bir ilişki bulunamadı. Genç hastalar ve onların anne-babalarının bakış açısına göre iletişim, sosyal ağ ve fonksiyonlarının sağlık koşullarının şiddeti ve derecesine bağlı olmadığı gösterilmişti (7).

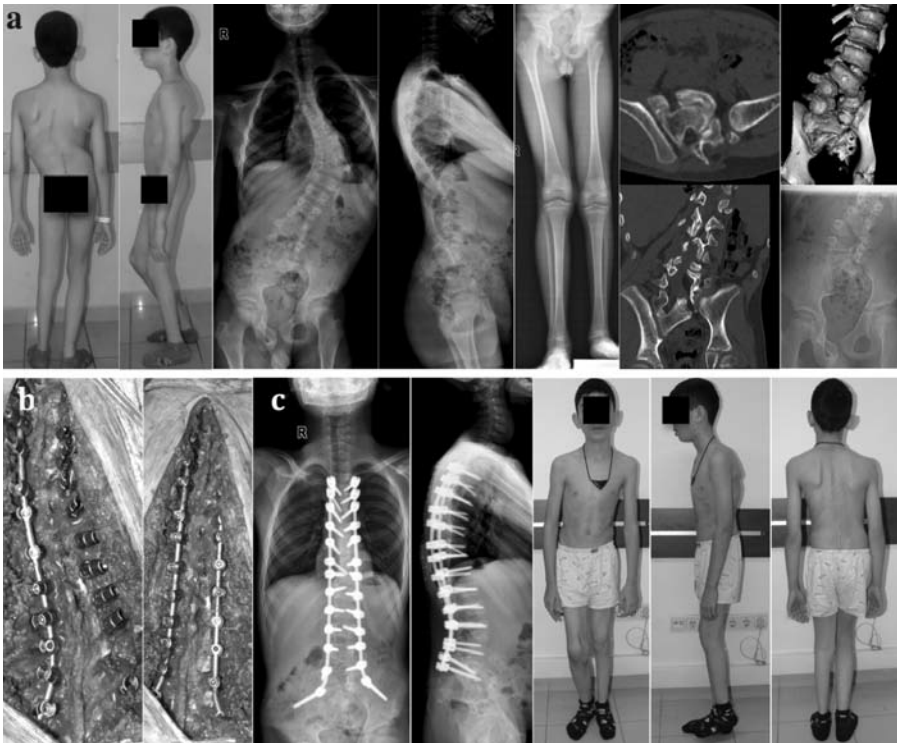
YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

SA genellikle spinopelvik stabiliteyi etkileyen diğer spinal patolojiler ile birlikte sıklıkla görülür. Spinopelvik instabilitenin tedavisi için değişik ortopedik yaklaşımlar tanımlanmıştır. Griffet ve arkadaşları lumbopelvik distraksiyon ve stabilizasyonun kullanımını tanımlamıştır (15). Omurganın distraksiyonu L1 ve L2 ve pelvis de pedikül vidaları ile bir eksternal fiksator kullanılarak gerçekleştirilmiş, 19 mm lik uzatma 35 günde elde edilmiş, eksternal fiksasyon 4 ay sonra çıkarılarak omurgaya alçı 8 ay uygulanmıştır. Sonuçta lumbo-pelvik stabilite ve ağrının kesilmesi ve bağımsız oturma kapasitesi elde edilmiş, 14 yıllık takibi sonucunda hasta stabil ve evde koltuk değnekleri ile ambule olabilmektedir.

Yazıcı ve arkadaşları tethering kord ve SA olan 3 olguda posterior lumbopelvik enstrümantasyon ve füzyon için yeni bir teknik tanımlamıştır (34). Posterior lumbopelvik enstrümantasyon ve füzyon, çapa (ankor) tespiti için yeterli bir yapı sağlayarak sakrumun yetmezliğini telafi etmek için uygulamıştır. Lumbopelvik kavşağın fleksiyon-ekstansiyon pivot noktalarında oluşan deforme edici kuvvetleri aşmak için rod ve vidalar kullanılarak pelvik fiksasyon elde edilmiştir. Yazıcı, yeni jenerasyon pediatrik spinal enstrümantasyon sistemlerinin ve çapa (ankor) tespit yöntemlerinin SA nin güvenli ve etkili fiksasyonu ve füzyonu için faydalı olduğunu önermektedir (34).

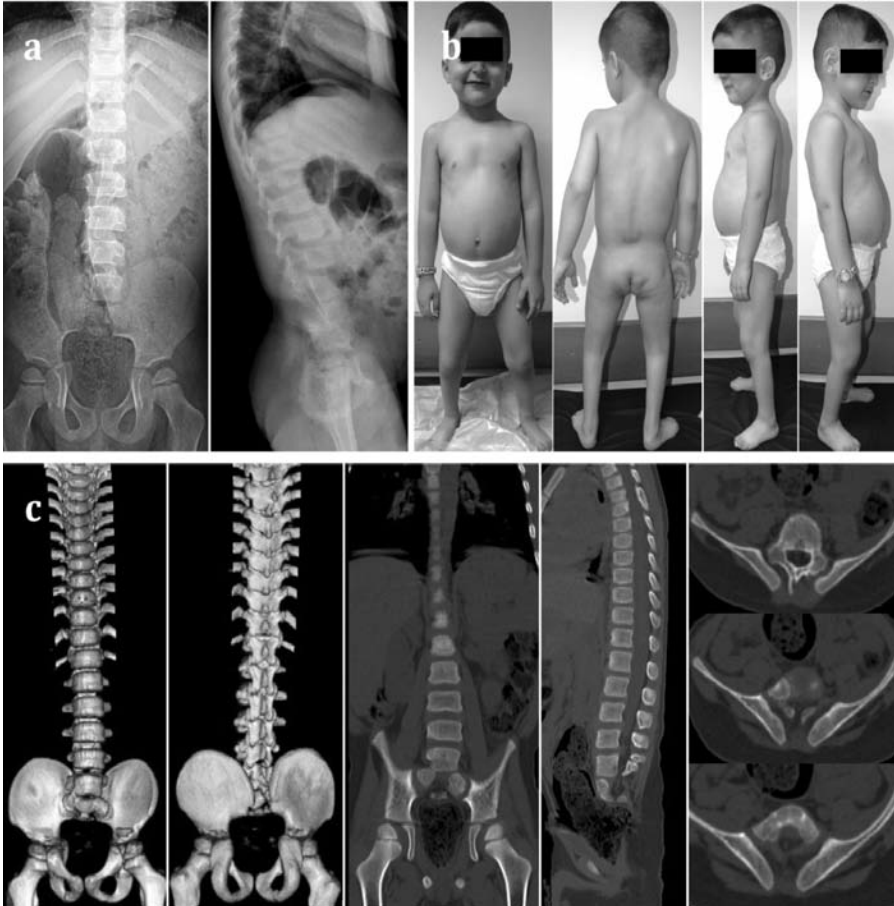
Ferland ve arkadaşları, displastik lumbosakral-pelvik geçiş bölgesini atlayan (baypas eden) biyolojik bir desteğin oluşturulması ile spinopelvik bölge boyunca sürekli artrodez elde edilmesi için yeni bir teknik tanımlamıştır (12). Cerrahi teknik, başlangıç stabilitesi için spinopelvik enstrümantasyonu ve uzun dönemli stabilite için ise bilateral vaskülarize kaburga grefti omurga ile pelvis arasında biyolojik bir destek oluşturmayı amaçlamaktadır. Cerrahi işlemler 6-12 hafta ara ile uygulanan iki aşamalı

tedavileri içermektedir. İlk aşama spinal enstrümantasyon ve posterior yaklaşımla deformitenin korreksiyonu ve omurgadan iliak kreste vaskülarize bir kaburrganın impaksiyonunu kapsar. İkinci aşamada ise spinal füzyon için anterior torakolomber yaklaşım ve omurgadan iliak kreste uzanan ikinci vaskülarize kaburgayı içermektedir. Ferland çalışmasında 6 hastada sağlam bir omurga ve spinopelvik füzyon elde etmiştir. Tüm vaskülarize kaburgaların çapları zaman ile artış göstermiştir. Başlıca spinal enfeksiyonlar ve implantların belirginleşmesi ile yüksek komplikasyon oranları ile karşılaşmıştır (4 hastada toplam 7 işlem). İki hastada son kontrollerinde spinopelvik cerrahiye sekonder mobilitesinde azalma gerçekleşmiştir. Bu cerrahi teknik ile spinopelvik füzyon vaskülarize kaburga grefti kullanılarak elde edilmiş ve uzun süreli biyolojik olarak sagittal deformite korreksiyonu sağlanmıştır. Ancak SA li hastalarda lumbosakral bileşke boyunca füzyon bağımsız hareket kaybetme riskine yol açabilir. Düşük profilli implantlar sayesinde implant ilişkili problemler önlenmiştir ⁽¹²⁾ (Şekil-2).



Şekil-2. Renshaw Tip I SA, tethered kord, hemivertebr, sol alt ekstremitte kısalığı olan hastanın (14 y, E) (a) tethered kord gevşetmesi sonrası preoperatif klinik ve radyolojik, (b) cerrahi sırasında hemivertebranın asimetrik pedikül substraksiyon osteotomisi (PSO) ile korreksiyonu ve (c) postoperatif klinik ve radyolojik görünümü.

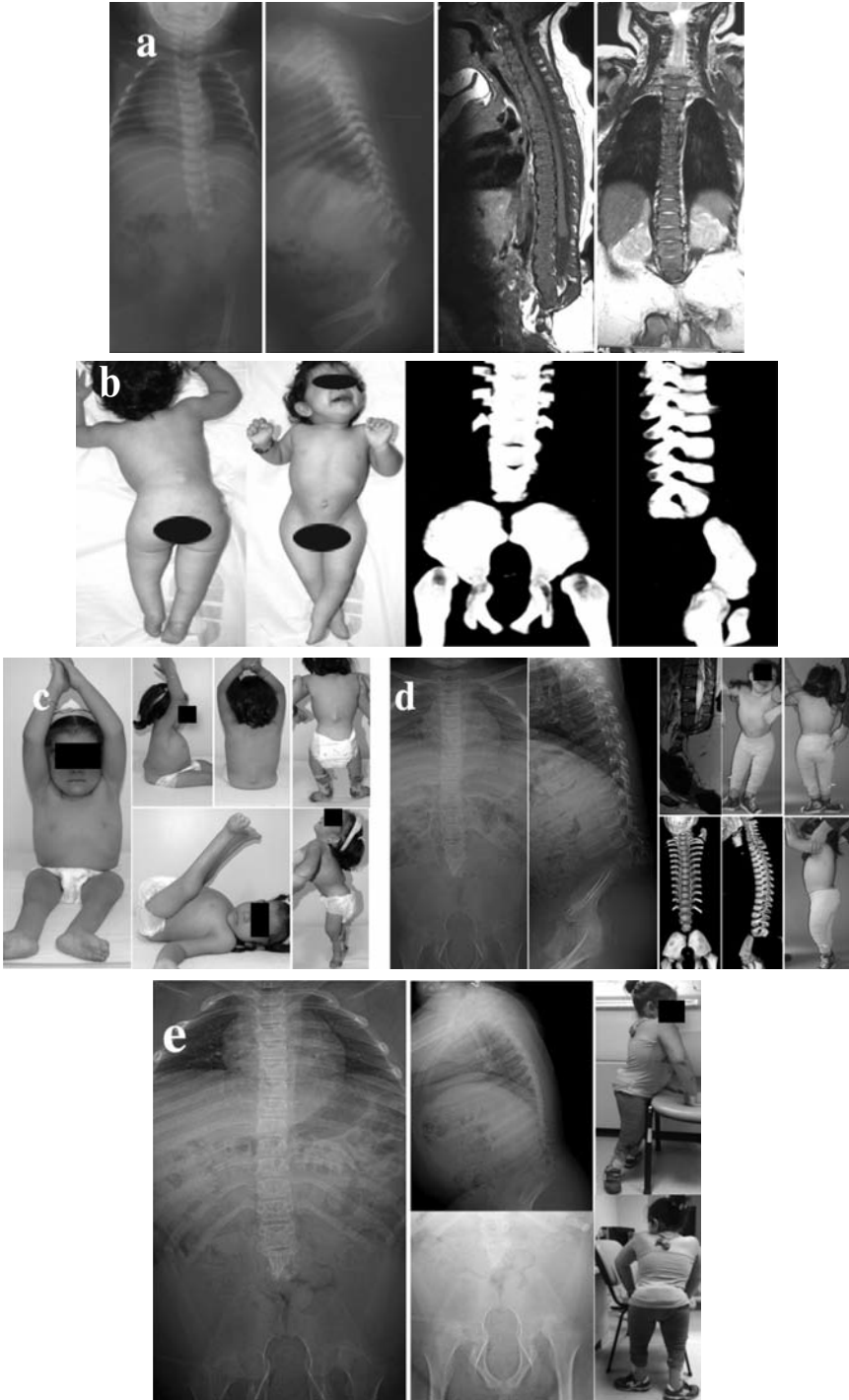
Bizde kliniğimizde SA saptanan 38 olguyu takip ettik. Bu olgulardan omurgasında ilerleyici skolyoz ve/veya kifoza deformitesi bulunan 10 hastaya posterior spinal enstrümantasyon ve füzyon uyguladık. On hastanın 7 sinde posteriordan omurgaya düzeltici enstrümantasyon ve füzyon, 2 sinde büyüme dostu (Growing rod) enstrümantasyonu ve 1 olguda ise Spondilolisthezis için posteriordan füzyon uygulandı. Rijit omurga deformiteleri için 5 hastaya PSO ilave edildi (Şekil-2). Tüm hastalar cerrahi öncesi eşlik eden intraspinal patolojilerin araştırılması açısından MRG ile detaylı olarak incelendi ve Nöroşirürji tarafından ayrıntılı olarak değerlendirildi (Şekil-3,4 ve 5)⁽³⁾.



Şekil-3. Renshaw Tip II SA olan hastanın (6 y, E) (a) radyolojik, (b) klinik ve (c) BT ile görüntümü.



Şekil-4. Renshaw Tip III, Guille 2-B SA, doğum sonrası açık myelomenigezal kesesi kapatılarak hidrosefali nedeniyle şunt uygulanan ve diafragma hernisi için opere edilen hastanın (9 y, K) (a) 3 yaşında x-ray, MRG ve BT ile omurga intestinal anomalileri, (b) 4 yaşında (diafram hernisi için opere olduktan sonra), (c) 7 yaşında ve (d) 8 yaşındaki radyolojik ve BT ile takip sonuçları.



Şekil-5. Renshaw Tip IV SA, annede hamilelik sırasında diabet öyküsü olan hastanın (8 y, K) uzun dönem takibi; doğum sonrası (a) 1 ci ay, (b) 1 ci yaş, (c) 3 cü yaş, (d) 6 ci yaş, (e) 8 yaşında ki klinik ve radyolojik görünümü.

Omurga gestasyonun 7 ila 8 ci haftası kadar erken dönemlerde fetal sonogramda görülebilir ve 10 ila 12 ci haftalarında ise iyi bir şekilde tanımlanabilir⁽²²⁾. Prenatal ultrasonography (USG); vertebra cisminin konjenital defektlerini, skolyoz, spina bifida, SA ve diastematomyelia içeren ciddi spinal anormalliklerini gösterebilir^(13,18,21). Herhangi bir fetal omurga anomalisinin tanımlanması sırasında diğer anomaliler için de dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır⁽²²⁾. Foster ve arkadaşları prenatal USG nin tanı amaçlı olarak talipes ekinovarus, humeral hipoplazi, radial/ulnar ray aplazisi, proksimal fokal femoral displazi, fibular hemimelia, myelomeningosel, anasefali, diastematomyelia, hemivertebral, skolyoz ve SA gibi ortopedik durumların tanısı amaçlı kullanılabileceğini bildirmiştir⁽¹³⁾. Tüm gebelikler ile ilişkili konjenital anomali ile sonuçlanan hamileliklerin oranı % 2, bunlarında % 0.4 ila % 0.6 kadarı kas iskelet sistemi anomalileri ile sonuçlanmaktadır. Bizim olgu serimizde ise gebelikte USG 38 hastanın 19 da hamileliğin ortalama 6 cı ayında (4 ila 8 ay) uygulanmıştı⁽³⁾. Kırsal bölgelerdeki ulaşım güçlükleri, sosyoekonomik ve kültürel faktörler USG ile daha düşük oranda ve geç tarama yapılmasına neden olabilir. SA gibi prenatal USG ile tanınabilen yüksek riskli olgularda hamileliğin erken dönemlerinde fetüsün USG ile incelenmesi yapılmalıdır.

SA sıklıkla vertebral kolon anomalileri yanısıra başka problemlerle birlikte görülür. Bu durum çoklu organ tutulumları ile birlikte hastanın yaşamını ciddi olarak etkileyebilir. Kalça çıkığı gibi statik durumlar çocuğun maksimum fonksiyonuna ulaşabilmesi için erken dönemde tedavi edilmelidir. Zamanla ilerleyen nörolojik bozulma, anormal kas iskelet sistemi bozuklukları, anorektal malformasyonlar veya inatçı üriner veya fekal inkontinans ve GDM gibi risk faktörleri varlığında olgular mutlaka SA açısından değerlendirilmelidir^(10,30,33). SA ile birlikte olan önemli spinal ve visseral patolojiler büyümenin erken dönemlerinde belirgin olmayabilir. Özellikle birlikte görülen intraspinal ve major organ anomalileri erken tanı ve tedavi gerektirir. Detaylı değerlendirme için MRG; fetüs ve annenin radyasyona maruz kalmadan değerlendirilmesi için pratik bir çözüm sunabilir^(10,25).

Erken tanı konulması özellikle gelişmekte olan ülkelerde halen bir problemdir. Yüksek riskli gebeliklerde, ayrıntılı hasta ve aile öyküsü alınmalı, detaylı USG ve genetik inceleme gibi yöntemler ile ayrıntılı incelemeler yapılmalıdır. SA bulunan tüm hastalar mutlaka kompleks omurga ve ortopedik problemlerinden dolayı yakından takip edilmelidir. Özellikle cerrahi tedavi düşünülen olgular için multidisipliner yaklaşım, iyi bir preoperatif planlama, uygun zamanlama ve uzun süreli yakın takip gereklidir.

KAYNAKLAR:

- 1- Andrish J, Kalamchi A, MacEwen GD. Sacral agenesis: a clinical evaluation of its management, heredity, and associated anomalies. *Clin Orthop Relat Res* 1979; 139: 52-57.
- 2- Aybay C, Erkin G, Elhan AH, Sirzai H, Ozel S. ADL assessment of nondisabled Turkish children with the WeeFIM instrument. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86: 176-182.
- 3- Balioğlu MB, Akman YE, Ucpunar H, Albayrak A, Kargın D, Atıcı Y, Büyük AF. Sacral agenesis: evaluation of accompanying pathologies in 38 cases, with analysis of long-term outcomes. *Childs Nerv Syst* 2016; [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s00381-016-3022-5.
- 4- Banta JV, Nichols O. Sacral agenesis. *J Bone Joint Surg Am* 1969; 51: 693-703.
- 5- Bauman JA, Schwartz DM, Welch WC, Sutton WLN. Congenital Anomalies of the Spinal Cord. In: Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, Bell GR, Balderston RA, editors. *Rothmann-Simone The Spine*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011, 590-591.
- 6- Bess S, Varma V. Embryology and Anatomy: Spine/Spinal Cord. In: Akbarnia BA, Yazici M, Thompson GH, editors. *The growing spine: Management of spinal disorders in young children*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011, 30-39.
- 7- Caird MS, Hall JM, Bloom DA, Park JM, Farley FA. Outcome Study of Children, Adolescents, and Adults with Sacral Agenesis. *J Pediatr Orthop* 2007; 27: 682-685.
- 8- Currarino G, Coln D, Votteler T. Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137(2): 395-398.
- 9- Duru S, Karabagli H, Turkoglu E, Erşahin Y. Currarino syndrome: report of five consecutive patients. *Childs Nerv Syst* 2014; 30 (3): 547-552.

- 10- Emami-Naeini P, Rahbar Z, Nejat F, Kajbafzadeh A, El Khashab M. Neurological Presentations, Imaging, and Associated Anomalies in 50 Patients With Sacral Agenesis. *Neurosurgery* 2010; 67: 894-900.
- 11- Estin D, Cohen A. Caudal agenesis and associated caudal spinal cord malformations. *Neurosurgery Clin N Am* 1995; 6: 377-391.
- 12- Ferland CE, Sardar ZM, Abduljabbar F, Arlet V, Ouellet JA. Bilateral vascularized rib grafts to promote spinopelvic fixation in patients with sacral agenesis and spinopelvic dissociation: a new surgical technique. *Spine J.* 2015; 15(12): 2583-2592.
- 13- Foster BK, Furness ME, Mulpuri K. Prenatal ultrasonography in antenatal orthopaedics: a new subspecialty. *J Pediatr Orthop* 2002; 22: 404-409.
- 14- Gammill LS, Bronner-Fraser M. Neural crest specification: migrating into genomics. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4, 795-805.
- 15- Griffet J, Leroux J, Hayek TE. Lumbopelvic stabilization with external fixator in a patient with lumbosacral agenesis. *Eur Spine J* 2011; 20: 161-165.
- 16- Guille JT, Benevides R, Dealba CC, Siriram V, Kumar SJ. Lumbosacral agenesis: A new classification correlating spinal deformity and ambulatory potential. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84: 32-38.
- 17- Jeelani Y, Mosich GM, McComb JG. Closed neural tube defects in children with caudal regression. *Childs Nerv Syst* 2013; 29:1451-1457.
- 18- Keret D, Bronshtein M, Weintraub S: Prenatal diagnosis of musculoskeletal anomalies. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 434: 8-15.
- 19- Kole MJ, Fridley JS, Jea A, Bollo RJ. Currarino syndrome and spinal dysraphism. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 13(6): 685-689.
- 20- Küçükdeveci AA, Yavuzer G, Elhan AH, Sonel B, Tennant A. Adaptation of the Functional Independence Measure for use in Turkey. *Clin Rehabil* 2001; 15: 311-319.
- 21- Mahan ST, Kasser JR. Prenatal ultrasound for the diagnosis of orthopaedic conditions. *J Pediatr Orthop* 2010; 30(supplement 2): S35-S39.
- 22- Oetgen ME, Kelly SM, Sellier LS, Du Plessis A. Prenatal diagnosis of musculoskeletal conditions. *J Am Acad Orthop Surg* 2015; 23(4): 213-221.
- 23- O'Neill O, Piatt J, Mitchell P, Roman-Goldstein S. Agenesis and dysgenesis of the sacrum: Neurosurgical implications. *Pediatr Neurosurg* 1995; 22: 20-28.
- 24- Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galluppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 214-223.

- 25- Pang D. Sacral agenesis and caudal spinal cord malformations. *Neurosurgery* 1993; 32: 755-778; discussion 778-779.
- 26- Phillips WA. Sacral agenesis. In: Weinstein SL, editor. *The pediatric spine: principles and practice*. Vol 1. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001, 93-201.
- 27- Phillips WA, Cooperman DR, Lindquist TC, Sullivan RC, Millar AE. Orthopaedic management of lumbosacral agenesis: long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1282-1294.
- 28- Renshaw TS. Sacral agenesis. *J Bone Joint Surg Am* 1978; 60: 373-383.
- 29- Richards BS. Partial sacral agenesis with congenital hip dislocation. *Orthopedics* 1988; 11: 973-977.
- 30- Rusnak SL, Driscoll SG. Congenital spinal anomalies in infants of diabetic mothers. *Pediatrics* 1965; 35:989-995.
- 31- Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, Gowland C, Hardy S, Jarvis S. The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 341-352.
- 32- White RI, Klauber GT. Sacral agenesis. Analysis of 22 cases. *Urology* 1976; 8: 521-525.
- 33- Wilmshurst JM, Kelly R, Borzyskowski M. Presentation and outcome of sacral agenesis: 20 years' experience. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:806-812.
- 34- Yazıcı M, Akel I, Demirkiran HI. Lumbopelvic fusion with a new fixation technique in lumbosacral agenesis: three cases. *J Child Orthop* 2011; 5: 55-61.

II. BÖLÜM MEZENKİMAL VE KONNEKTİF DOKU BOZUKLUKLARI

2.1. Marfan Sendromu

Fatih DİKİCİ, Okan ÖZKUNT

GİRİŞ:

Vücutta birçok sistem belirtileriyle ortaya çıkan Marfan sendromu, özellikle kalp-damar, kas-iskelet ve göz sistemlerini tutan bir bağdokusu hastalığıdır. Hastalık ilk olarak, 1896 yılında Fransız çocuk uzmanı olan Antoine Marfan tarafından, küçük bir kız çocuğunda tanımlanan ekstremite anomalileri ile literatüre kazandırılmıştır. Boeger, 1914 yılında karakteristik gözde lens dislokasyonunu (ectopia lentis) tanımlamış, hastalığın genetik kökeni ise 1931 yılında Weve tarafından ortaya konmuştur. 1943 yılında Baer ve arkadaşları, kardiyovasküler anomalileri saptadıktan sonra Marfan sendromunda major bulguları tanımlamıştır (7,8). Günümüze kadar Marfan sendromunda tanıyı doğrulayacak laboratuvar testlerinin olmayışı, hastalık sıklığının tam olarak belirlenmesini önlemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama prevalansın 1/5000 olduğu belirtilmektedir (Şekil-1) (7,10).



Şekil-1. Amerika Birleşik Devletleri eski başkanlarından Abraham Lincoln, Marfan hastası idi.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Marfan sendromu otozomal dominant geçiş gösterir. Klinik bulgular ile tanı koymak zor olduğundan fizik muayenede atlanabilmektedir. Bu sendromda 15. kromozomun uzun kolunda FBN1 (fibrillin-1) geninde bozukluk mevcuttur. Bu sentez bozukluğuna yol açan 125'ten fazla mutasyon bildirilmiştir (7,11,22). Mutasyonların % 75'i kalıtsal geçişle gelirken, geri kalanları sporadik görülmektedir. Sisteinden zengin bir glikoprotein olan fibrillin-1'in yüksek kalsiyum bağlama kapasitesi bulunur. Kümeleşen fibrillin-1, mikrofibriller bir yapı oluşturarak elastik liflerin oluşmasına katkıda bulunur. Bu mikrofibriller yapı, oluşturdukları lamellar yapıların tek bir kontraksiyon ünitesi gibi hareket etmesini sağlar ve endotel tabakası ile altındaki elastik tabakanın bağlantısını sağlar. Dolayısıyla bu hastalık grubunda elastik konnektif dokunun esansiyel elemanı olan ve TGF-B bağlanmasını sağlayan fibrillin-1 sentezi gerçekleşemez. Bu durum kollajen yapısını bozup dokularda ligamentöz laksiteye ve dayanıklılık kaybına yol açar (11,15). Fibrillin mikrofibrilleri en çok aort duvarında, gözde lensin asıcı ligamanlarıyla deri, tendon, kıkırdak doku ve periostta bulunur. Fibrillin mikrofibrillerin oluşmasındaki bozulmaya bağlı olarak damarlarda özellikle tunika media'da genişlemeye ve damar yapısının güçsüzleşmesine neden olur. Benzer mekanizma ile diğer sistemleri etkileyecek şekilde bağ dokusunda patolojik laksite ve dayanıksızlık meydana gelir (15,17).

KLİNİK:

Klasik Marfan sendromlu hastada, uzun boy, araknodaktili, gövdeyle orantısız uzun kollar, göğüs duvarı deformitesi, ileri derecede miyopi ve kalpte kuvvetli üfürüm mevcuttur (Şekil-2) (5,11,22).

Tutulum yerine ve derecesine göre saptanan bulgular oldukça değişim göstermektedir. Klinik tanıda Gent kriterleri kullanılmaktadır (Tablo-1) (14). Marfan sendromu tanısı koymak için sistemlerin en az ikisinde major bulgular olmalı, üçüncü bir sistemde de tutulum görülmelidir (3).



Şekil-2. Marfan hastalarının kolları, elleri ve parmakları uzun olup, bir eliyle diğer elini tam olarak kavrayabilir.

Tablo-1. Gent kriterleri

İSKELET SİSTEMİ	MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
	Pektus karinatum	Pektus ekskavatum (orta)
	Pektus ekskavatum (cerrahi)	Hipermobil eklemler
	Anormal kol mesafesi/uzunluk oranı	Çok sayıda diş ile yüksek damak
	Bilek, başparmak işareti	Tipik yüz görünümü
	Artmış skolyoz ekstansiyonu	-
	Azalmış dirsek ekstansiyonu	-
	Mediyal malleolusun mediyal çıkığı	-
	Asetabuler protrüzyon	-
OKÜLER SİSTEM	-	Artmış globe uzunluğu
	-	İris ve siliyer adale hipoplazisi
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM	Asandan aort dilatasyonu ± aort yetmezliği	Mitral kapak prolapsusu ± mitral yetmezlik
	Valsalva sinüs tutulumu	Pulmoner arterin dilatasyonu ± pulmoner darlık (<yaş)
	Tip A diseksiyonu	Kalsifiye mitral annulus (<40 yaş)
	-	Abdominal veya desendan aortada anevrizma/diseksiyon (<50 yaş)
PULMONER SİSTEM	-	Spontan pnömotoraks
	-	Apikal blebler
DERİ	-	Stria (gebelik olabilir veya olmayabilir)
	-	Rektüren ve insizyonel herni
DURA	Dural ektazi	-
GENETİK	Fibrilin-1 mutasyonu, deoksiribonükleik asit (DNA) haplotipinin kalıtımı ailesel Marfan ile ilişkilidir.	-

Hastalar, fibrillin-1 anomalisi gösterilenler ve marfanoid vücut yapısı olanlar şeklinde iki farklı grupta toplanabilir. Bu gruplar arasında hastaların klinik özellikleri her zaman uyuşmayabilir. Kardiyak açıdan aort kökündeki büyüklük, morfolojisi, aort yetmezliği, eşlik eden mitral kapak patolojileri hastalara yaklaşımı belirleyen başlıca kriterlerdir. İkinci en sık görülen kardiyak bulgu mitral kapak hastalığıdır. Hastaların % 80'inde mitral kapak hastalığı olduğu, çocuk yaşlarda bile ilerleme göstererek aorttan önce etkilendiği bildirilmiştir ⁽⁵⁾. Hastaların % 60-80'inde mitral kapak prolapsusu bulunur. Tedavi edilmemiş kardiyovasküler olaylar hayatın ilk 40 yılında ölüme neden olur. Yaşam süresi, bu olayların kontrol altında tutulmasıyla uzatılabilir ^(3,5).

Marfan sendromu tanısı, değişik sistemlere ait minör ve majör bulgular varlığında konulmaktadır. Bu bulgular başlangıç ve şiddetleri itibarıyla, pediatrik yaş grubunda değişkenlik göstermektedir ^(3,22). İskelet sistemi bulguları, araknodaktili, vücut üst ve alt segmentlerinin oranında azalma (< 0.86) ve Tablo-1'de belirtilen başlıca 8 bulgudur. Bunların 4 veya daha fazlasının bulunması tanı için gereklidir.

Marfan hastalarında sıklıkla gözden kaçırılan akciğer tutulumu ciddi sorunlara yol açabilir. İntresek pulmoner nedenler haricinde fibrillin disfonksiyonu nedeniyle gelişen miyopatiye ikincil gelişen pulmoner yetmezlik olguları bildirilmiştir. Hastaların yaşam kalitesini etkileyen bir diğer faktör ise uyku apnesidir. Hastalarda gelişen spontan pnömotoraks, hastanın kliniğine bağlı olarak tüp drenajı veya büllöz akciğer dokusunun rezeksiyonu ile tedavi edilir ^(5,11).

OMURGA TUTULUMU:

Marfan sendromunda servikal omurgada birçok radyolojik bulgu tanımlanmıştır. Bunların başında servikal lordoz kaybı ve fokal servikal kifoz gelmektedir. Ek olarak hastalarda artmış odontoid yüksekliğine bağlı baziller mesafede artış ve yaklaşık beş hastanın birinde subklinik atlantoaksiyel sublüksasyon görülmektedir ^(2,16,21). Servikal stenoz görülmesi oldukça nadirdir. Marfan sendromlu hastaların 2/3'ünde skolyoz görülür ^(4,8,9).

Klinik bulgular, adolesan idiyopatik skolyozla benzerlik göstermekle beraber daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır. İdiyopatik tipten farklı olarak Marfan skolyozunda, eğriliğin daha fazla olduğu ve daha hızlı ilerlediği ortaya konmuştur. Yaklaşık olarak hastaların 1/8'inde skolyoz cerrahisi gerekir. İnfantil yaşta ortaya çıkan skolyozda çift ana eğriliğin daha çok görüldüğü ve progresyonun daha hızlı olduğu saptanmıştır (4,8,9). Bu tip hastalarda genellikle spontan mutasyonlar görülürken diğer sistem tutulumları daha çoktur.

Marfan sendromlu hastalarda başta torakolomber kifoz olmak üzere sagittal plan deformitelerinin görülme sıklığı artmıştır. Spondilolistezis görülme sıklığı % 6 olarak saptanmıştır (21). Normal populasyona göre spondilolistezis görülme sıklığı iki kat artmıştır ve omurgada öne kayma derecesi daha fazladır.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

Marfan sendromunda skolyoz tedavisi özellikli yer alır. Skolyoz için breys tedavisinin başarı oranı % 17 olarak saptanmıştır (20). Marfanlı hastalarda tanı anında ölçülen eğrilik derecesinin 40°'nin üzerinde olduğu ve progresyonun idiyopatik gruba göre daha fazla olduğu çalışmalarda ortaya konmuştur (4,8,9,23).

Marfan sendromlu hastalarda cerrahiye karar verme ve korreksiyon oranının yüksek olması muhtemeldir. Cerrahi öncesi planlama önemli bir yer teşkil etmektedir. Yapılan çalışmalarda hastada eş zamanlı dural kist/ektazi bulunma olasılığı % 45-55 olarak saptanmıştır (23). Ayrıca idiyopatik tipte kıyaslandığında sagittal plan deformitelerine daha sık rastlandığı gözlemlenmiştir.

Sponseller ve arkadaşlarının serisinde hastaların % 40'ında 50 derece üzere torakolomber kifoz saptanmıştır (21). Bu sebeplerde tüm hastalarda cerrahi planlamada ameliyat öncesi ayakta tüm vertebra ön-arka ve yan röntgenler ile tüm spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istenmelidir. İnfantil yaş grubunda growing rod ile tedavi etkin bulunmuştur.

Cerrahi sırasında dikkat edilmesi gereken durumlar mevcuttur. Marfan sendromlu hastalarda displaziye bağı olarak laminanın ve pedikülün daha ince olduğu ayrıca pedikül çaplarının daha dar olduğu saptanmıştır ⁽¹⁹⁾. Bu sebeple özellikle servikal seviyede daha küçük çaplı vida kullanımı ve skopi eşliğinde vida yollarının önerilmektedir. Enstrümantasyon seviyesinin belirlenmesi bu hasta grubunda özellikle arz etmektedir. Yapılan çalışmalarda füzyona dahil edilmeyen minor torasik eğriliklerde uzun süreli takiplerde add-on fenomeni geliştiği saptanmıştır ⁽¹³⁾.

Selektif füzyonun yeri oldukça kısıtlıdır. Yine anlamlı olarak pelvik dengeyi sağlanması amacıyla füzyonun pelvise kadar uzatılma oranı idiyopatik tipe kıyasla yüksek bulunmuştur ^(18,22,23). Gjolaj ve arkadaşlarının 34 hastalık serilerinde 3 vakada daha sonra distal dejenerasyon ve bel ağrısı nedeniyle enstrümantasyonun pelvise uzatılması gerektiği bildirilmiştir ⁽⁶⁾.

Marfan sendromunda skolyoz cerrahisi sonrası daha yüksek oranda kaynamama ve enstrüman problemleri (rod kırılması, pull-out, vb) saptanmıştır ^(1,18). Gerekli olgularda posterior enstrümantasyon ve füzyona anterior gevşetme eklenmesi bu komplikasyon oranını azaltabilir. Cerrahi sırasında agresif disseksiyondan kaçınmak gereklidir.

Dural yaralanma ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) kaçağı gelişme oranları idiyopatik tipe karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ^(6,23). Daha eski çalışmalarda ameliyat sırasında kanama riskinin oldukça fazla olduğu belirtilse de ^(2,21) yapılan son çalışmalarda cerrahi sonrası enfeksiyon, cerrahi sırasında kanama ve ameliyat sonrası yatış süreleri açısından adolesan idiyopatik skolyoz cerrahisi ile arasında bir fark saptanmamıştır ^(6,12).

Hastaların ameliyat sonrası yakın takipleri önemlidir. Cerrahi sonrası breys kullanımı rutin olarak önerilmemekle beraber cerrahin tercihine bağı olarak ağrı kontrolünü sağlamak için kullanılabilir. Uzun süreli takiplerde yapılan memnuniyet, fonksiyon ve ağrı skalalarında düşük skorlar bildirilmiştir ^(1,6,13).

Özetle Marfan sendromlu hastaların cerrahisi idiyopatik skolyozlu hastalara oranla belirgin farklar içermektedir. Cerrahi düzeltme ihtiyacı, kaynamama, implant komplikasyonları ve cerrahi sonrası tekrar özellikle füzyon sahasına alınmayan bölgede tekrar deformite gelişme riski yüksektir. Cerrahi planlamanın iyi yapılması, ameliyat sonrası yakın takip ve uygun rehabilitasyon hastanın ve cerrahın memnuniyeti açısından önemli bir yer tutmaktadır. Kliniğimizde skolyoz nedeniyle ameliyat edilen Marfan sendromlu hastanın ameliyat öncesi ve sonrası klinik resimleri ve ortoröntgenleri Şekil-3’de sunulmuştur.



Şekil-3. 13 yaşındaki Marfan sendromlu hastanın a) preoperatif ön-arka ve b) yan grafileri, c) postoperatif ön-arka ve d) yan grafileri, e) preoperatif arkadan ve f) yandan, g) postoperatif arkadan ve h) yandan fotoğraflarında artmış anormal kol mesafesi, omuz-pelvis asimetrisi ve 87° sağ torakal eğrilik görülmektedir. Hastaya T3-L4 posterior enstrümantasyon-füzyon ameliyatı yapıldıktan klinik ve radyolojik olarak eğrilik önemli ölçüde düzelmiştir.

KAYNAKLAR:

- 1- De Giorgi G, Stella G, Becchetti S, Martucci G, Miscioscia D. Cotrel-Dubouset instrumentation for the treatment of severe scoliosis. *Eur Spine J* 1999; 8: 8–15.
- 2- Demetracopoulos CA, Sponseller PD. Spinal deformities in Marfan syndrome. *Orthop Clin North Am* 2007; 38: 563–572.
- 3- De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 417–426.
- 4- Di Silvestre M, Greggi T, Giacomini S, Cioni A, Bakaloudis G, Lolli F, Parisini P. Surgical treatment for scoliosis in Marfan syndrome. *Spine* 2005; 30: E597–604.
- 5- Galla JD, Griep RB. Surgical management of aortic and cardiac manifestations of Marfan syndrome, In: Franco KL, Verrier ED (Eds.). *Advanced Therapy in Cardiac Surgery*. 1st ed., B.C. Decker, London 1999; pp: 270-279.
- 6- Gjolaj J, Sponseller P, Shah S, Newton P, Flynn J, Neubauer P, Marks M, Bastrom T. Spinal deformity correction in Marfan syndrome versus adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2012; 18: 1558–1565.
- 7- Herring JA. Skeletal Dysplasias. Chapter 40. In: Herring JA (Ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*. Fifth Edition. Elsevier, Philadelphia 2014; pp: e367-e472.
- 8- Herring JA. Orthopaedic Related Syndromes. Chapter 41. In: Herring JA (Ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*. Fifth Edition. Elsevier, Philadelphia 2014; pp: e473-e581.
- 9- Jones KB, Erkula G, Sponseller PD, Dormans JP. Spine deformity correction in Marfan syndrome. *Spine* 2002; 27: 2003–2012.
- 10- Kim HKW. Metabolic and Endocrine Bone Diseases. Chapter 42. . In: Herring JA (Ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*. Fifth Edition. Elsevier, Philadelphia 2014; pp: e582-e642.
- 11- Krakow D. Heritable Diseases of Connective Tissue: Cartilage, bone, and heritable connective tissue disorders. Chapter 105. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR (Eds.). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th Edition. Elsevier, Philadelphia 2013; pp:1719-1739.
- 12- Liang W, Yu B, Wang Y, Li Z, Qui G, Shen J, Zhang J. Comparison of posterior correction results between Marfan syndrome scoliosis and adolescent idiopathic scoliosis-a retrospective case-series study. *J Orthop Surg Res* 2015; 10: 73-79.
- 13- Lipton GE, Guille JT, Kumar SJ. Surgical treatment of scoliosis in Marfan syndrome: guidelines for a successful outcome. *J Pediatr Orthop* 2002; 22: 302 – 307.
- 14- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476–485.

- 15- Milewicz DM, Michael K, Fisher N, Coselli JS, Markello T, Biddinger A. Fibrillin-1 (FBN-1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 1996; 94: 2708-2711.
- 16- Place H, Enzenauer R. Cervical Spine Subluxation in Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg* 2006; 10-A: 2479-2482.
- 17- Pyeritz RE, Francke U. The second international symposium on the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 127-135.
- 18- Robins PR, Moe JH, Winter RB. Scoliosis in Marfan's syndrome. Its characteristics and results of treatment in thirty-five patients. *J Bone Joint Surg* 1975; 57-A: 358-368.
- 19- Sponseller PD, Ahn NU, Ahn UM, Nallamshetty L, Rose PS, Kuszyk BS, Fishman EK. Osseous anatomy of the lumbosacral spine in Marfan syndrome. *Spine* 2000; 25: 2797-2802.
- 20- Sponseller PD, Bhimani M, Solacoff D, Dormans JP. Results of brace treatment of scoliosis in Marfan syndrome. *Spine* 2000; 25: 2350-2354.
- 21- Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH 3rd, Pyeritz RE. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg* 1995; 77-A: 867 - 876
- 22- Sponseller PD, Yang J. Syndromic Spinal Deformities in the Growing Child. Section II-16. In: Akbarnia BA, Yazici M, Thompson CH (Eds.). *The Growing Spine: Management of Spinal Disorders in Young Children*. Springer, Heidelberg 2011; pp: 187-196.
- 23- Stern WE. Dural ectasia and the Marfan syndrome. *J Neurosurg* 1988; 69: 221 - 227.

2.2. Beals Sendromu (Doğumsal Kontraktürel Araknodaktili)

Seçkin SARI

GİRİŞ:

Doğumsal Kontraktürel Araknodaktili (DKA), ilk defa 1971 yılında Beals ve Hecht tarafından tarif edilmiş^(3,7) otozomal dominant geçişli konnektif doku hastalığıdır. Yapılan çalışmalar ve moleküler tanılardan sonra hastalık Beals sendromu, Beals- Hecht sendromu veya artrogripozis tip 9 olarak da adlandırılmıştır⁽¹³⁾.

DKA marfanoid görünüm, araknodaktili, kulak heliksinde üst kısmında kıvrılma, kamptodaktili ve baş parmakların adduktusu, kalça diz ayak bileği eklemlerinde kontraktürler ve kifoskolyoz ile seyretmektedir. Genel görünümleri marfan sendromuna benzemekle birlikte Hecht; Marfan'ın 1896 yılında tariflediği hastaların günümüzdeki Marfan sendromu kriterlerinden farklı olarak aslında DKA olduğunu belirtmektedir⁽¹⁴⁾. Marfanla olan bu benzerlikleri nedeniyle uzun yıllar marfan tanısı altında değerlendirilmiş olduğundan DKA'nın gerçek prevalansı bilinmemektedir. Muhtemelen genetik tanılarla marfandan farklılığı ortaya konmuş DKA'nın prevalansı yakın gelecekte daha iyi ortaya konacaktır (Şekil-1).



Şekil-1. Beals Sendromu olan bir hastanın uzun boylu oluşunu hicveden 19. Yüzyıla ait bir karikatür.

GENETİK-PATOFİZYOLOJİ:

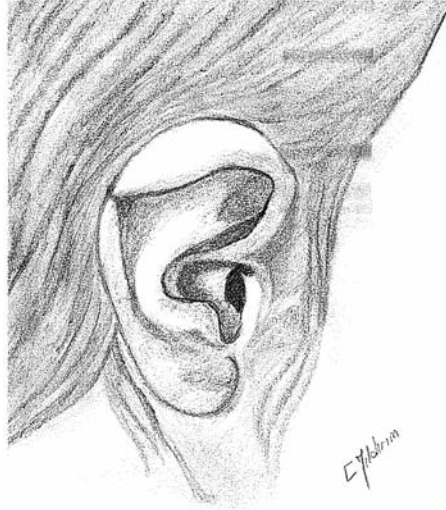
DKA'da ana sorun fibrilin-2(FBN-2) genindeki mutasyondur. FBN-2 genindeki mutasyon aslında Marfan için FBN-1 genin üzerine araştırmalar yapılırken saptanmıştır. Fibrilin 1- ve fibrilin-2 embriyoda birçok alanda beraber bulunmaktadır ancak bakıldığında fibrillin 2 özellikle elastik liflerin matriksinde zengin olarak bulunmaktadır. Dokulara dağılımı incelendiğinde fibrilin 1 ve 2 farklılıklar göstermektedir. Kulak kıkırdağında fibrilin 2 daha ağır basar ki -DKA'nın fenotipik özelliklerinden biri kulak heliksinin üstündeki kıvrılmadır - kardiyovasküler sistemde ise aort katmanlarının hepsinde fibrilin 1 bulunurken fibrilin 2 sadece media tabakasında saptanmıştır buda Marfan sendromunda kardiyovasküler sistemdeki patolojilerin DKA'ya göre daha belirgin olmasının sebebidir ⁽⁶⁾.

DKA otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Çoğu vakanın ebeveynlerinde hastalık mevcut olmakla birlikte vakaların bir kısmında patoloji de nova gen mutasyonuna bağlı olarak da oluşabilmektedir. Eğer bir DKA tanılı hastanın ailesinde klinik tablo mevcut ise diğer kardeşlerde olma ihtimali %50 dir. DKA oluşumunda germline mozaizm de tariflenmiştir. Yine DKA tanılı hastanın çocuklarında FBN-2 mutasyonlu allel riski %50 dir. Eğer ailede FBN-2 gen mutasyonu saptanmış kişi mevcut ise bu mutasyonun taranması şeklinde prenatal testler yapılabilir (6).

DKA tanılı çoğu vakada 5q23 kromozomundaki FBN2 gen mutasyonu mevcuttur. Özellikle 23-35'inci exonlardaki mutasyonlar DKA sendromuna neden olmaktadır. Bununla birlikte 17. exon mutasyonunun DKA ya neden olduğunda dair bilgilerde mevcuttur (4,8).

KLİNİK:

DKA'nın klinik özelliklerine baktığımızda; bu hastalarda uzun boy ve ince uzun ekstremitelerle karakterize marfanoid görünüm mevcuttur. Hem el hem de ayak parmaklarında araknodaktili (parmakların ince ve uzun olması) görülmektedir. DKA'nın tipik bulgularından bir diğeri üst kulak heliksinin kıvrılmış olmasıdır. Neredeyse tüm hastalarda görülmektedir (Şekil-2).



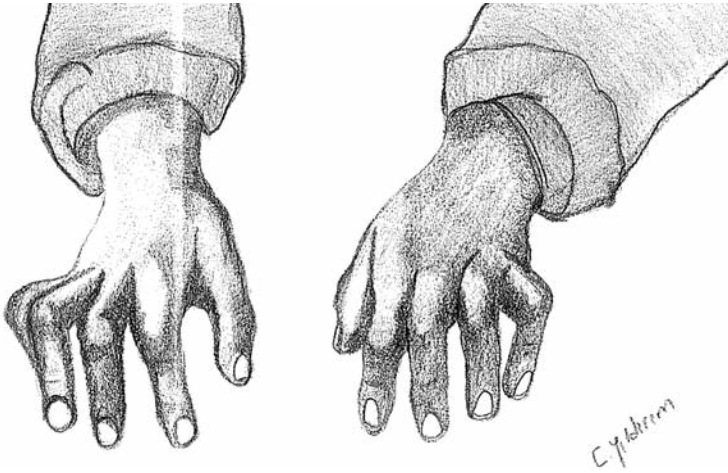
Şekil-2. Beals Sendromunun tipik bulgularından bir diğeri üst kulak heliksinin kıvrılmış olmasıdır. Neredeyse tüm hastalarda görülmektedir.

DKA'nın bir diğer karakteristik özelliği eklem kontraktürleridir. Özellikle diz ve dirseklerde sık görülmekle birlikte kalça ekleminde de görülebilmektedir (Şekil-3).



Şekil-3. Beals Sendromunun bir diğer karakteristik özelliği eklem kontraktürleridir.

El proksimal interfalangeal eklemin fleksiyon kontraktürleri (kamptodaktili) görülebilir. Elde 1. Parmakları adduksiyon deformitesi DKA'da görülen eklem kontraktürlerindedir. Ancak tüm bu kontraktürler sıklıkla cerrahi müdahaleye gerek kalmadan yapılan egzersiz tedavileri ile çözülebilmektedir (Şekil-4).



Şekil-4. El proksimal interfalangeal eklemin fleksiyon kontraktürleri (kamptodaktili) görülebilir.

İskelet sisteminde özellikle uzun kemiklerde angulasyon ve deformiteler ve kas hipoplazisi görülebilir. Skolyoz ve kifoz hastalının % 50 sinde saptanmıştır ve sıklıkla erken başlangıçlı ve ilerleyicidir.

Klasik DKA hastalarda Marfan da gördüğümüz gibi kardiovasküler anomaliler çok sık saptanır. Sıklıkla görülen kardiovasküler anomali Aort kökünde dilatasyondur.

Daha nadir olmakla birlikte mikrognati, yüksek damak, skafosefali, brakisefali, dolikosefali, frontal çöküklük gibi kraniofasyal deformiteler de görülmektedir.

DKA'nın bu klasik bulguları dışında görülen ve varlığında tablonun daha ciddi hatta mortal olduğunu gösteren diğer bulgular; sıklıkla çoklu kardiovasküler, gastrointestinal sistem anomalileridir. Bu hastalar sıklıkla doğumdan hemen sonra cerrahi müdahaleye gereksinim duymakta ve çoğu da respiratuar komplikasyonlara bağlı ölmektedir ⁽⁶⁾.

OMURGA TUTULUMU:

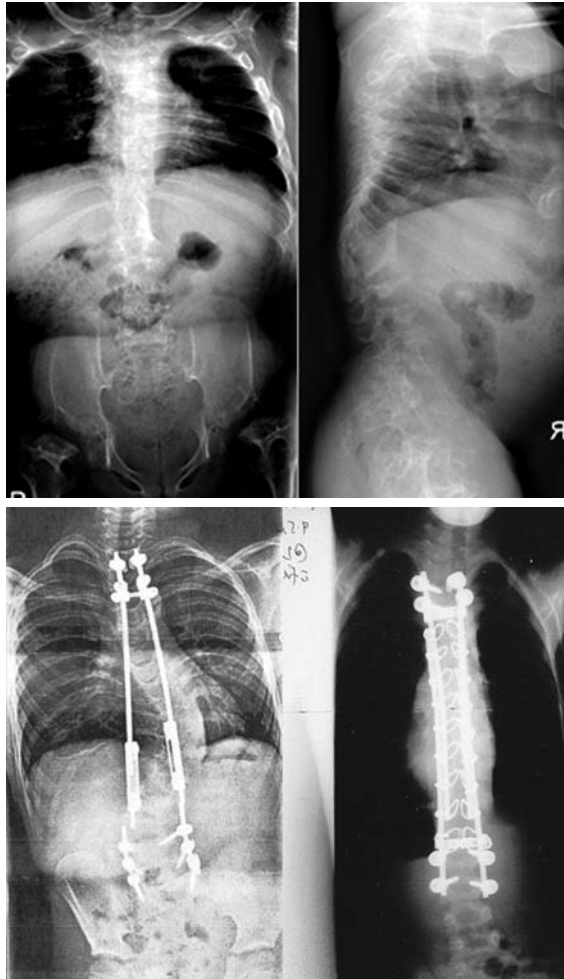
Skolyoz, DKA de en karakteristik bulgu olmasa da (% 50) erken başlaması ve progresif seyretmesinden dolayı en önemli klinik antitelerden biridir ^(2,6,10). Beals, sendromu tanımladığı hasta grubunda skolyozun görülme oranını % 50 olarak bildirmiştir. DKA'da görülen skolyoz eğrilik tipleri olarak infantil yada juvenil skolyoz şeklinde olmakta ve marfanoid habitusta bu hastalara değişik derecelerde torakolomber kifozda eşlik etmektedir. Ve görülen bu deformiteler hızlı progresyon göstermektedirler. Bu da tedaviyi zorlaştıran ana faktör olmaktadır. Erken başlangıçlı ve progresif skolyozlarda müdahale edilmediğinde pulmoner komplikasyonların daha fazla olduğu bilinmektedir ^(1,2).

Sekiz yaşına kadar akciğer gelişiminin devam ettiği düşünülürse süreç akciğer gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir ⁽⁵⁾. Literatürde erken dönemde müdahale edilmeyen infantil ve juvenil skolyozların 4-5. dekatta mortalitelerin arttığına yönelik bilgiler bulunmaktadır. Sonuç olarak erken yaşta başlayan eğriliklerin ilerlemesinin devam etmesi visseral ve respiratuar gelişim ile normal spinal büyümeyi kötü yönde etkileyeceği için erken dönemde tedaviye başlanması gerekmektedir ⁽²⁾.

DKA'da görülen skolyozun tanı ve takibinde standart skolyoz takibinde kullandığımız görüntüleme yöntemleri kullanılır.

Çoğu yazar etkinliğinin fazla olmamasına rağmen çocuklar cerrahi uygulanabilecek yaşa geldikleri zamana kadar korse tedavisi ile eğrilik progresyonunu tutmaya çalışmanın yapılabileceğini söylemektedir (16).

Ayakta alınan skolyoz grafilerinde progresyonun gösterilmesi ve eğriliğin 40 derecenin üzerine çıkması durumunda cerrahi müdahale seçenekleri düşünülmesi önerilmektedir (10). Bazı yazarlar ise infantil tiplerde 60 dereceye kadar cerrahi için beklenebileceğini belirtmektedirler (Şekil-5)(12).



Şekil-5. Beals Sendromlu bir hastanın preoperatif a) ön-arka ve b) yan ve c) uzayabilen rod uygulaması sonrası P-A grafi ve d) Sublaminer teller kullanılarak yapılan definitif cerrahi sonrası P-A grafi (Prof. Dr. Muharem Yazıcı'nın izniyle arşivinden alınmıştır).

DKA'da görülen infantil skolyozda hastaların yaşlarını ve eğriliği göz önünde bulundurduğumuzda öncelikle önerilen tedavi non-füzyon tekniklerdir (9-10). Bu tekniklerin başında growing rod sistemi gelmektedir. Başlangıçta tek rod üzerinden yapılan ve sıklıkla marfanoid habitus nedeniyle gelişen kifoz kaynaklı implant yetmezlikleri. Günümüzde çift rod sistemiyle aşılmıştır (11-12). Sponseller bu hastalarda kifozun da eşlik ettiğini ve bu süreçte özellikle torakolomber kifoz fazlaysa (kendi serisinde 90 derecenin üzerinde) growing rod sisteminin distalde pelvisi içine almasını önermektedir. Bu sayede sagittal balansa da hakim olunabileceğini söylemektedir. Martin, DKA tanılı iki hastada (hastalardan bir tanesi epifizyodez ve korselemeye rağmen progresyon göstermiş opere infantil skolyoz tanılı) growing rod sistemiyle başarılı sonuçlar bildirmiştir (10).

DKA'lı hastalarda growing rod sistemi genel olarak öncelikle dengeli bir gövde yapılandırılmaya yönelik yapılmaktadır bu hastalarda marfanoid habitus nedeniyle boyda oluşacak kısalık çok belirgin sorun oluşturmayacağı da düşünülmektedir. Bu açıdan bakıldığında bir başka seride Wang ve arkadaşları, ortalama yaşı 7.5 (5-14) ortalama 88.6 skolyoz ve 93.6 kifoz açısına sahip 6 DKA hastaya Smith petersen osteotomilerini takiben posterior enstrümantasyon tatbik etmişler ve takiplerde posterior laminalarda sinostozun sorunsuz olarak geliştiğini bildirmişlerdir.

DKA'daki skolyozun tedavisindeki kriterler ve karşılaşılan sorunlar göz önünde bulundurulduğunda bu sendromda görülen eğrilikler erken başlangıçlı idiopatik skolyoz olarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR:

- 1- Akbarnia BA. Management themes in early onset scoliosis. *J Bone Joint Surg* 2007; 89-A (Suppl-1): 42-54.
- 2- Atıcı Y, Sarı S, Nusran G, Albayrak A, Beng K, Yavuz U, Tacal MT, Kaygusuz MA. İlerleyici erken başlangıçlı skolyozların tedavisinde vertikal ekspandabl prostetik titanyum rib (VEPTR) tekniği . *TJSS* 2012; 23 (4): 353-370.
- 3- Beals RK, Hecht F. Congenital contractural arachnodactyly. A heritable disorder of connective tissue. *J Bone Joint Surg* 1971; 53-A (5): 987-993.

- 4- Callewaert BL, Loeys BL, Ficcadenti A, Vermeer S, Landgren M, Kroes HY, Yaron Y, Pope M, Foulds N, Boute O, Galán F, Kingston H, Van der Aa N, Salcedo I, Swinkels ME, Wallgren-Pettersson C, Gabrielli O, De Backer J, Coucke PJ, De Paepe AM. Comprehensive clinical and molecular assessment of 32 probands with congenital contractural arachnodactyly: report of 14 novel mutations and review of the literature. *Hum Mutat* 2009; 30 (3): 334-341.
- 5- Davies G, Reid L. Effect of scoliosis on growth of alveoli and pulmonary arteries and on right ventricle. *Arch Dis Child* 1971; 46 (249): 623-632.
- 6- Godfrey M. Congenital Contractural Arachnodactyly. 2001 Jan 23 [Updated 2012 Feb 23]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- 7- Herring JA. Orthopaedic Related Syndromes. Chapter 41. In: Herring JA (Ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*. Fifth Edition, Elsevier, Philadelphia 2014; pp: e473-e581.
- 8- Inbar-Feigenberg M, Meirowitz N, Nanda D, Toi A, Okun N, Chitayat D. Beals syndrome (congenital contractural arachnodactyly): prenatal ultrasound findings and molecular analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44 (4): 486-490.
- 9- Klemme WR, Denis F, Winter RB, Lonstein JW, Koop SE. Spinal instrumentation without fusion in progressive scoliosis in young children. *J Ped Orth* 1997; 17: 734-742.
- 10- Martin AG, Foguet PR, Marks DS, Thompson AG, Child AH. Infantile scoliosis in Beals syndrome: the use of a non-fusion technique for surgical correction. *Eur Spine J* 2006; 15 (4): 433-439.
- 11- Sponseller PD, Sethi N, Cameron DE, Pyeritz RE. Infantile scoliosis in Marfan syndrome. *Spine* 1997; 22 (5): 509-516.
- 12- Sponseller PD, Thompson GH, Akbarnia BA, Glait SA, Asher MA, Emans JB, Dietz HC 3rd. Growing rods for infantile scoliosis in Marfan syndrome. *Spine* 2009; 34 (16): 1711-1715.
- 13- Tunçbilek E, Alanay Y. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 20.
- 14- Viljoen D. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *J Med Genet* 1994; 31 (8): 640-643.
- 15- Wang XS, Zhang JG, Qiu GX, Weng XS, Gao ZX, Lu WC, Zhao LJ. [Clinical diagnosis and surgical treatment of congenital contractural arachnodactyly: analysis of 6 cases]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88 (9): 615-618.
- 16- Weinstein SL. Marfan Syndrome. In: Weinstein SL (Ed.). *The Paediatric Spine. Principles and Practice*. Vol.1, Chapter 30, Raven Press, New York 2010; pp: 668-678.

2.3. Ehlers-Danlos Sendromu

Fatih DİKİCİ, Kerim SARIYILMAZ

GİRİŞ:

Ehlers-Danlos Sendromu (EDS), kollajen sentezinin defektif olması ile ortaya çıkan, genetik geçişli, klinik olarak heterojen bir konnektif doku hastalık grubudur. Hastalık, 1949 yılında dermatolog Dr. Ehlers ve Dr. Danlos tarafından hiperelastik derili bir hastada klinik özelliklerin tanımlanmasıyla bu adı almıştır. Sendrom deride elastisite, eklemlerde hipermobilité, hassas doku frajilitesi ve kanama ile karakterizedir. Toplumdaki insidansı yaklaşık 1/5000 olarak bildirilmektedir (Şekil-1).



Şekil-1. 19. Yüzyıla ait Ehler Danlos'lu bir hasta fotoğrafı. İleri derece deride hiperelastisite görülüyor.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Kollajen, konnektif dokunun protein yapıdaki temel elamanıdır ve dokuların deformasyona karşı direncini sağlar. EDS'de COL3A ya da COL5A genlerinde ortaya çıkan mutasyon sonrası, kollajen sentezi, işlemi veya yapısında defekt ortaya çıkar. Buna bağlı olarak anormal kollajen oluşumu ile konnektif dokunun direnci ortadan kalkar. Deri, eklem, kas, ligamanlar, damarlar ve visseral organlarda elastisite ve frajilite ortaya çıkar.

Sendromun klinik bulguları altta yatan gen mutasyonlarına göre ortaya değişir. Bu klinik bulgulara göre alt tiplere ayrılır. Tanımlanmış birçok tipi olsa da, genel olarak klinik bulgular ve gen mutasyonlarına göre 6 alt tipe ayrılır ⁽³⁾ (Tablo-1).

Tablo-1. Ehlers- Danlos Sendromu alt tipleri ve özellikleri

Tip	Alt tip adı	Karakteristik özellikleri	Gen mutasyonu
1-2	Klasik	OD geçiş. Tip V kollajen etkilenir. Tip 1 de ağır cilt tutulumu, Tip 2 de hafif-orta cilt tutulumu görülür. Hastalarda eklem hiper mobilitesi de görülebilmektedir ancak cilt tutulumu ön plandadır.	COL5A1, COL5A2, COL1A1
3	Hiper mobil	OD ya da OR geçiş. Eklem hiper mobilitesi ön plandadır. Tekrarlayan eklem subluksasyonları / dislokasyonları ve buna bağlı kronik ağrı ve erken osteoartroz görülür.	TNXB, COL3A1
4	Vasküler	OD geçiş. Tip 3 kollajen etkilenir. Damar ve visseral organ yaralanmasına bağlı ciddiye sahiptir. Karakteristik yüz ve vücut görüntüleri vardır. Genellikle damar ya da organ rüptürü sonrası tanı konur. Hayatı tehdit edebilir.	COL3A1
6	Kifoskolyotik	OR geçiş. Hidroksilaz enzim defektine bağlı gelişir. Skolyoz, kifoz gelişimi, ince konjunktiva, mavi sklera ve ciddi kas güçsüzlüğü ile karakterizedir.	PLOD1
7A-7B	Artroklazi	OD geçiş. Tip 1 kollajen etkilenir. Gevşek eklemler, kalça çıkıkları görülür. Hiper mobil tipe göre eklemlerde gevşeklik ön plandadır.	COL1A1, COL1A2
7C	Dermatopraksi	OR geçiş. Ciddi frajil ve sarkık cilt ile karakterizedir.	ADAMTS2

Sendromun alt tiplerinin kendine has özellikleri olmasına rağmen, bu özellikler diğer alt tipler ile içiçe geçebilmektedir.

KLİNİK:

Bu hastalarda hastalığın alt tiplerine göre klinik bulgular ağırlıkta olmasına rağmen, genel olarak cilt hiperelastisitesi, eklem hipermobilitesi, doku frajilitesi, kolay doku yaralanması ve sonrasında atrofik skar dokusu başlıca bulgulardır. Ayırıcı tanıda diğer hiperelastisite sendromları ve konnektif doku bozuklukları bulundurulmalıdır. Bunlardan başlıcaları, eklem hipermobilitate sendromu, Marfan Sendromu, kutis laksa, Loeys-Dietz Sendromu, Osteogenezis İmperfekta ve Larsen Sendromu'dur.

Sendromun tanısını koymada hikaye ve klinik değerlendirme yardımcıdır. Sendromun karakteristik özelliklerinin görülmesi bu sendromu düşündürmelidir. Kesin tanı genetik inceleme ile konulur. Genetik geçişli bir hastalık olması nedeniyle bir ailede birden fazla bireyde görülebilir. Bu yüzden yeni doğacak çocuklarda prenatal DNA çalışmaları tanı koymada yardımcı olabilir.

OMURGA TUTULUMU:

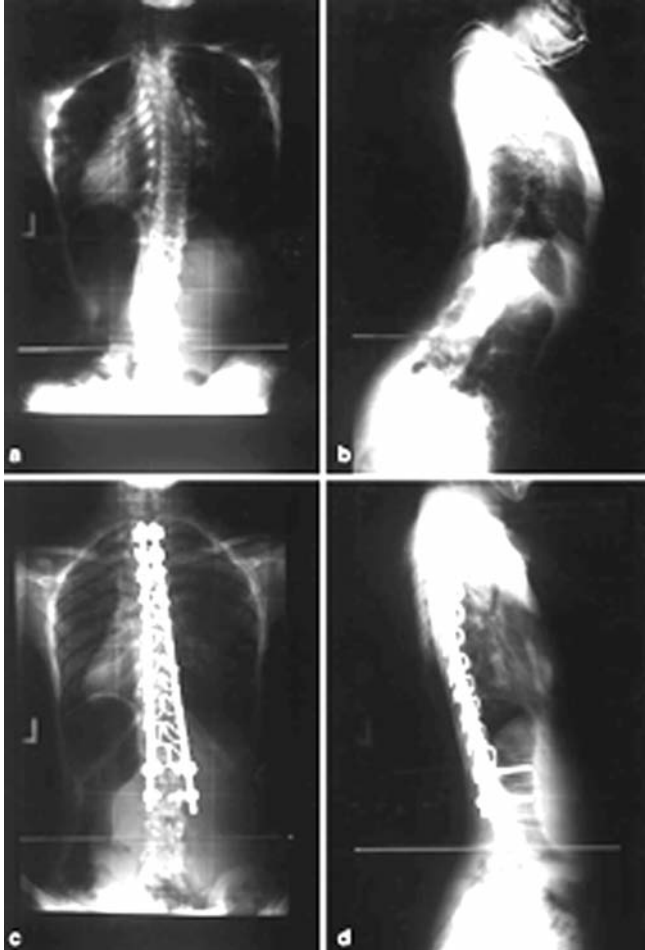
Sendromdaki omurga tutulumu, karakteristik olarak Tip VI'da kifoskolyoz olarak görülse de, sıklıkla diğer alt tiplerde de görülebilmektedir ⁽¹⁾. Hiper mobil tip 3'te % 50'ye varan skolyoz oranları bildirilmiştir ⁽⁸⁾.

İnfantil dönemde postural torakolomber kifoz görülebilmekle beraber, çocuk büyüdükçe ve kasları güçlendikçe bu postural deformitede düzelmeye görülür ⁽⁵⁾. MacFarlane ⁽⁸⁾ ve Coventry ⁽⁴⁾, torakolomber kifoskolyozu olan ve kama şeklinde vertebraları olan EDS vakaları bildirmişlerdir. Sussman ve arkadaşları, ⁽¹³⁾ akraba olan iki EDS hastasını bildirmiş, bu hastaların ciddi skolyoz ve oküler frajiliteleri bulunduğunu belirtmişlerdir.

EDS'de erken dönemde görülen skolyozda, kas hipotonisine ve ligamantöz laksiteye bağlı olarak yaşla birlikte deformite de hızlı bir şekilde ilerleyip rijit hal alır. Deformite tedavi edilmezse ciddi respiratuar ve fonksiyonel problemlere neden olabilir ^(6,9,10).

TEDAVİ VE YAKLAŞIM:

EDS'de ortaya çıkan omurga deformitelerinin ilerleyici karakterde olması ve bu hastalarda cilt tutulumu olması nedeniyle korse ve alçı tedavisi önerilmez (2,9,12). Kanama ve yumuşak dokunun zayıf iyileşme kapasitesi nedeni ile bu hastalarda cerrahi önermeyen yaklaşımlar da olmuştur (7). Ancak deformitenin özellikle adolesan dönemde hızlı ilerlemesi, respiratuar ve fonksiyonel problemlere yol açması nedeniyle cerrahi tedavi yapılır (Şekil-2).



Şekil-2. 17 yaşında kadın ESD Tip VI hastası. Hastada omurga deformitesine eşlik eden belirgin eklem laksitesi, cilt hiperelastisitesi, sensori-nöral işitme kaybı ve gelişme geriliği mevcut. Hastanın ana şikayeti egzersiz ile ilişkili dispne. **a)** Preoperatif posteroanterior görüntü. 25° sağ torasik eğrilik. **b)** Preoperatif lateral görüntü. -70° torasik lordoz. Hastaya eş zamanlı anterior diskektomi ve füzyon, T2-L2 posterior enstrumantasyon ve füzyon ameliyatı yapıldı. **c,d)** Postoperatif posteroanterior ve lateral görüntü. Torasik kifoza 26°.

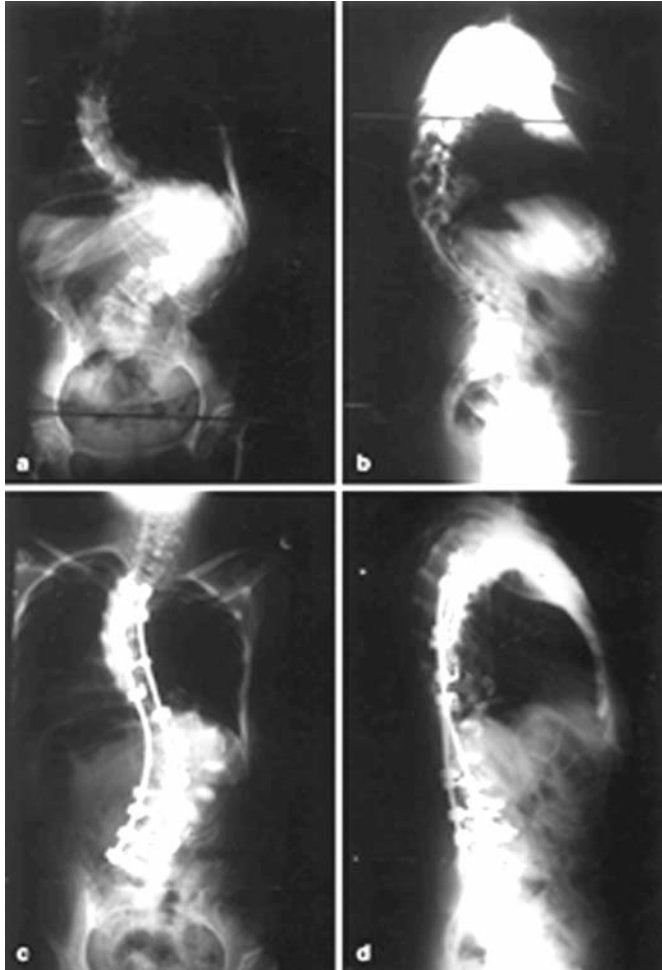
Kollajen sentezi defektine bağlı olarak yara problemleri, viseral ve vasküler yaralanmalar ve nörolojik problemler görülebilmekte ve özellikle vasküler yaralanmalar fatal seyredebilmektedir.

Ortopedi literatüründe ilk olarak McMaster⁽⁹⁾, 5 EDS hastasının tedavi sonuçlarını bildirmiştir. Bu hastaları önce breys ile takip etmiş, ancak eğrilikleri kontrol altına alınamadığı için posterior spinal füzyon cerrahisi yapmıştır. Bu hastaların hiçbirinde major intraoperatif komplikasyon görülmemesine rağmen, 3 hastada hematoma ve yara problemi görülmüş ve yüzeysel irrigasyon- debridman ve pansuman ile iyileşme sağlanmıştır.

EDS hastaları omurga cerrahisi sırasında nörolojik yaralanma açısından yüksek risklidirler. Vogel ve Lubicky⁽¹⁴⁾, skolyoz cerrahisi yaptıkları 4 EDS hastasında nörolojik ve vasküler komplikasyon bildirmişlerdir. İki hastada parapleji, 1 hastada tek taraflı parezi ile birlikte geçici nörojen mesane gelişmiş ve 1 hastada anterior cerrahi sırasında segmental arter avulsyonu gelişmiştir. Bildirilen bu yüksek nörolojik komplikasyon oranına rağmen, literatürde nörolojik komplikasyon bildirmeyen seriler de mevcuttur^(2,9,11).

Akpınar ve arkadaşları, kendi serilerinde hiçbir nörolojik defisit görmemişler ve nörolojik defisit oluşmaması için deformitenin ameliyat öncesi eğilme veya traksiyon grafilerinde elde edilen dereceye kadar düzeltilmemesi gerektiğini, çünkü bu grafilerdeki düzelmenin hastalardaki hiperelastisiteye bağlı olduğunu belirtmişlerdir⁽²⁾ (Şekil-3).

EDS'de cerrahisinde nörolojik problemlerin yanında vasküler yaralanma riski de oldukça yüksektir ve fatal seyreder. Özellikle uygulanan anterior deformite cerrahilerinde major damar yaralanmaları bildirilmiştir. Akpınar ve arkadaşları, EDS tip VI tanısı olan 5 hastanın 4 tanesine anterior-posterior, 1 tanesine sadece posterior cerrahi uygulamışlar ve anterior diskektomi uygulaması sırasında bir hastada aortadan segmental arter avulsiyonu ve common iliak ven avulsiyonu olduğunu ve arter tamirinin gortex greft ile yapıldığını ve common iliak venin bağlandığını bildirmişlerdir⁽²⁾. Başka bir vaka serisinde, Yang ve arkadaşları, 3 EDS hastasında anterior cerrahi sırasında damar yaralanması bildirmişlerdir⁽¹⁶⁾. Vasküler komplikasyonları azaltmak için



Şekil-3. 20 yaşında kadın Tip VI EDS hastası. Hastada skolyoz, sağ kalça ve diz laksitesi, sensori-nöral işitme kaybı mevcut. **a)** Preoperatif posteroanterior görüntü. Sağ lomber eğrilik 106°, sol torakal eğrilik 82°, **b)** Preoperatif lateral görüntü. Torakolomber kavşak kifoza 50°. Hastaya sağ torakoabdominal yaklaşımla T11-L3 anterior diskektomi ve füzyon, T2-L5 posterior enstrumantasyon ve füzyon ameliyatı yapıldı. **c)** Postoperatif posteroanterior görüntü. Lomber eğrilik 70°, torakal eğrilik 73°. **d)** Postoperatif lateral görüntü. Kifoz açısı 17°.

MacMaster, hipotansif anestezi uygulamasını, künt disseksiyon yapılmamasını, elektrokoter kullanılmasını, segmental arterlerin aortadan mümkün olduğunca uzakta bağlanmasını ve sınırlı diskektomi yapılmasını önermiştir⁽⁹⁾. Literatürde vasküler yaralanmalar sadece anterior cerrahide bildirilmiş olup, tek vaka growing rod uygulaması yapılmış EDS hastasındaki uzatma sırasında da superior vena cava yaralanması ve buna bağlı ölüm bildirilmiştir⁽¹⁵⁾.

EDS'unda spinal deformite tipik olarak Tıp VI'de görülebilmesine rağmen diğer alt tiplerde de görülebilmekte ve sıklıkla ilerleyici karakterde olmaktadır. Özellikle ergenlik dönemindeki hızlı büyüme döneminde deformitelerde hızlı artış görülebilmekte bu nedenle cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hasta grubunda nörolojik ve vasküler yaralanmanın daha yüksek olduğu akılda tutulmalı, anterior cerrahilerden mümkün olduğu kadar kaçınılmalı ve cerrahi öncesinde anestezi uzmanı, genetik uzmanı ve damar cerrahisi ile olası komplikasyonlar hakkında multidisipliner değerlendirme yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Ainsworth SR, Aulicino PL. A survey of patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Orthop Rel Res* 1993; 250-256.
- 2- Akpınar S, Gogus A, Talu U, Hamzaoglu A, Dikici F. Surgical management of the spinal deformity in Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Eur Spine J* 2003; 12: 135-140.
- 3- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;77:31-37.
- 4- Coventry MB. Some skeletal changes in the Ehlers-Danlos syndrome. A report of two cases. *J Bone Joint Surg* 1961; 43-A: 855-860.
- 5- Giunta C, Superti-Furga A, Spranger S, Cole WG, Steinmann B. Ehlers-Danlos syndrome type VII: clinical features and molecular defects. *J Bone Joint Surg* 1999; 81-A: 225-238.
- 6- Heim P, Raghunath M, Meiss L, Heise U, Myllyla R, Kohlschütter A, Steinmann B. Ehlers-Danlos Syndrome Type VI (EDS VI): problems of diagnosis and management. *Acta Paediatr* 1998; 87: 708-710.
- 7- Leatherman KD, RAD. *The management of spinal deformities*. John Wright, London 1988.
- 8- Macfarlane IL. Ehlers-Danlos syndrome presenting certain unusual features. *J Bone Joint Surg* 1959; 41-B: 541-545.
- 9- McMaster MJ. Spinal deformity in Ehlers-Danlos syndrome. Five patients treated by spinal fusion. *J Bone Joint Surg* 1994; 76-B: 773-777.
- 10- Natarajan D, Samartzis D, Wong YW, Luk KD, Cheung KM. Natural history of spinal deformity in a patient with Ehlers-Danlos syndrome: case report with 20-year follow-up. *Spine J* 2011; 11: e1-4.

- 11- Pozdnikin Iu I, Ryzhakov Iu P. Kyphotic-scoliotic deformities of the spine in children and adolescents with Ehlers-Danlos syndrome and their treatment. *Ortop Travmatol Protez* 1990; 5-10.
- 12- Rabenhorst BM, Garg S, Herring JA. Posterior spinal fusion in patients with Ehlers-Danlos syndrome: a report of six cases. *J Child Orthop* 2012; 6: 131-136.
- 13- Sussman M, Lichtenstein JR, Nigra TP, Martin GR, McKusick VA. Hydroxylysine-deficient skin collagen in a patient with a form of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Bone Joint Surg* 1974; 56-A: 1228-1234.
- 14- Vogel LC, Lubicky JP. Neurologic and vascular complications of scoliosis surgery in patients with Ehlers-Danlos syndrome. A case report. *Spine* 1996; 21: 2508-2514.
- 15- Working ZM, Hsiao M, Sanders JC, Bratton SL, D'Astous JL. Spontaneous fatal intraoperative rupture of great vessel during growing rod lengthening: do children with Ehlers-Danlos Syndrome require the availability of vascular expertise? A case report and review of the literature. *J Pediatr Orthop* 2015 [Epub ahead of print].
- 16- Yang JS, Sponseller PD, Yazici M, Johnston CE, 2nd. Vascular complications from anterior spine surgery in three patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Spine* 2009; 34: E153-157.

2.4. Larsen Sendromu

İsmail OLTULU, Ali Akın UĞRAŞ

GİRİŞ:

Hekimler Larsen sendromunda çok karmaşık deformitelerle yüz yüze gelmektedirler. Orijinal olarak Larsen ve arkadaşları tarafından 1950'de tarif edilmiştir ⁽⁴⁾.

İnsidansı bilinmemektedir. Genetik geçiş primer olarak dominant, bazen resesif geçişlidir. Sporadik olgular da bildirilmiştir.

Ayırıcı tanısında Ateloosteogenezis Tip-3, Oto-palato-dijital sendrom Tip-2 bulunmaktadır ⁽⁷⁾. Etkilenen hastalarda birden çok eklem çıkığı (kalça, diz ve dirsek) ve sıklıkla değişik ayak deformiteleri (pes ekinovarus, serpentine veya Z ayak, ekinovalgus) görülebilir. Dismorfik yüz özellikleri olarak frontal kabarma ve burun kemerinde düzleşme vardır. Yürümede gecikme ve ileri yaş hastalarda osteoartrit görülmektedir ⁽¹⁾. Arytenoid kartilajın mobil olmasına, trakeomalaziye ve bronkomalaziye bağlı solunum yolu obstrüksiyonu olabilir ⁽⁸⁾. Kardiyak anomaliler Marfan sendromuna benzer ve septal defekt, mitral ve aortik kapak lezyonları şeklinde görülebilir ⁽⁵⁾.

OMURGA TUTULUMU:

Spinal tutulum olarak erken başlangıçlı rijid skolyoz, konjenital skolyoz görülebilir. Aynı zamanda torakolomber kifoz da sıktır⁽⁶⁾. Servikal tutulumda aşırı kifoza ve subluksasyonlara bağlı kuadripleji ve ölüm olabilmektedir⁽³⁾.

Geçmişte multiple ekstremitte deformitelerinden dolayı servikal deformiteler gözden kaçmış, sendromun orijinal tanımında önemi belirtilmemiştir. Fakat servikal deformiteler, kifozun apeksinde sinir basısına bağlı olarak sendromun potansiyel olarak çok ciddi ve hayatı tehdit eden kısmıdır⁽²⁾.

Süt çocuklarında ve küçük çocuklarda tipik başvuru şekli hipotoniye bağlı yürüyememedir. Bu sendromun bir parçası olarak düşünülmektedir. Hastalarda çoklu eklem çıkıkları ve ayak deformitelerinden dolayı spinal kord basısının tanısını kas gücü değerlendirilmesi, patolojik refleksler gibi geleneksel metotlarla ortaya koymak zordur⁽¹⁾.

Süt çocuklarında eğer kord basısı miyelinizasyondan önce gerçekleşirse üst motor nöron disfonksiyonunun belirteçleri olan hiperaktif tendon refleksleri veya spastisite olmayacaktır. Aslında daha büyük olasılıkla hipotoni bulgusu olacaktır⁽¹⁾. Bu nedenle hipotoni olan süt çocuklarında nörolojik değerlendirme esnasında spinal kord kompresyonu düşünülmelidir. Larsen sendromunda torasik yetmezlik sendromu görülebilir. Solunum komplikasyonlarına bağlı ölüm oranı % 40 oranındadır⁽¹⁾.

AMELİYAT ÖNCESİ STRATEJİ:

Pulmoner fonksiyonu değerlendirmek için göğüs hastalıkları konsültasyonu gerekir. Trakeomalazi ve bronkomalezi varlığını değerlendirmek için pulmoner fonksiyon testlerine ek olarak ameliyat öncesi bronkoskopi gerekebilir⁽⁷⁾. Hiper mobil havayolu ve trakeomalazi anestezide güçlüklerle neden olur, anesteziyle ameliyat öncesi değerlendirilmelidir⁽⁷⁾. Toraksın bilgisayarlı tomografi ile ameliyat öncesi değerlendirilmesi, direk grafide iyi görülemeyen bronşektazi gibi gizli primer akciğer patolojilerinin ve yelken göğüs deformitesinin genişliğinin tanımlanmasına yardımcı olacaktır⁽⁷⁾.

Larsen sendromunda servikal subaksiyel omurganın birden çok spondilolizisi görülür. Midservikal bölgedeki (sıklıkla C4-C5) hipoplaziye

bağlı genellikle kifoz gelişmektedir. Belli bir oranda düzleşme veya vertebral gövdenin kafatasına doğru basısı olabilir. Bunun yanında spinöz süreçlerin inkomplet oluşum kusuru ile birlikte posterior elemanların displazisinde olabilmektedir ⁽¹⁾. Mevcut kifoz 35 derece ile 100 derece arasında değişebilir. Nörolojik defisit gözlemlenmesi ve korkutucu derecede artan kifoz hekimi acil cerrahi stabilizyondan kaçırılmamalıdır ⁽¹⁾.

TEDAVİ:

Restriktif akciğer hastalığı ile birlikte olan Larsen sendromlu hastalarda pulmoner medikal tedavi önemlidir.

Skolyoz tedavisinden önce servikal kifoz ve subluksasyon için füzyon yapılmalıdır. İskeletal immatür hastalarda, ilerleyici skolyozda büyümeyi destekleyici prosedürler düşünülmelidir. Toraks duvarı sert ve transvers planda önemli deformite nedeniyle vertikal ekspansiyon torakoplasti (VEPTR), göğüs duvarı mobil, deformite az ise uzayabilen rod düşünülmelidir ⁽⁷⁾. Yeterli büyüme sağlanmış hastalarda literatürde azda olsa başarılı füzyon ameliyatları bildirilmiştir ⁽¹⁾.

Servikal kifozda ortez tedavisi cerrahi stabilizasyon öncesinde kullanılabilir ancak kifozun doğal seyrini değiştirdiğine dair kanıtlar bulunmamaktadır. 1 yaşından önce tanı konulan hastalarda ilerleyici nörolojik defisit yoksa cerrahi stabilizasyon 18 aya kadar ertelenebilir ⁽¹⁾.

Servikal kifozda cerrahi stabilizasyon için posterior, anterior yada posterior-anterior yol tercih edilebilir. Kifozun apeksinden anterior kord basısı varsa anterior dekompresyon gerekir. Nörolojik defisiti olmayan hastalarda erken yaşlarda tek başına anterior füzyon anterior kolonun uzamasını durdurur ama posteriordan büyüme devam eder. Bu durum kifozun kötüleşmesine ve kifozun apeksinde anteriordan basının daha da artmasına ve geç nörolojik defisite neden olur ⁽¹⁾.

Servikal kifoz hastalarında kompresyon yaparak anterior servikal füzyon solid füzyon sağladığı için sıklıkla tavsiye edilmektedir. Fakat infantlarda ve küçük çocuklarda anterior ve posterior elemanlar arasındaki büyüme farklılığından dolayı posterior füzyonda anteriorla birlikte sıklıkla gerekmektedir ⁽¹⁾. Anterior füzyon özellikle posterior füzyon sonrasında psödoartroz gelişen olgularda ve anterior dekompresyon yapıldığında

önerilmektedir. Aslında posterior servikal füzyonun belirgin avantajları vardır. Birincisi başarılı bir posterior füzyon posterior büyümeyi durdururken anteriordan büyüme devam etmektedir buda kifozun düzelebilmesine ve tersine normal servikal lordoz oluşabilmesine olanak sağlamaktadır. Ek olarak posterior servikal füzyonun küçük çocuklarda uygulanması daha basit ve olası respiratuar ve vasküler komplikasyon oranı daha düşüktür. Bu hastalarda intraoperatif halo traksiyon uygulanabilir⁽¹⁾.

Özetle Larsen sendromunda spinal deformiteler özellikle erken başlangıçlı servikal kifoz çok iyi takip edilmeli ve ilerleyici kifoz yada nörolojik defisit varlığında mutlak cerrahi stabilizasyon ve/veya dekompresyon yapılmalıdır. İlerleyici skolyoz varlığında küçük çocuklarda büyümeyi destekleyen prosedürlerle stabilizasyon önerilirken akciğer gelişimini yeterince tamamlamış çocuklarda idiopatik skolyoz gibi posterior prosedürler uygulanmaktadır. Aynı zamanda hastaların eşlik eden diğer ortopedik deformiteleri tedavi edilmelidir. Bu hastalarda cerrahi öncesinde olası pulmoner komplikasyonlardan dolayı gerekli konsültasyonlar yapılmalı ve gerekirse preoperatif pulmoner bakım yapılmalıdır.

KAYNAKLAR:

- 1- Herring A . Tachdjian's Pediatric Orthopaedics From the Texas Scottish Rite Hospital for Children. Fifth Edition, Elsevier, Philadelphia 2014.
- 2- Hosoe H, Miyamoto K, Wada E, Shimizu K. Surgical treatment of scoliosis in larsen syndrome with bilateral hip dislocation. *Spine* 2006; 31(10): E302-306.
- 3- Johnson CE II, Birch JG, Daniels JL. Cervical kyphosis in patients who have Larsen syndrome. *J Bone Joint Surg* 1996;78-A: 538-535.
- 4- Larsen LJ, Schottstaedt ER, Bost FC. Multiple congenital dislocations associated with characteristic facial abnormality. *J Pediatr* 1950; 37: 574-581.
- 5- Liang CD, Hang CL. Elongation of the aorta and multiple cardiovascular abnormalities associated with Larsen syndrome. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 245-246.
- 6- Neighbor SK, Asher MA. Thoracolumbar kyphosis in Larsen's syndrome: a case report. *Clin Orthop Rel Res* 2000; 377: 180-185.
- 7- Robert M. Campbell, MD. Spine Deformities in Rare Congenital Syndromes. Clinical Issues. *Spine* 2009; 34: 1815-1827.
- 8- Steveson GW, Hall SC, Palmieri J. Anesthetic considerations for patients with Larsen's syndrome. *Anesthesiology* 1991; 75: 142-144.

2.5. Down Sendromu (Trisomy 21)

Bekir Yavuz UÇAR, Azmi HAMZAOĞLU

GİRİŞ:

Down sendromu (Trizomi 21), yaklaşık 800 canlı doğumda bir görülen genetik bir hastalıktır. Bu hastalık ilk kez, zekâ özürlü çocuklar için bir bakım evi müdürü olarak çalışan John Langdon Down tarafından 1866 yılında sunulmuştur (Şekil-1).



Şekil-1. John Langdon Down ve o dönemde fotoğrafları çekilen Down sendromlu hastalar

Zeka geriliği çocuklar arasında davranış ve fizik bulgular bakımından belirgin farklılıklar gösteren bu hastaları “mongoloid idiotlar” diye tarif etmiştir (Şekil-2) (2).



Şekil-2. Down sendromlu hastanın mongoloit yüz ifadesi ve ellerinde trident parmaklar görünümü

GENETİK VE PATOGENEZ:

Trizomi (herhangi bir kromozomun tamamının ya da bir parçasının fazladan bir üçüncü kopyasının olması) insan embriyolarında en sık görülen genetik anomalidir. Kliniğe yansıyan ve insanlarda en sık görülen (1:800 canlı doğum) trizomi tipi 21.kromozomun trizomisidir (1). Down sendromunda serbest halde bulunan iki adet 21. kromozoma ek olarak 14, 21 ve nadiren de 22. kromozoma transloke olmuş üçüncü bir 21 kromozom bulunmaktadır. En sık rastlanan translokasyon 14q ve 21q arasındadır.

KLİNİK:

Down sendromlu çocuklar çok sayıda medikal rahatsızlıklar için yüksek risk altındadırlar. En çok mortalite veya ciddi morbidite yaratacak nedenler; konjenital kalp defektleri, aspirasyon pnömonisi, immun yetersizlik gibi nedenlerle meydana gelen tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar, intestinal malformasyonlar, kranioservikal instabilite, diabetes mellitus, uyku apne sendromu, malignite, konvülsiyon, malnütrisyon olarak sıralanabilir.

Hastaların yaklaşık yarısı konjenital kalp defektleriyle doğmaktadır. En sık saptanan konjenital kalp defektleri atrioventriküler septal defektidir. Ciddi kalp hastalıklarının semptom ve bulguları bu hastalarda saptanmayabilir ya da pulmoner vasküler rezistansın artmasına bağlı olarak maskelenebilir.

Gastroözefageal reflü ve buna bağlı aspirasyon pnömonileri, duodonal atrezi, inguinal, diafragma ve umbilikal herniler, konstipasyon, rektum prolapsusu, çölyak hastalığı, down sendromlu hastalarda saptanan gastrointestinal sistem rahatsızlıklarıdır.

Santral sinir sistemi patolojileri olarak mental retardasyon, hipotoni, davranış problemleri, erken veya geç başlangıçlı nöbetler, otizm ve alzheimer hastalığı sayılabilir.

Eklem laksitesi, sığ asetabulum, hipoplastik iliak kanatlar, kısa ve künt eller, klinodaktili Down sendromundaki iskelet sistem patolojileri olarak gözlenmektedir. Diş bozuklukları sık görülür (Şekil-3).



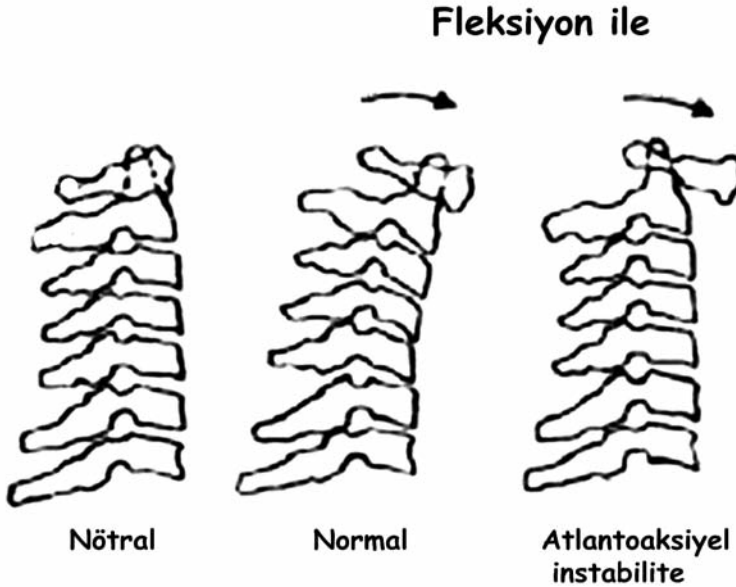
Şekil-3. Down sendromlu hastalarda diş bozuklukları sık görülen bir sorundur

OMURGA TUTULUMU:

Down sendromlu hastalarda omurga patolojisi olarak kranioservikal instabiliteler önemli bir yer tutmaktadır. Kraniovertebral kompleks; oksiput, atlas (C1) ve axis (C2)'in oluşturduğu oldukça fonksiyonel bir eklem kompleksidir. Atlanto-oksipital eklem, fleksiyon - ekstansiyon hareketleri ve lateral boyun hareketlerine izin verir. Eklem yüksek mobilitesine karşın stabilitesinin sağlanması için kuvvetli ligamentöz yapılar gerekmektedir.

Stabilite, major ve minör destek yapılarla sağlanmaktadır. Major yapılar (intraspinal ligamentler); kapsüler ligament, anterior ve posterior atlanto-oksipital membranlar ve tectorial ligamenttir. Minör yapılar (ekstraspinal ligamentler); alar ve apikal ligamenttir. Tectorial membran ve ekstraspinal ligamentler eklem fleksiyon-ekstansiyon hareketini kısıtlarken, alar ligament de lateral fleksiyonu kısıtlamaktadır.

Down sendromlu hastalarda ligamentöz laksite ve servikal vertebra kemik gelişim anomalileri, kranioservikal instabilite gelişim için risk faktörleridir. Bu instabilitenin saptandığı çoğu hasta asemptomatiktir (Şekil-4).



Şekil-4. Hastanın öne fleksiyonu ile kayma olmaz iken, instabil hastalarda C-2 korpusunun öne kayması söz konusudur

Atlanto-aksiyel instabilite değerlendirmesi radyografik olarak yapılabilmektedir. Lateral servikal direkt radyografide atlanto-dental interval (ADI) ve nöral kanal genişliği (NKG) ölçülür. ADI; C1 vertebranın anterior kolunun posterior yüzeyinden densin anterior yüzeyine olan uzaklık olarak tanımlanır. NKG; densin posterior yüzeyinden C1 vertebranın posterior kolunun anterior yüzeyine olan uzaklık olarak tanımlanır.

Kraniyo-vertebral instabilite semptomlarının başlangıcı akut ya da kronik olabilir. Oksipital ya da servikal ağrı, boyun hareketlerinde kısıtlanma, tortikollis, güçsüzlük, yürüme güçlüğü, çabuk yorulma, baş kontrolünde zorluk, koordinasyon kaybı, duyu kusuru ilk semptomlardır. Ancak hastaların entellektüel kapasitelerinin kısıtlı olması, semptomları dile getirmede güçlük oluşturabilmektedir. Bu nedenle fizik muayenede spastisite, hiperrefleksi, klonus, kuadriparezi, atrofi, ataksi, babinski pozitifliği ve diğer üst motor nöron semptom ve bulgularına dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu bulgular bazen aylar-yıllar boyunca stabil kalırken, nadiren de olsa parapleji, hemipleji, kuadripleji ya da ölüme neden olabilir.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

İnstabilite tedavisinde hastaların semptomatik olması ve pozitif manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları (subakut - kronik kord kompresyonları ya da travmayı gösteren sinyal değişiklikleri) yol göstericidir (Şekil-5).



Şekil-5. Down sendromlu atlantoaksiyel instabilitesi olan hastada fleksiyonla C2'nin anterior translasyonu ve C2-3 arası posterior elemanlar arasında açılma görülmüştür

Atlantoaksiyel İnstabilite olup nörolojik semptom yok ise; lateral servikal grafide NKG 14mm üstünde ve ADI 4.5mm altında ise ileri tetkik incelemelerine gerek yoktur. İzlem yeterlidir. Eğer NKG 14mm altında ve ADI 4.5mm üstünde saptanırsa manyetik rezonans (MR) tetkiki gerekmektedir. MR'da spinal kord yaralanması gözlenirse cerrahi tedavi uygulanmalıdır. MR'da yaralanma gözlenmez ise izlem yeterlidir.

Os odontoideum denilen odontoid kemikteki defekt kanal basısı yapabilmektedir. Semptomatik lezyonlar cerrahi tedavi gerektirmektedir.

İnstabilite olup nörolojik semptom var ise; lateral servikal grafi ve MR çekilmelidir. ADI 5mm üzerinde veya NKG 14mm altında ise veya MR'da spinal kord yaralanması mevcutsa cerrahi tedavi uygulanmalıdır. ADI 5mm altında veya NKG 14mm üstünde ise ve MR'da spinal kord yaralanması mevcutsa yine cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Fakat MR'da spinal kord yaralanması gözlenmiyorsa hastanın semptomlarına göre karar verilir.

Cerrahi tedavi, oksipitoservikal füzyon uygulamasını içermektedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S. Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet* 2004; 5 (10): 725-738.
- 2- Berg JM, Korossy M. Down syndrome before Down: a retrospect. *Am J Med Genet* 2001; 102 (2): 205-211.

2.6. Nörofibramatozis

Yunus ATICI, Yavuz ARIKAN

GİRİŞ:

Nörofibramatozis (NF); endoderm, mezoderm ve nöroektodermi içeren, multisistemik (nöral doku, yumuşak doku, kemik, deri, böbrek ve mediastinum) ve otozomal dominant genetik bir hastalıktır. Primer patolojik sürece, Ras yolunun aktivasyonu yol açmaktadır. Hastalığın en yaygın formu olan NF-1 in histolojik özellikleri Von Recklinghausen tarafından tanımlandıktan sonra hastalık onun adı ile anılmaktadır (5,32) (Şekil-1).

NF-1 hafif kutanöz lezyonlardan yaşamı tehdit eden şiddetli komplikasyonların eşlik ettiği, son derece değişken bir tablo sergileyebilir.



Şekil-1. Von Recklinghausen (1833-1910), NF'i tanımlayan kişidir.

İskelet komplikasyonları genellikle yaşamın erken döneminde mevcuttur. Hastalığa, anormal kemik büyümesi ve ikincil gelişen yumuşak doku patolojileri eşlik edebilir ⁽⁸⁾. Generalize olarak osteopeni, osteomalazi, boy kısalığı ve makrosefali gibi iskelet anormallikleri eşlik edebilir. Daha az görülen fokal anormallikler ise; spinal deformite, tibia ve diğer uzun kemiklerin displazisi, dental problemler ve kistik osseoz lezyonlardır ⁽²⁾.

NF'li hastalarda spinal deformiteyi ilk raporlayan 1918'de Gould'dur ⁽¹²⁾. NF-1'e spinal deformite eşlik etme oranı, % 2-36 gibi bir genişliğe sahiptir. En yaygın muskuloskeletal patoloji ise skolyozur ^(1,13) (Şekil-2).



Şekil-2. Joseph Merrick, ilk rapor edilen hastadır. Güçlükle yürütyebilen ve yaygın nörofibromları olan hasta o zamanın Londra basınında hilkat garibesi veya "fil adam" olarak adlandırılmıştır. Yapılan operasyon sonrası maalesef exitus olmuştur.

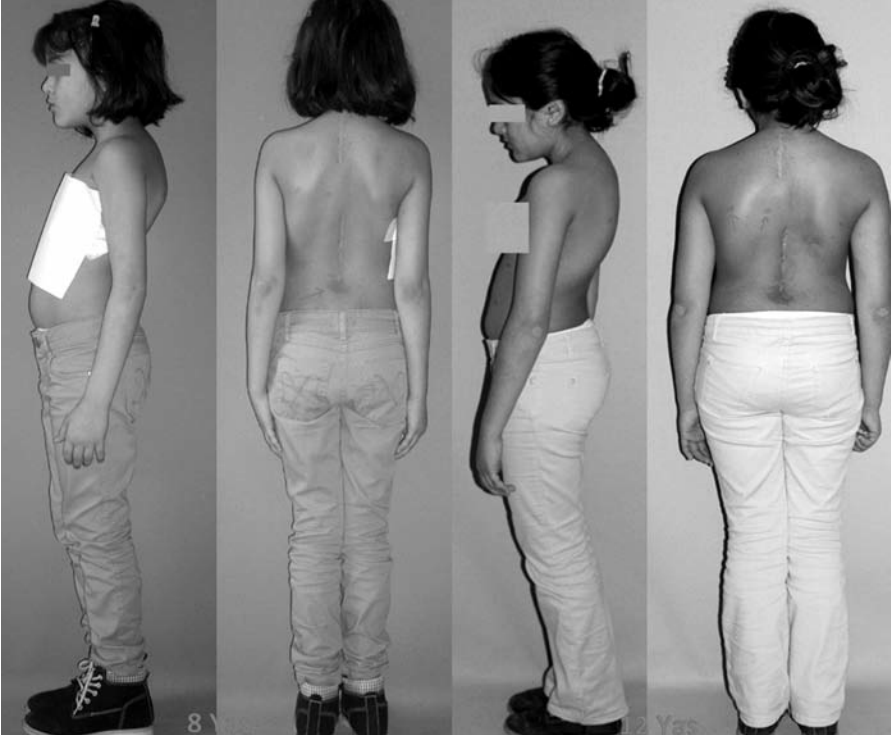
NÖROFİBRAMATOZİSİN KLASİFİKASYONU:

Nörofibramatozis 5 farklı formda kategorize edilerek değerlendirilebilir (2).

NF-1 (periferel NF veya von Recklinghausen'ın hastalığı) 3000-4000 doğumda 1 görülen otozomal dominant tek gen hastalığıdır. NF'in en yaygın formudur (5,6,11). En yaygın görülen tek gen hastalığıdır. NF-1 geni, 17q11.2 kromozomunun uzun kolunda lokalizedir. NF-1 vakalarının yaklaşık % 50'si spontan mutasyon sonucu oluşmaktadır (2,5,9).

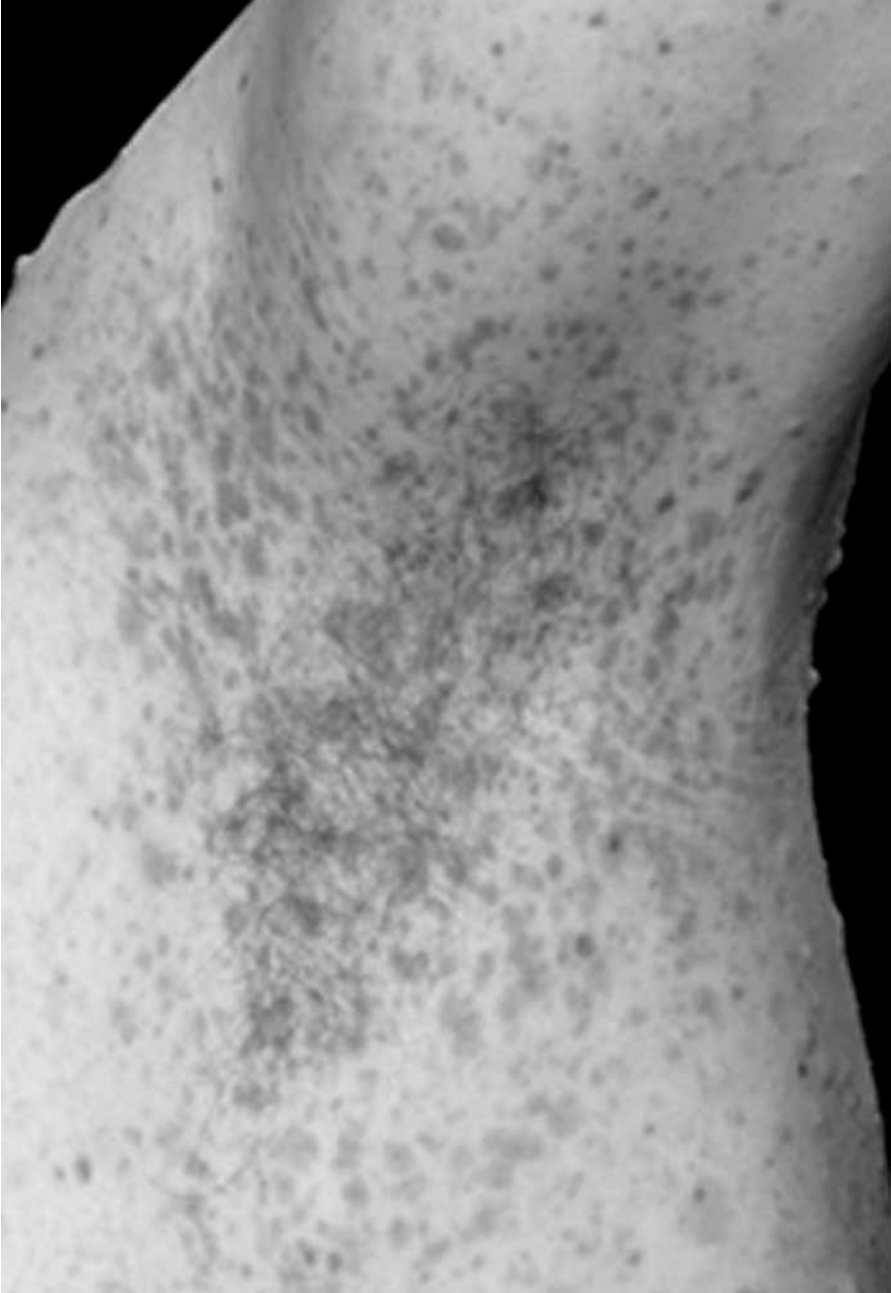
1987'de kongrede ortak bir konsensusa varılarak NF-1 in tanı kriterleri belirlenmiştir. En yaygın olarak görülen aşağıdaki 7 özelliğten en az 2'sinin görülmesi tanıyı koydurmaktadır (19).

1. 6 veya daha fazla Cafe au lait lekeleri (prepubertel bireyde 5 mm daha büyük olacak, postpubertel bireyde 15 mm den daha büyük olacak) (Şekil-3)



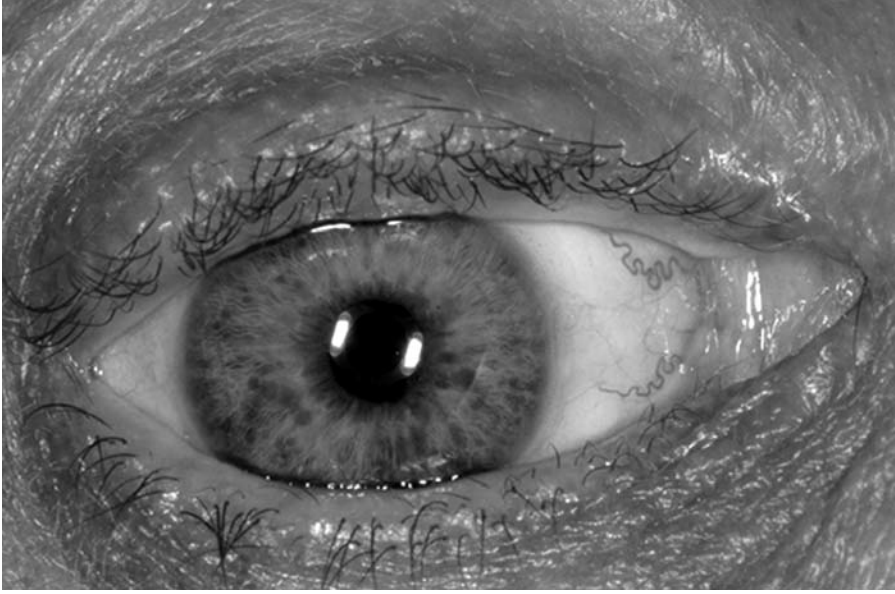
Şekil-3. "Cafe au late lekeleri"

2. 2 veya daha fazla herhangi bir tip nörofibrom veya 1 pleksiform nörofibromdan daha fazla olacak
3. Aksiller veya inguinal alanda çillenme (Şekil-4)



Şekil-4. Aksiller çillenme

4. 2 veya daha fazla lisch nodülü (iris hamartomu) (Şekil-5)
5. Optik glioma
6. Belirgin osseoz lezyon (sfenoid displazi veya uzun kemik korteksinde zayıflama gibi, ek olarak psödoartrozis var veya yok) (Şekil-6)
7. Birinci derece akrabalarında NF-1



Şekil-5. İriste hamartamöz nódüller (Lish nodülleri)

NF-1' tanısı için kapsamlı genetik test son zamanlarda yapılmaktadır. % 95 hastada mutasyonun sebebi belirlenebilmektedir. NF-1'li hastalarda şiddetli klinik pik 2 yaş aralığında oluyor. Birincisi 5-10 yaş arası; ikincisi 36-50 yaş arasında pik meydana gelmektedir. İkinci pikte klinik problemlerin % 75'i malignensi ile ilişkilidir. NF-1'li hastaların yaklaşık 1/3'ü yaşamları süresince ciddi kozmetik ve medikal komplikasyonlardan acı çekmektedir. Geri kalan 2/3 kısım ise hafif yada orta düzeyde bu problemlerle karşı karşıya kalmaktadır. Ortopedik komplikasyonlar olarak; skolyoz, kifoz, kifoskolyoz, konjenital bowing ile birlikte kemik displazileri ve tibia ve özellikle ulnada psödoartrozis, ekstremitede aşırı büyüme, yumuşak doku tümörleri görülebilmektedir⁽⁵⁾ (Şekil-6).



Şekil-6. a) Hastanın bacağına görülen nörofibromlar, b) Tibia psödoartroza yol açan ve ön-arka planda anguler deformite görülen NF'li hastanın kruris grafileri

NF-2 (santral) otozomal dominant bir hastalıktır. 50000 doğumda 1 oranında görülmektedir. Karakteristik olarak; bilateral vestibular schwannoma ve multipl spinal schwannoma (8. kranial sinirde) ile ilişkilidir. Spinal meningioma ve filum veya kordun ependimomaları eşlik edebilir. NF-1'den gen lokalizasyonu farklı olmakla birlikte; genetik olarak farklı bir hastalıktır. Kemik ve omurga anomalileri yoktur ^(2,5-6).

- Segmental nörofibromatozis:

NF-1'in özelliklerine sahip olmakla birlikte, vücudun sadece tek segmentini tutar (örneğin: sol üst ekstremitte) ve lezyonlar vücudun orta hattından karşıya genellikle geçmez ⁽²⁾. Uzun kemik psödoartrozları özellikle tibiada olmak üzere Radius ve Klavikulada da görülebilir ⁽⁶⁾.

- Legius sendromu:

Cafe-au-lait lekeleri, çillenme, makrosefali ve hafif öğrenme kusurunu içerir. Fakat; NF-1 ile ilişkili olan benign veya malign tümörleri içermez ⁽²⁾.

- Schwannomatozis:

Vücut boyunca multipl schwannomaları içerir. Fakat; NF-2 deki vestibular schwannomaları içermez. Ailesel schwannomatozis INI 1 geninde mutasyondan kaynaklanmaktadır ⁽²⁾.

NF' DE SPİNAL DEFORMİTELERİN PATOGENEZİ:

NF-1' de ki spinal deformitelerin patogenezi hala belirsizdir. Birkaç teori öne sürülmektedir (metabolik kemik yetersizliği, osteomalazi, osteoporoz, endokrin bozukluk, mezodermal displazi gibi). Dural ektazinin eroziv etkisi sonucu gelişen scalloping ve paravertebral tümörler (nörofibrom) sıklıkla deformitenin yakınında bulunmaktadır. Başlangıçta veya daha sonra instabiliteye neden olabilir. Yani; dural sakın progresif olarak genişlemesi (mezodermal displazi hipotezi), nörofibromlardan distrofik özellikleri tetikleyen hormon veya biyokimyasal maddelerin salınması sonrası spinal deformitelerin oluştuğu öne sürülmektedir. Diğer bir hipotez ise paraspinal tümörlere vertebral kemiğin yanıtı ile değişime uğramasıdır ^(3,16,22,24-25,30).

OMURGA TUTULUMU:

- Servikal Spinal Deformiteler:

Displastik özellikler; diğer bölgelerle karşılaştırdığımızda servikal bölge deformitelerinde daha yaygın olarak ilişkilidir. Erken dönemde lateral grafide distrofik değişiklikler farkedilebilir. En yaygın servikal patoloji kifozdur. Hastaların çoğunda deformite asemptomatiktir. Progresyon için en yaygın senaryo tümör eksizyon cerrahisi sırasında stabilizasyon yapmadan posterior elamanların çıkarılmasıdır. Bu hastalarda boyunda posteriorda skar olması bizi instabilite gelişebileceği açısından uyarmalıdır. Semptomatik olan hastalarda en yaygın semptom boyun ağrısıdır.

Nörolojik defisit, sinir kökü dekompresyonu, komplet veya inkomplet spinal kord kompresyonu ile de hasta karşımıza gelebilir.

Kanal çapı servikal bölgede geniş olduğu için diğer bölgelere nazaran klinik kötüleşme daha az kritik hale gelir. Parapleji ile gelen hastalarda servikal instabilite (C1-C2) ve servikal intraspinal patolojilerde akla getirilmelidir. NF-1 hastaların takibinde C1-C2 ilişkisine fleksiyon ve ekstansiyon grafilerinde bakarak kemiksel değişiklikleri farketmek önemlidir.

Ogilvie servikal kifozda cerrahi tedavi olarak iliak kanat ve/veya fibular kemik grefti ile anterior füzyon önermiştir. Kifoz 45 dereceden fazla ise halo traksiyonun faydalı olabileceğini belirtmiştir. Servikal kifoz progresyon gösterdiği zaman deformite fleksibl ise halo traksiyon ile takip sonrası posterior füzyonun tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir. Kemik doku yeterli ise posteriordan rod, kablo, lateral mass vidası ve çengel kullanılabilir.

Dural ektazi ve kemik frajilitesine bağlı sublaminal kablo ile tedavi zor olabilir. Vertebral cisimde ki zayıf kemik yapısına bağlı anterior ve posterior füzyona ihtiyaç duyulabilir. Füzyon olana kadar posterior halo vest ile immobilizasyon önerilmektedir ^(2,5,20).

Halo traksiyon ve endotrakeal entübasyon uygulanması gereken, boyun ağrısı, boyun tümörü olan, disfaji ve tortikollis gibi intra ve ektraspinal nörofibromu işaret eden semptomların mevcudiyeti olan tüm NF-1 li hastalarda servikal anteroposterior ve lateral grafi elde edilmelidir. Eğer instabilite şüphesi varsa bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya fleksiyon-ekstansiyon MRI çekilmelidir. Bazı hastalarda kafatasında eroziv defekler olabilir. Halo veya Gardner-Wells traksiyon uygulanacaksa pinleri yerleştirmeden kafatası BT ile defekt açısından incelenmelidir ^(2,5).

NF-1 hastalarında omurgada kemik kitlesinin dansitesi azalmaktadır ve D vitamini yetersizliği eşlik edebilmektedir. Kalsiyum ve D vitamini takviyesi ile kemik mineral kitlesinin desteklenmesi gerekmektedir ⁽²²⁾.

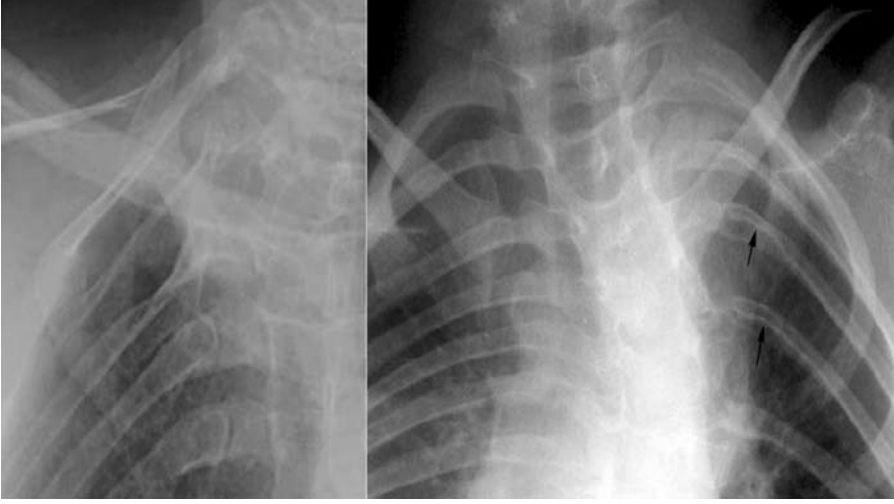
- Torakolomber Spinal Deformiteler:

Spinal deformitenin sebebi bilinmemektedir. NF-1 ile ilişkili en yaygın osseöz patoloji skolyozdur. Patoloji, osteomalaziye sekonder,

nörofibromlara bağlı kemik erezyonu, endokrin bozukluk veya mezodermal displaziye bağlı olabilir. Spinal patolojileri yumuşak dokuya ve kemiğe bağlı olarak ikiye ayırabiliriz. Bu hastaları takip ederken dikkatli olmamız gerekir. Doğası gereği engelleyemediğimiz spinal nöropatofizyoloji nadirde olsa yaşam boyu devam edebilir. Skolyoz torakal bölge ve/veya lomber bölgede olabilir. Deformite; ya distrofik özellikleri taşıyabilir, yada idiopatik skolyozlardan ayırt edilemeyebilir. Lateral, anterior ve posterior (en sık) vertebral skalloping, kotta kalleleşme (rib penciling) (2. kottan daha küçük çapa sahip olma), vertebral rotasyon, vertebral kamalaşma, transvers süreçlerin çöp gibi ince olması, genişlemiş intervertebral foramen, darlaşmış pedikül gibi distrofik örneklerden 3 den daha fazla eşlik etmesi durumunda distrofik skolyoz diyebiliriz. Bu özellikleri X-ray, BT ve MR birlikte değerlendirerek daha kolay yakalayabiliriz ^(2,5,28) (Şekil-7).

Distrofik olmayan form, skolyozlu NF-1'li hastalarda en yaygın görülen formdur. Tamamen intraspinal patoloji olmayacağı gibi, tümör, meningosel, dural ektazi eşlik edebilir. Kifoz, skolyoz veya kifoskolyoz (daha sık olarak) şeklinde görülebilir. Bulgular, tedavi ve komplikasyonlar idiopatik skolyozla benzerdir. 20-25 derecede gözlem, 25-40 derecede iskeletal immatür hastalarda breys veya growing rod ile tedavi düşünülebilir. 40 dereceyi aşarsa posterior spinal enstrumantasyon, 55-60 dereceyi aşarsa anterior ve posterior füzyon tedavisi uygulanabilir. Postoperatif olarak ortez kullanılması füzyon olana kadar (6 ay) tavsiye edilmektedir ^(2,5).

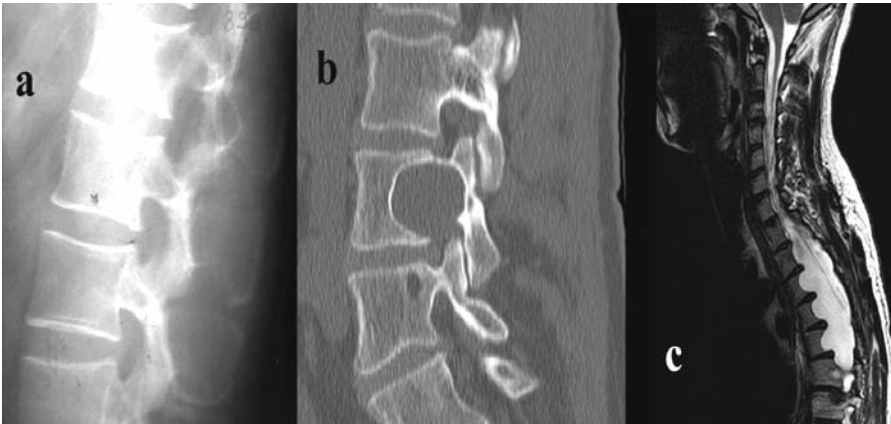
Distrofik skolyozlu form daha nadir görülmektedir. Daha hızlı progresyon, daha şiddetli deformite, cerrahisi daha problemlili vaka ve daha yüksek oranda psödoartroz riski olan formdur. Röntgen bulguları 3 yaş kadar erken dönemde görülebilir. Eğrilikte 3 veya daha fazla distrofik özellik vardır. Klasik eğrilik; üst torakal bölgede 6 spinal segmentten az kısa ve keskin açıdır. Apikal vertebrada şiddetli rotasyon vardır. Spinal kanal ve intervertebral foramenler geniştir. Kotlarda kalleleşme vardır (Şekil-7).



Şekil-7. Kaburgalarda kalemleşme (penciling)

Transvers süreçler ince uzundur. Deformite idiopatik olarak takip edilirken daha sonrada distrofik özellikler kazanabilir. Deformite arasıra konjenital olarak da yorumlanabilir. Distrofik deformite de daha başka distrofik değişikliklerde takip esnasında gelişebilir. Bu distrofik değişiklikler yavaş da olabilir veya agresifde seyredebilir ^(2,5).

Distrofik özelliklerden birisi vertebra cisminin scalloping içermesidir. Torasik bölgede 3 mm, lomber bölgede 4 mm den fazla derinlik olması durumunda skalloping varlığından söz edilir. Skalloping en çok vertebral cismin posteriorunda lokalizedir (Şekil-8).



Şekil-8. Vertebralarda "skalloping". a) direk yan grafi, b) sagittal BT görüntüleri ve c) MR görüntüleri

Tsirikos ve arkadaşları, NF-1'li hastalarda skalloping'in değerlendirmesini düz grafi ve MR da yapmışlardır. Skalloping ya eğriliğin konkav kenarında yada deformite ile ilişkisiz bir alanda görülmektedir. Posterior vertebral skalloping dural ektazi ile yakın ilişkili bulunmuştur. Anterior vertebral skalloping ise çoğunlukla dural ektazi veya nörofibromla ilişkilidir. Lateral vertebral skalloping vakalarının ise sadece % 50'sinde dural ektazi veya tümör ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Skalloping olmaksızın sadece dural ektazi bu vakaların sadece % 10 nunda görülmüştür. MR skallopingi tespit etmede daha sensitiftir ⁽²⁸⁾ (Şekil-9).



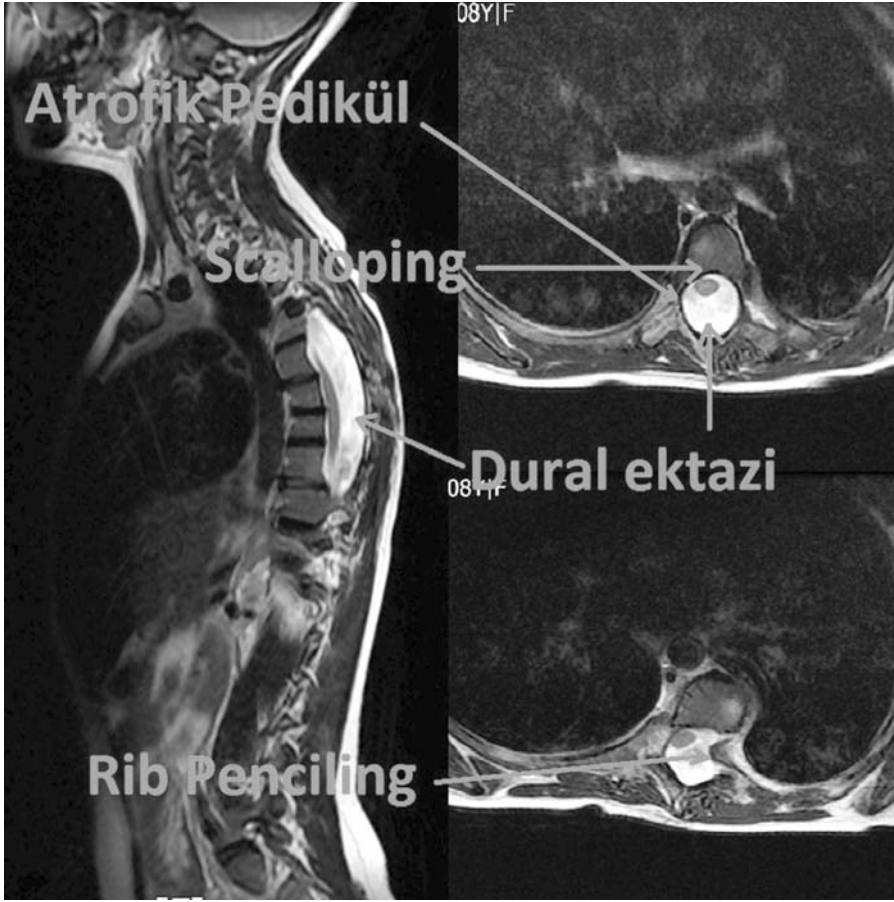
Şekil-9. Omurga çevresinde görülen yaygın nörofibromlar

Erken yaşda deformitenin görülmesi, yüksek cobb açısı, anormal kifoza, vertebral scalloping, eğriliğin apeksinde şiddetli rotasyon, eğriliğin apeksinin torasik bölgenin orta veya alt 1/3 kısmında olması, konkav veya her iki kenarda 1 veya daha fazla kot kalemleşmesi, 4 veya daha fazla kotun kalemleşmesi progresyon için risk faktörleridir. 7 yaşından önce distrofik özellikler gelişmesi, 3 kot kalemleşmesi mevcudiyeti yada 3 kombine distrofik özellik olması durumunda progresyon hemen hemen kesindir. Hızlı progresyon gösteren hastalarda scalloping nedeniyle lamina kırıklarına bağlı nörolojik defisit gelişme riski yüksektir⁽⁵⁾. (Şekil-10).



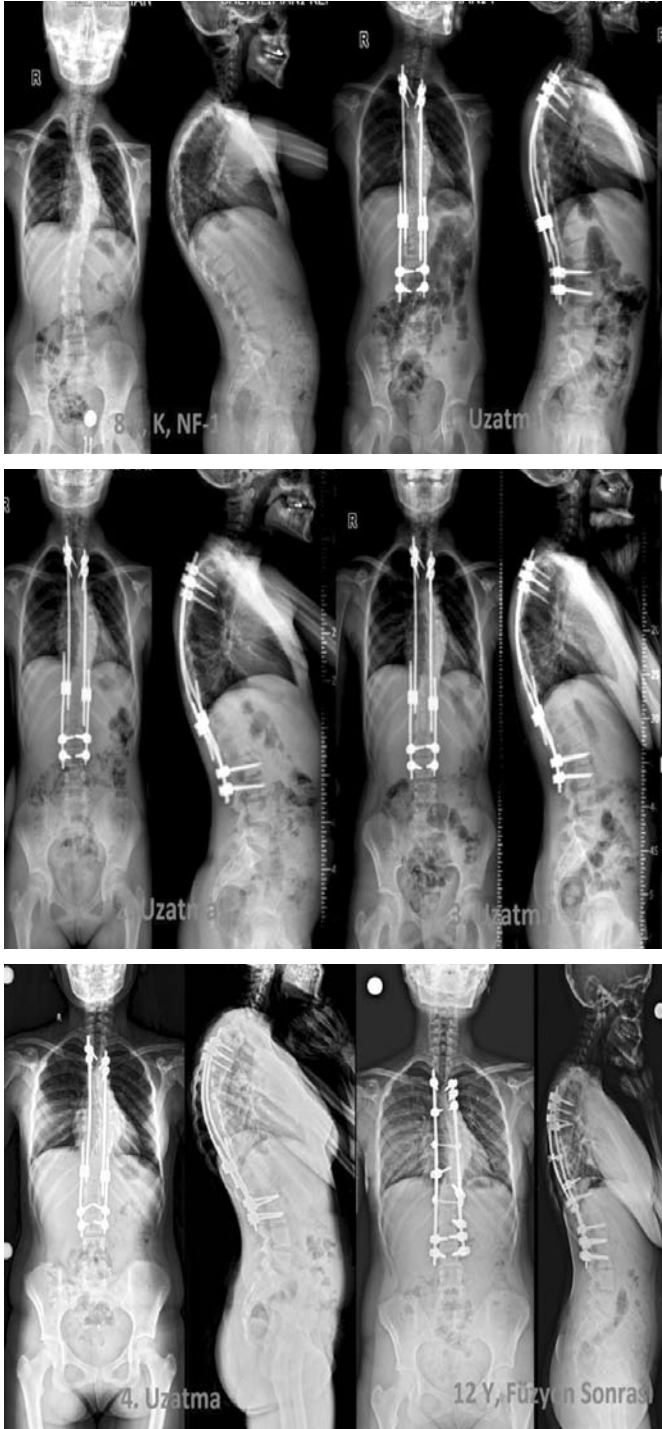
Şekil-10. Spontan veya iatrojenik spinal kanala kot penetrasyonu, nörolojik defsite yol açabilir.

Abubakar ve arkadaşlarının çalışmasında ise eğriliğin lokasyonu, tarafı, genişliği ve cinsiyet deformitenin şekillenmesini etkilemediği belirtilmiştir. Deformite 7 yaşından önce gelişmişse distrofik özelliklerin evrimleşmesi açısından yakın takip edilmelidir. Progresyonu etkileyen tek faktör kotta kalemleşme olduğu belirtilmiştir. Diğer radyolojik özelliklerin progresyona katkısı olmadığını belirtmiştir. Ancak, 3 veya daha fazla distrofik özellik olması progresyon açısından yaklaşık % 85 hastada görülmüştür⁽⁷⁾. Distrofik özelliklerden en önemli bireysel tahmin gücüne sahip olanlar ise vertebral scalloping ve dural ektazi olarak belirtilmiştir⁽¹⁷⁾ (Şekil-11).



Şekil-11. NF-1 li skolyozlu hastanın MR ında aksiyel ve sagittal planda görülen distrofik özellikler

Erken başlangıçlı skolyozlarda progresif distrofik veya nondistrofik spinal deformitelerin açık bir şekilde algoritması mevcut değildir. Distrofik deformitelerde ise breys endikasyonu yoktur. Çünkü daima progresyon gösterir. 9 yaş sonrası distrofik vakalarda 20 dereceden az ise gözlem, 20-40 derece arasında posterior enstrumantasyon ile füzyon (eğer mümkünse üst ve alttaki segmentte yer alan nötral vertebralar arası) önerilmektedir. Zayıf kemik kalitesi displastik pediküller, lamina defektleri, aşırı kifoz ve sinir köklerinin etrafına nöral tümörler eşlik etmesi gibi erken başlangıçlı skolyozlarda bazı vakalarda çengel ve vidaların yerleştirilmesinde problemler gelişecek olması nedeniyle growing rodlarla tedaviyi zorlaştırmaktadır. Fakat; erken dönemde mecbur kalınmadıkça füzyon önerilmez. Çünkü gövdenin uzaması bu hastalarda zayıftır ^(5,7,14,17) (Şekil-12).



Şekil-12. NF-1 li distrofik kifoskolyozlu 8 yaşında kız hasta. Çift growing rod sistemi kurulduktan sonra yıllık uzatmalar yapılarak nihai füzyon ameliyatı ile tedavisinin bittiği grafi serisi.

Adölesan öncesi veya geç çocukluk döneminde 40 derece üzerindeki eğriliklere erken cerrahi füzyon düşünülebilir. Sadece bu hastaları posteriordan enstrümente etmek özellikle distrofik tiplerde psödoartroz riskini artırmaktadır. Kombine girişimler (anterior ve posterior) psödoartroz riskini minimize etmektedir fakat anterior girişim morbiditeyi artırmaktadır ⁽¹⁴⁾.

Psödoartrozdan kaçınmak için iliak kanattan alınan otogrefti sahaya yerleştirerek sağlanması gerektiği önerilmektedir. Kısa segment olduğu için yükseklik kaybı fazla değildir. 40 derecenin üstü skolyoz ve 50 derecenin üstü kifoz olması durumunda posterior enstrumantasyona anterior disektomi ve intervertebral füzyon eklenmesi önerilmiştir. 90-100 derecenin üzerindeki eğriliklerde nazojejunal tüple besleme ve kraniyofemoral traksiyon ile eğriliğin gevşemesi sağlanması önerilmiştir ⁽⁵⁾.

- Kifoskolyoz:

Skolyoza 50 derece veya daha fazla kifoz eşlik etmesi kifoskolyoz olarak tanımlanır. Bu tip deformitelerin apeksini radyografi ile tanımlamak çok zordur. Bu nedenle 3-BT kullanılması cerrahi planlamada bize yardımcı olur. Bu tip vakalarda genellikle anterior ve posterior füzyon gereklidir ⁽⁵⁾.

Kifoz fleksibl ise traksiyon kifozu düzeltebilir ve kord kompresyonunu azaltabilir fakat nörolojik defisit gelişme olasılığı da mümkündür. Deformite fleksibl ise tek seansta operasyon yapmak mümkündür. Deformite rijit ise traksiyon kullanma açısından dikkatli olunmalıdır. Çünkü rijit bölgenin üstünde veya altında mobil bölge varsa gerginliğin artışına bağlı, bu bölgelerde hasara neden olunabilir. Rijit ve şiddetli deformitelerde 2 seans da operasyon ile daha iyi korreksiyon elde edilir. Önce anterior gevşetme ve intervertebral füzyon sonrası 7-10 gün kraniyofemoral traksiyon (vücut ağırlığının % 35 i kadar) ile takip edilir. Sonra posterior enstrumantasyon ile füzyon yapılır. Füzyon kitlesi 6 aylık periyotlarla BT ile değerlendirilir. PVKR (posterior vertebral kolon rezeksiyonu) bu vakaların bazılarında deformitenin şiddetine göre tercih edilebilir (Şekil-13).



Şekil-13. 18 yaşında NF-1 li paraparazik şiddetli distrofik kifoskolyozlu erkek hasta. Ameliyat öncesi direkt grafi ve resim, PVKR uygulanması sonrası grafi, BT, resimleri.

Shahcheraghi ve arkadaşları kifoskolyozlu 16 distrofik NF-1 li vakaya PVKR (anterior ve posterior) uygulamışlar, iyi korreksiyon iyi fonksiyonel sonuç ve tüm vakalarda füzyon elde ettiklerini belirtmişlerdir ⁽²⁶⁾. Vertebra cismi son derece porotik ve kanamaya eğilimlidir; bu yönden dikkatli olunmalıdır. Bu vakalar psödoartroz açısından yakın takip edilmelidir. Eğer korreksiyon kaybı varsa veya psödoartrozdan şüpheleniyorsak füzyon kitlesini arttırmaya yönelik cerrahi müdahalede bulunulabilir ^(2,5).

Eğriliğin apeksi servikotorasik bileşke bölgesinde ise sternokleidomastoidin arasından manibruma doğru insizyonla anteriora ulaşılır. Anteriyorda 4. torakal vertebraya kadar ulaşmamız mümkündür. Bu bölgeyi diskektomi sonrası greftlerle desteklememiz mümkündür ("trapdoor procedure") ⁽⁵⁾.

Nörolojik defisit eşlik eden kifoskolyozlu hastalarda laminektomi tek başına kontrendikedir. Kifoz artışını instabilteden dolayı tetikleyecektir. Bu girişim spinal kordu rahatlatmada kompresyon çoğunlukla anteriordandır. Tabiki kot protrüzyonuna bağlı nadirde olsa spinal korda bası olacağı unutulmamalıdır (5).

NF-1'in hem distrofik hem nondistrofik formunda idiopatik skolyoza göre psödoartroz riski fazladır. Pediatrik yaş grubunda opere edilen NF-1'li hastalarda skolyozun progresyon gösterme riski fazladır (21). Dekortikasyon, bol miktarda otojen greft kullanımı, segmental enstrumantasyon psödoartroz gelişimini minimize etmek için kullanılmaktadır. Eğer pediküller yeterli ise ilk seçenek pedikül vidası kullanımı olmalıdır. Yeterli değilse sublaminer kablo veya çengel tercih edilebilir. Anterior gevşetme ve diskektomi titiz bir şekilde yapılmalıdır. Daha sonra rijit fiksasyon yapılır. 6 ay sonra BT ile füzyon kitlesi oluşumu takip edilir. Definitif füzyon başarmak için rekombinant insan kemik morfojenik protein-2 (rhBMP-2) kullanılabilir. Fakat rhBMP-2 kullanımı ile nörofibrom veya sarkom gelişebileceğine dahil yayın mevcuttur (27).

- Lordoskolyoz:

Çok sık görülmemektedir. Eşlik eden vakalarda lordoz özellikle torakal bölgede ise respiratuar problemleri ve mitral valv prolapsusunu tetikleyebilir. En güvenilir cerrahi seçenek anterior gevşetme ve intervertebral füzyon ile posterior füzyon yapılmasıdır (2).

- Spondilolistezis:

Çok nadir NF-1'li hastalara eşlik etmektedir. Meningosel ile birlikte dural ektazi veya lumbosakral foraminal nörofibrom tarafından pedikül veya pars interartikülerisde zayıflama ve patolojik elongasyon en sık altta yatan patolojidir. Vertebral cisim küçük ve distrofik olabilir. Ameliyat öncesi MR ve/veya BT ile mutlaka değerlendirme yapılması gereklidir. Vertebral cismin öne kayma eğiliminde olması ve NF-1 hastalarda kemik

iyileşmesinin yavaş olması nedeni ile füzyon kitesinin elde edilmesi gecikebilir. L4-sakrum anterior ve posterior füzyonun birlikte yapılması da önerilen tercihler arasındadır. Postoperatif immobilizasyon füzyon kitlesi yapılana kadar mutlaka yapılmalıdır (2,5).

SPİNAL KANAL PATOLOJİLERİ:

- *Dural ektazi ve intratorasik meningesel:*

Etiyolojisi bilinmemektedir. MR veya yüksek volümlü BT myelografi ile ayırt edilebilir. Dura genişlemesi; vertebral cisim ve pedikül erozyonuna sebep olarak ilerleyen süreçte instabilite gelişmesi sonucu spontan dislokasyona yol açacak komplikasyonlara neden olabilir (5).

Meningosel; vertebral erozyon boyunca yada intervertebral foramenlerden spinal meninkslerin protrüzyonudur. Torakal bölgede özellikle olmak üzere, paravertebral kistik şişlikler meydana gelebilir. Ağrı, nörolojik semptomların oluşumuna yol açması yanında; intratorasik meningesel komşu yapılara baskı uygulayarak öksürük, dispne gibi semptomlara da yol açabilir. Semptomatik meningeseller çıkarılmalıdır (5).

- *Dumbbell lezyonu:*

Bir soliter nörofibromdur. Nörol foramenlere bası yaparak erezyona ve interforaminal mesafenin genişlemesine neden olur. Spinal kanal nörofibromları intradural veya ekstradural olabilir. En yaygın servikal ve torakal bölgede görülür. Spinal kanal tümörlerinin erken dönemde rezeksiyonu önerilmektedir. Sinir kökenli olduklarından cerrahi sonrası nörolojik kayıpla sonuçlanabilir (5).

- *Chiari 1 malfarmasyon ve siyringomyeli*

Chiari 1 malfarmasyon ve siyringomyeli NF-1'li vakalara eşlik edebilir. NF-1'li çocuklar rutinde chiari 1 ve siyringomyeli yönündende değerlendirilmelidir (4,10,15).

KOMPLİKASYONLAR:

- Parapleji:

NF-1 li vakalarda, parapleji yaygın bir komplikasyon değildir. Nörolojik defisit spinal deformitenin spinal korda kompresyonuna bağlı, spinal kanala kot penetrasyonuna bağlı, vertebral angulasyon, dural ektazi ve intraspinal tümörlerin (nörofibrom, schwannoma gibi) gelişimi sonucu oluşabilir. Genç hastalarda paraplejinin sebebi spinal deformite iken, yaşlılarda genellikle intraspinal tümörler ön plandadır. Nörolojik kötüleşme genellikle kifoz eşlik eden vakalardır. Kifoz eşlik etmiyorsa intraspinal lezyonlar akla getirilmelidir ^(2,5).

Korreksiyon sonrası parapleji gelişen vakalarda tanımlanmamış bir nörofibrom veya intraspinal boşluğa kot protrüzyonu olabileceği akla getirilmelidir ⁽⁵⁾. Kot protrüzyonu, genellikle asemptomatik seyir izler. Şiddetli vakalarda spinal kordu sıkıştırması sonucu parapleji gelişebilir. Genellikle apeksin konveks kenarında oluşur. Spinal kord ise konkav kenara yer değiştirmiştir. Bu durum parapleji oluşumunun nadir görülmesinin diğer bir nedenidir. Cerrahi sırasında deformitenin korreksiyonu esnasında kot başı geniş interforaminal aralıktan spinal kanala hareket ederse parapleji oluşabilir. Bu nedenle korreksiyon öncesi bu kot başı rezeke edilmelidir ⁽²⁹⁾.

Parapleji nadiren pür skolyotik eğriliklerde meydana gelir. Meydana gelirse intraspinal patoloji yönünden değerlendirilmelidir. Arteriovenöz fistülden dolayı, radiküler semptomlarda nadirde olsa görülebilir. En yaygın formu torakolomber sinir kökünde mevcut olan arteriovenöz fistüllerdir ⁽⁵⁾.

- Vertebral kolon dislokasyonu:

Dural ektaziye bağlı aşırı kemik doku erezyonu vertebral segment subluksasyonu veya dislokasyonu ile sonuçlanabilir. Nadir olarak görülen bir durum olmakla birlikte boyun ve sırt ağrısı şikayeti ile hasta gelebilir. Genellikle torasik bölgeyi kapsar ve spinal deformitenin progresyonu ile birlikte nörolojik defisit eşlik edebilir. Tedavisinde deformitenin redüksiyonu zor olduğu, implant yetersizliği ve psödoartroz riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Psödoartrozdan kaçınmak için anterior ve posterior füzyon önerilmiştir. Nörolojik defisit yoksa korreksiyondan kaçınılması gerektiği önerilmiştir ^(4,9-10,18,23,29,31).

- İntraoperatif komplikasyonlar:

NF-1 li hastalarda; hem cerrahi esnasında hemde postoperatif dönemde kanama ve hematoma formasyonu yaygın görülebilir. Titiz bir hemostaz yürütülmelidir (bipolar koagülasyon, hemostatik ajanlar). Hemovak dren tüm hastalarda kullanılmalıdır ⁽²⁾.

- Progresyon:

Deformitenin progresyonu ile birlikte solid spinal artrodeze karar verilebilir. İskeletal immatür olan hastalarda krankshaft oluşumunu engellemek için posterior enstrumantasyona anterior spinal füzyonda eklenebilir ⁽²⁾.

- Pulmoner riskler:

Lordoskolyoz; mitral valv prolapsusuna ve pulmoner fonksiyonun azalmasına predispoze bir faktördür. Anterior cerrahi pulmoner problemler; ateletazi, pnömoni, hemotoraks ile sonuçlanabilir. Öksürük, dispne gibi pulmoner semptomlar masif intratorasik meningeselden dolayı basıya bağlı olabilir ⁽²⁾.

Diğer komplikasyonlar

Dura yırtığına bağlı BOS sıvısı kaçağı, idrara yolu enfeksiyonu, tromboflebit ile cerrahi sonrası diğer karşılaşılabileceğimiz komplikasyonlardır ⁽²⁾.

ÇIKARIMLAR:

- NF-1 en yaygın spinal deformitesi skolyozdur. NF-1 li hastaların % 20-30 da bulunmaktadır.

- Anestezi veya traksiyon esnasında problem gelişmesi açısından servikal omurga patoloji olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir.

- Distrofik formu, distrofik olmayan formdan ayırt etmemiz gerekir (MR ve kontrastlı BT).

- Şiddetli vakalarda özellikle pedikül morfoloji değerlendirilmeli ve kotun spinal kanala yer değiştirip değiştirmediği mutlaka değerlendirilmelidir.

- 7 yaş altı hastalarda 3 veya daha fazla distrofik karakter olması deformitenin ilerleyeceğinin bir göstergesidir.
- Progresif erken başlangıçlı skolyozlar breyze yanıt vermez. İskelet matüritesi sağlanıncaya kadar growing rodla tedavisi sürdürülebilir.
- Tüm progresif distrofik eğriliklere anterior ve posterior cerrahi birlikte uygulanması gerektiği önerilmektedir.
- Spondilolistezisli vakalarda dural ektazi veya nörofibroma bağlı pediküler instabiliteden dolayı sadece vida ile bu bölgenin enstrümanite edilmesi yetersiz kalabilir.
- En küçük tümör eksizyonu sonrası ister parsiyel laminektomi ister total laminektomi olsun kifozun progresyonunu artıracığı için bu bölgede spinal füzyon uygulanmalıdır.
- Major komplikasyonlar, parapleji psödoartroz, intraoperatif hemoraji, postoperatif progresyon ile karşılaşabiliriz.

KAYNAKLAR:

- 1- Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine* 1992;17 (8 Suppl): S244-248.
- 2- Alvin H. Crawford, Marios G. Lykissas, Elizabeth K. Schorry, Sean Gaines, Viral Jain, Tiziani Gregg, David Viskochil. Neurofibromatosis: Etiology, Commonly Encountered Spinal Deformities, Common Complications and Pitfalls of Surgical Treatment. *Spine Deformity* 2012; Preview Issue; 85-94.
- 3- Casselman ES, Mandell GA. Vertebral scalloping in neurofibromatosis. *Radiology* 1979; 131: 89-94.
- 4- Chakravarty A, Bhargava A, Nandy S. A patient with optic pathway glioma, scoliosis, Chiari type I malformation and syringomyelia: is it Neurofibromatosis type 1? *Neurol India* 2002; 50: 520-521.
- 5- Crawford AH. Neurofibromatosis. In: Weinstein SL, editor. *The pediatric spine: principles and practice*. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001; pp: 471-490.
- 6- David S. *Textbook of radiology and imaging*. 7th ed. Churchill Livingstone, London 2003.
- 7- Durrani AA, Crawford AH, Choudhry SN, Saifuddin A, Morley TR. Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1. *Spine* 2000; 25: 69-75.

- 8- Elefteriou F, Kolanczyk M, Schindeler Viskochil DH, Hock JM, Schorry EK, Crawford AH, Friedman JM, Little D, Peltonen J, Carey JC, Feldman D, Yu X, Armstrong L, Birch P, Kendler DL, Mundlos S, Yang FC, Agiostratidou G, Hunter-Schaedle K, Stevenson DA. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2327-2338.
- 9- Fasanelli S, Colajacomo M, Gugliantini P, La Spesa F. A case of a thoracic vertebral body dislocation without neurological signs in a child with neurofibromatosis. *Pediatr Radiol* 1986; 16: 262-263.
- 10- Fernandez JA, Calleja PB, Paseual CI. Syringomyelia, Chiari 1 malformation and scoliosis in a patient with type 1 neurofibromatosis. *An Esp Paediatric* 1998; 48: 522-524.
- 11- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, Upadhyaya M, Towers R, Gleeson M, Steiger C, Kirby A. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007; 44: 81-88.
- 12- Gould EP. The bone changes occurring in von Recklinghausen's disease. *QJ Med* 1918; 11: 221-228.
- 13- Halmi V, Domán I, de Jonge T, Illés T. Surgical treatment of spinal deformities associated with neurofibromatosis type 1. Report of 12 cases. *J Neurosurg* 2002; 97 (3 Suppl): 310-316.
- 14- Hsu LC, Lee PC, Leong JC. Dystrophic spinal deformities in neurofibromatosis: treatment by anterior and posterior fusion. *J Bone Joint Surg Br* 1984; 66: 495-499.
- 15- Incek F, Ozlem HM, Altunbasak S. Optic pathway glioma, scoliosis, Chiari type 1 malformation, and syringomyelia in a patient with neurofibromatosis type 1. *J Neurosci Rural Pract* 2013; 4 (Suppl 1): S141-S143.
- 16- Kissil JL, Blakeley JO, Ferner RE, Huson SM, Kalamarides M, Mautner VF, McCormick F, Morrison H, Packer R, Ramesh V, Ratner N, Rauen KA, Stevenson DA, Hunter-Schaedle K, North K. What's new in neurofibromatosis? Proceedings from the 2009 NF Conference: new frontiers. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 269-283.
- 17- Lykissas MG, Schorry EK, Crawford AH, Gaines S, Rieley M, Jain VV. Does the presence of dystrophic features in patients with type 1 neurofibromatosis and spinal deformities increase the risk of surgery? *Spine* 2013; 38 (18): 1595-601.
- 18- Meneses-Quintero D, Alvarado-Gómez F, Alcalá-Cerra G. Dystrophic thoracic spine dislocation associated with type-1 neurofibromatosis: Case report and rationale for treatment. *J Craniovertebr Junction Spine* 2015; 6 (2): 79-82.

- 19- National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis. Conference Statement. *Arch Neurol* 1988; 45 (5): 575-578.
- 20- Ogilvie J: Neurofibromatosis. In Bradford DS, Winter RB, Lonstein JE (eds): Moe's Textbook of Scoliosis and Other Spinal Deformities, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia 1995; pp: 338-347.
- 21- Parisini P, Di Silvestre M, Greggi T, Paderni S, Cervellati S, Savini R. Surgical correction of dystrophic spinal curves in neurofibromatosis. A review of 56 patients. *Spine* 1999; 24: 2247-2253.
- 22- Petramala L, Giustini S, Zinamosca L, Marinelli C, Colangelo L, Cilenti G, Formicuccia MC, D'Erasmo E, Calvieri S, Letizia C. Bone mineral metabolism in patients with neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen disease). *See comment in PubMed Commons below Arch Dermatol Res* 2012; 304 (4): 325-331.
- 23- Rockower S, McKay D, Nason S. Dislocation of the spine in neurofibromatosis. A report of two cases. *J Bone Joint Surg* 1982; 64-A: 1240-1242.
- 24- Salerno NR, Edeiken J. Vertebral scalloping in neurofibromatosis. *Radiology* 1970; 97: 509-510.
- 25- Savini R, Vicenzi G. Deformities of the spine in neurofibromatosis: Clinical and radiographic study of 46 cases. *Ital J Orthop Traumatol* 1976; 2: 37-50.
- 26- Shahcheraghi GH, Tavakoli AR. Corpectomy and circumferential spinal fusion in dystrophic neurofibromatous curves. *J Child Orthop* 2010; 4: 203-210.
- 27- Steib JP, Bouchaib J, Walter A, et al. Could an osteoinductor result in degeneration of a neurofibroma in NF1? *Eur Spine J* 2010; 19 (Suppl 2): S220-225.
- 28- Tsirikos AI, Ramachandran M, Lee J, Saifuddin A. Assessment of vertebral scalloping in neurofibromatosis type 1 with plain radiography and MRI. *Clinical Radiology* 2004; 59: 1009-1017. *Department of Pediatric Neurology, Cukurova University, Faculty of Medicine, Adana, Turkey* Address for correspondence: Dr. Faruk Incecik, Toros Mah., Barış Manço Bul. 78178 Sok., Yeşilpark Evleri, A Blok, Kat: 7/14, Adana, Turkey. E-mail: moc.oohay@kicecnif
- 29- Ton J, Stein-Wexler R, Yen P, et al. Rib head protrusion into the central canal in type 1 neurofibromatosis. *Pediatr Radiol* 2010; 40: 1902-1909.
- 30- Wilde PH, Upadhyay SS, Leong JC. Deterioration of operative correction in dystrophic spinal neurofibromatosis. *Spine* 1994; 19: 1264-1270.
- 31- Winter RB. Spontaneous dislocation of a vertebra in a patient who had neurofibromatosis. Report of a case with dural ectasia. *J Bone Joint Surg* 1991; 73-A: 1402-1404.
- 32- Von Recklinghausen FD. Ueber die multiplen fibrome der haut und ihre besiehung zu den multiplen neuomen. Berlin: Hirschwald; 1882.

2.7. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva

Yunus Emre AKMAN

GİRİŞ:

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) veya diğer bir adıyla myositis ossificans progressiva çok nadir bir hastalıktır. İlk olarak 1692 yılında Gay Patin daha sonrasında 1739'da Freke tarafından tarif edilmiştir⁽⁷⁾. Sonrasına literatürde (Taş adam sendromu) yaklaşık 700 olgu bildirilmiştir⁽¹²⁾. İnsidansı tahmini olarak 2 milyon doğumda bir olarak bildirilmiştir^(21,24). Cinsiyet, ırksal ya da etnik açıdan özellik bulunmamaktadır⁽¹²⁾.

Hastalığın fizyopatolojisi ciltaltı dokularda, tendonlarda, ligamentlerde, fasyalarda ve adelelerde ilerleyici heterotopik ossifikasyonla sonuçlanan enflamatuvar infiltrasyonlar ve ödemdir. Bu osseöz kitleler iskeletlerin değişik bölümleri arasında rijit köprüler oluşturarak fonksiyonel yetersizliklere sebep olurlar^(12,24). Ossifikasyon odakları dış etkenlerden bağımsız olarak ortaya çıkıyor olsa da mikrotravmaların, intramüsküler enjeksiyonların ve cerrahi girişimlerin de hastalığın başlangıcında etkili olabildiğine dair kanıt bulunmamaktadır⁽¹⁶⁾ (Şekil-1).



Şekil-1. 1973 yılında Harry Eastlack'ın tüm adele ve yumuşak dokuları kemikleşmiştir.

GENETİK VE PATOGENEZ:

FOP otozomal-dominant bir hastalıktır, fakat çoğu olgu, FOP'da azalmış üreme yeteneği ile ilişkili olarak, yeni gen mutasyonu olarak bildirilmiştir^(5,23). Üreme yeteneğindeki azalmaya bağlı olarak sadece 5 ailede kuşaklar boyu devam eden aktarım bildirilmiştir. Debeney-Bruyerre ve arkadaşlarının bildirmiş olduğu bir ailede 5 kuşak boyunca etkilenmiş 8 aile ferdi mevcuttur⁽⁴⁾. Dört etkilenmiş ailede mevcut 14 mayozun genetik analizi FOP fenotipinin 4q27-31 bölgesinde yerleşmiş markerler ile bağlantılı olduğunu göstermiştir⁽⁶⁾. FOP'da kemik morfojenik protein 4 (BMP-4) lenfoblastoid hücrelerde ve perosseöz fibroproliferatif lezyonel hücrelerde fazla eksprese durumdadır⁽¹¹⁾. Bu hastalarda HLA B27 genellikle negatiftir⁽²⁾.

KLİNİK:

Doğum esnasında sadece asimetric parmak malformasyonları mevcuttur ve bu bulgu hastalık için patognomoniktir. En yaygın konjenital defektler ise el parmaklarında hipoplazi/sinostozis, ayak başparmaklarında mikrodaktili, kısa el başparmakları ve halluks valgustur^(3,7,9,17,20,24) (Şekil-2).



Şekil-2. Ayak başparmaklarında mikrodaktili tipik bulgularındandır.

Birinci metatarslar da anormal yapıda olabilir⁽⁷⁾. Diğer anomaliler ise adaktili, interfalangeal eklemlerin ankilozu, servikal omurgada faset eklemlerde füzyon, kısa geniş boyun, proksimal tibia osteokondromları ve psödoekzostozdur⁽¹⁹⁾. Bu sayılan iskelet sistemi anomalilerinin bulunmaması hastalığı dışlamaz^(3,8,17,20).

FOP için ortalama başlangıç yaşı 5 yaştır⁽¹²⁾. Ossifikasyon atakları ile devam eder. Her ne kadar ossifikasyonlar iskelet gelişimden bağımsız oluşsa da, hareketi kısıtlayan ve hastalığın şiddetini arttıran sinostozlar sıklıkla oluşabilir. FOP'da ossifikasyonlar ilk olarak omurganın üst bölümü (servikal paraspinal adeleler) ve omuz kavşağı gibi vücudun dorsal, aksiyel, kraniyel ve proksimal kısımlarında görülür⁽¹²⁾. Çoğu hasta tekerlekli sandalyeye bağımlıdır ve hayat boyu bakıma ihtiyaç duyar. FOP

bulunan hastalar çoğu zaman göğüs kafesinin ossifikasyonu sebebiyle azalmış toraks genişlemesiyle ilişkili komplikasyonlar yüzünden 3. ve 5. dekadlar arasında kaybedilir ⁽¹⁰⁾. Dil kasları, larenks, oküler kaslar, diyafram, kardiak kaslar ve düz kaslar FOP'da etkilenmez ⁽⁸⁾.

Ateşin eşlik ettiği yumuşak dokudaki şişkinlikler enfeksiyon ile karıştırılabilir. Ayrıca boyun ve sırtta kısa süre içinde oluşan büllöz yumuşak doku lezyonları da yanlış bir şekilde neoplazm ile karıştırılabilir. Neoplastik oluşumların yavaş seyirli olacağı akıldan çıkarılmamalıdır. FOP lezyonları, ataklar esnasında saatler içinde ortaya çıkarak şekil değiştirebilir ^(9,15). Ekstremitelerde lezyonlar genellikle diffüzdür ve akut tromboflebit ile karıştırılabilir ⁽¹⁴⁾.

Ayrıncı tanıda progresif osseöz heteroplazi (POH), platelike osteoma cutis (POC) ve Albright herediter osteodistrofi (AHO) bulunur. POH da heterotopik kemik oluşumu ile karakterizedir fakat FOP'un tersine daha çok cildi tutar ve prognoz daha iyidir ⁽¹³⁾. POC da daha çok cildi tutar ve genelde konjenitaldir veya erken çocuklukta ortaya çıkar ⁽¹⁸⁾. AHO otozomal dominant ya da X- bağımlı, endokrinolojik ve gelişimsel bulguları olan bir hastalıktır. Kalsifikasyon görüntüde plak şeklindedir ve cilt yüzeyinin hemen altındadır.

HLA B27 genelde negatif iken alkalen fosfataz enflamatuvar dönemde yükselmiş olabilir. FOP klinik olarak tipik ossifikasyonların varlığı ve ayak başparmaklarındaki malformasyonlar ile tanınabilir. Cerrahi girişim hastalığı şiddetlendirebileceğinden biyopsiden kaçınılmalıdır. Ayrıca intramusküler lokal anestezi enjeksiyonu ya da fizyoterapi de önerilmez.

OMURGA TUTULUMU:

Skolyoz sık görülen bir bulgudur ve gövde ile pelvis arasındaki asimetrik ossifikasyonun sonucudur. Shah ve arkadaşları FOP bulunan 40 hastanın %65'inde skolyoz tespit etmiş ve bunların %88'inin dengesiz C-tip eğrilikler olduğunu bildirmişlerdir ⁽²²⁾. Yaşlı olgularda eğrilikler daha rijit olduğundan ileri derece pelvik oblikite ve sonrasında oturma ve ayakta durma zorluğu ile sonuçlanır. Ayrıca spinal ossifikasyon ilk 10 yaş içinde başlarsa normal torasik kifoz gelişimine de engel olabilir (Şekil-3).



Şekil-3. Omurgada rijit eğrilikler oluşturan hastalık, kaburgalar ve omurlar arası kemik köprüler ile solunum fonksiyonlarını da bozmaktadır.

FOP hastalarının çoğunda benzer servikal vertebra bulguları mevcuttur. Bu bulgular daralmış vertebra cisimleri, genişlemiş pediküller ve genişlemiş spinöz çıkıntılardır⁽¹⁹⁾. Bir çok FOP hastası boyun sertliği ve servikal omurgadaki hareket kısıtlılığı sebebiyle yanlış olarak Klippel-Feil sendromu tanısı alabilir. Fakat belirtilen servikal bulguların Klippel-Feil’de olmamasıyla ayırıcı tanıya gidilebilir.

Tanı genelde tipik, sert ciltaltı ve musküler şişliklerin varlığı ve gövde ve omuz kavşağı adelelerinin tipik heterotopik ossifikasyonunu gösteren patognomonik radyografiler ile konur. Radyografiler Morbus Bechterew ya da Morbus Forestier’den değişikliklerin adeleler içinde olması fakat omurga eklemlerinin ya da ligamentlerin etkilenmemesi ile ayrılır. Diğer radyolojik bulgular ise idiyopatik tümoral kalsinosis gibi metastatik kalsifikasyonlar ve kalsiyum metabolizması bozukluğuna ilişkin bulgulardır. Tüm bu durumlarda lezyonlar trabeküler kemik içinde yer almaz. Klippel-Feil sendromu, Still hastalığı ve ankilozan spondilit FOP’ya benzeyebilir fakat adı geçen durumlarda yumuşak doku ossifikasyonu ya da parmak anomalileri bulunmaz⁽⁷⁾.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

FOP için etkinliği net olarak gösterilmiş bir ilaç tedavisi yoktur⁽¹²⁾. Brantus ve Meunier FOP bulunan 7 olguyu etidronat ve oral kortikosteroidlerle ortalama 6 yıl boyunca tedavi etmişlerdir⁽¹⁾. Otuzbir FOP atağının 29'unda enflamasyonun azaldığını gözlemişler fakat olguların bazılarında tedavi altındayken yeni ossifikasyonlar ortaya çıkmıştır. İlgili literatürde ossifikasyonların spontan frekansına dair yeterli bilgi olmadığı için tedavinin etkinliğini değerlendirmek mümkün değildir.

Tedavi için öne sürülen diğer bir madde ise mezenkimal dokunun kırıldık ya da kemiğe dönüşmesini inhibe eden isotretinoin'dir⁽²⁵⁾. Fakat isotretinoin'in olgular üzerindeki etkinliği net olarak gösterilememiştir.

Aşırı aktif hale gelmiş BMP yolunun inhibisyonu son zamanlarda hastalığın tedavisi için araştırılmaktadır. BMP sinyal yolunun genleri embriyonik iskelet şekillenmesi ve heterotopik ossifikasyon üzerine etkili olabilmektedir⁽¹⁹⁾.

FOP'a bağlı skolyoz korse kullanılarak düzeltilmeye çalışılmış fakat cilt problemleri yüzünden başarılı olunamamıştır⁽²²⁾. Skolyozu tedavi etmek için yapılan cerrahi girişimler de heterotopik ossifikasyonun cerrahi sonrası şiddetlenmesi sebebiyle başarılı olmamıştır⁽²²⁾. Cerrahi girişimler bu hastalıkta kontraendike olmamakla birlikte çok sınırlı yeri vardır. Ayrıca FOP hastalarında mevcut boyun sertliği, temporomandibuler ankiloz, interkostal osteomalar, pulmoner restriktif sendrom gibi durumlar sebebiyle anestezi girişimleri de zorludur.

KAYNAKLAR:

- 1- Brantus JF, Meunier PJ. Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Rel Res* 1998; 346: 117-120.
- 2- Calvert GT, Shore EM. Human Leukocyte Antigen B27 Allele Is Not Correlated with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 346: 66-70.
- 3- Connor, JM, Evans DA. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. *J Bone Joint Surg* 1982; 64-B(1): 76-83.

- 4- Debeney-Bruyerre C, Chikhani L, Lockhart R, Favre-Dauvergne E, Weschler B, Bertrand JC, Guilbert F. Myositis Ossificans Progressiva: Five Generations Where the Disease Was Exclusively Limited to the Maxillofacial Region. A Case Report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27 (4): 299-302.
- 5- Delatycki M, Rogers JG. The Genetics of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 346: 15-18.
- 6- Feldman G, Li M, Martin S, Urbanek M, Urtizbera JA, Fardeau M, LeMerrer M, Connor JM, Triffitt J, Smith R, Muenke M, Kaplan FS, Shore EM. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, a Heritable Disorder of Severe Heterotopic Ossification, Maps to Human Chromosome 4q27-31. *Am J Hum Genet* 2000; 66 (1): 128-135.
- 7- Goldman AB. Heritable Diseases of Connective Tissue, Epiphyseal Dysplasias, and Related Conditions. In: Resnick D. (Ed.) , Diagnosis of bone and joint disorders. Fourth Edition, Saunders, Philadelphia 2002; pp: 4382-4448.
- 8- Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008; 22 (1): 191-205.
- 9- Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, Collins F, Connor M, Kitterman J, Sillence D, Zackai E, Ravitsky V, Zasloff M. Early Diagnosis of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Pediatrics* 2008; 121 (5): e1295-e1300.
- 10- Kussmaul WG, Esmail AN, Sagar Y, Ross J, Gregory S, Kaplan FS. Pulmonary and Cardiac Function in Advanced Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 346: 104-109.
- 11- Lanchoney TE, Olmsted EA, Shore EM, Gannon FA, Rosen V, Zasloff MA, Kaplan FS. Characterization of Bone Morphogenetic Protein 4 Receptor in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clin Orthop Relat Res* 1998, 346: 38-45.
- 12- Mahboubi S, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Pediatr Radiol* 2001, 31 (5): 307-314.
- 13- Miller ES, Esterly NB, Fairley JA. Progressive Osseous Heteroplasia. *Arch Dermatol* 1996; 132 (7): 787-791.
- 14- Moriatis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, Zasloff MA, Kaplan FS. Limb Swelling in Patients Who Have Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 336: 247-253.
- 15- Pignolo RJ, Suda RK, Kaplan FS. The Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Lesion. *Clin Rev Bone Min Metabol* 2005; 3 (3-4): 195-200.
- 16- Puszczewicz M, Kolczewska A, Zimmermann-Gorska I, Majewski D, Ogrodowicz A. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Case Report. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117 (1-2): 53-56.

- 17- Rogers, JG, Geho WB. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. A Survey of Forty-Two Cases. *J Bone Joint Surg* 1979; 61-A (6): 909-914.
- 18- Sanmartin O, Alegre V, Martinez-Aparicio A, Botella-Estrada R, Aliaga A. Congenital Platelike Osteoma Cutis: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol* 1993; 10 (2): 182-186.
- 19- Schaffer AA, Kaplan FS, Tracy MR, O'Brien ML, Dormans JP, Shore EM, Harland RM, Kusumi K. Developmental Anomalies of the Cervical Spine in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Are Distinctly Different from Those in Patients with Klippel-Feil Syndrome: Clues from the Bmp Signaling Pathway. *Spine* 2005; 30 (12): 1379-1385.
- 20- Schroeder JrHW, Zasloff M. The Hand and Foot Malformations in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Johns Hopkins Med J* 1980; 147 (2): 73-78.
- 21- Sémonin O, Fontaine K, Daviaud C, Ayuso C, Lucotte G. Identification of Three Novel Mutations of the Noggin Gene in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Am J Med Genet* 2001; 102 (4): 314-317.
- 22- Shah PB, Zasloff MA, Drummond D, Kaplan FS. Spinal Deformity in Patients Who Have Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Bone Joint Surg* 1994; 76-A (10): 1442-1450.
- 23- Shore EM, Feldman GJ, Xu M, Kaplan FS. The Genetics of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clin Rev Bone Min Metabol* 2005; 3 (3-4): 201-204.
- 24- Roger S. Fibrodysplasia (Myositis) Ossificans Progressiva: Clinical Lessons from a Rare Disease. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 346: 7-14.
- 25- Zasloff MA, Rocke DM, Crofford LJ, Hahn GV, Kaplan FS. Treatment of Patients Who Have Fibrodysplasia Ossificans Progressiva with Isotretinoin. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 346: 121-129.

III. BÖLÜM İSKELET DISPLAZİLERİ

3.1. Akondroplazi

Serkan BİLGİÇ, Ömer ERŞEN

GİRİŞ:

Akondroplazi endokondral kemik oluşumunda bozukluk sonucu iskelet displazileri, kırık ve iskeletin anormal şekil ve büyüklüğü ile karakterize osteokondroplazinin en yaygın formudur. En sık görülen letal olmayan iskelet displazisidir. Sıklığı 100,000 canlı doğumda 1,3 ile 15 arasında değişmektedir. Cinsiyet dağılımı eşittir ^(2,22). Hastalığın en önemli klinik bulgusu kısalıktır. Bu bulgu doğum sonrası tespit edilebilmekte ayrıca fetal ultrasonda femur boyunun ölçümü ile tanısı konulmaktadır. Gövde uzunluğu normal olabilmekte fakat kol mesafesi ve ayakta duruş mesafesi azalmıştır.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Akondroplazi otozomal dominant kalıtım gösteren genetik iskelet displazisidir. Hastalarda fibroblast büyüme faktörü reseptör-3 gen (FGFR3) mutasyonu vardır ^(8,12). Olguların yaklaşık olarak % 80'i yeni mutasyonlar sonucu oluşmakta dolayısı ile anne ve babada hastalık görülmemektedir. Önceki çocuklarında Akondroplazi olan sağlıklı anne ve babaların mozaizm yoluyla sonraki çocuklardan birinde de

akondroplazi olma olasılığı mevcuttur. Akondroplazik hastalarda mutasyonda değişkenlik olmadığından tüm hastalar benzer klinik görünümüne sahiptirler⁽⁸⁾.

Teşhis doğumdan hemen sonra yapılan klinik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle konabilir. Rutin radyografiler displastik iskelet bozuklukları için ilk istenecek ve en yararlı testlerdir. Akondroplazili hastalarda kısa proksimal segmentler, büyük kafa yapısı, armut şeklinde toraks yapısı, çanak gibi açılan kostalar ve uzun kemikler mevcuttur⁽⁸⁾. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile kraniumun ve manyetik rezonans ile de spinal kordun görüntülenmesi, foramen magnum stenozunun ve üst servikal spinal kanal daralmasının belirlenmesinde yararlıdır⁽¹⁵⁾. Myelo-BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) dejenere olmuş vertebra ve sinir yapıları arasındaki patolojik ilişkiyi tanımlar ve cerraha uygun cerrahi seçeneği için değerlendirme imkanı verir.

KLİNİK:

Hastalığın en önemli klinik bulgusu kısalıktır. Bu bulgu genellikle doğum sonrası tespit edilebilmekte ayrıca bazı vakalarda fetal ultrasonda femur boyunun ölçümü ile çok daha önceden tespit edilebilmektedir⁽¹⁶⁾. Hastaların genellikle gövde uzunluğu normal fakat kol mesafesi ve ayakta duruş mesafesi azalmıştır. Normal bireylerde parmak uçları uyluk ortasına doğru uzanırken akondroplazili bireylerde en fazla trokanter majora erişebilmektedir. Normal bireylerde boy orta mesafesi göbek iken akondroplazili bireylerde sternum alt kenarına denk gelmektedir. Ortalama boy erkeklerde 131cm iken bayanlarda 124 cm'dir (Şekil-1)⁽¹³⁾.

Karşıdan bakıldığında yüz yapısı ön-arka planda geniş ve düzleşmiştir. Geniş öne doğru bombeleşen alın, basık burun kökü küçük maksilla, çıkıntılı ve geniş mandibula, büyük dil, geniş tonsil, nazal/faringeal/laringeal hipoplazi görülmektedir. Kafada genişleme bu çocuklarda hidrosefaliyi andırmaktadır⁽¹³⁾.



Şekil-1. İki yaşında akondroplazili kız çocuk

Akondroplazili hastalarda obstrüktif uyku apnesi sık görülmektedir. Bu durumun brakisefali, basık burun kökü ve fasiyal hipoplazi ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir⁽⁷⁾. Hastalarda uyku esnasında horlama, parsiyel veya tam obstrüktif apne gibi solunum problemleri görülebilir⁽¹⁵⁾. Hatta bu durum, nadir de olsa apneye eşlik eden kronik hipoksiden pulmoner hipertansiyona kadar ilerleyebilir. Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda adenotonsillektomi ek komplikasyonların gelişmemesini engellemektedir⁽⁷⁾.

Nörolojik bulgularda akondroplazili hastalarda sık olarak görülür^(4,6). Hidrosefali, hipoakuzi, strabismus, spinal kanal stenozuna bağlı spinal kord ve köklerin kompresyonu gibi bulgular hastaların yarısında görülmektedir^(21,30).

Bu hastalarda ilk yıl mortalite açısından önemlidir. Bu dönemde, üst havayolu obstrüksiyonuna ve servikal spinal kord basısına bağlı mortalite oranları çok yüksek olarak bildirilmiştir. Sonraki yıllarda mortalite oranları çok daha azdır⁽²⁴⁾.

Alt ve üst ekstremiteler kısadır. Kısalık proksimal ekstremitelerde daha ciddi olduğu için bu hastalarda rizomelik mikromeli mevcuttur. Ekstremitelerde rizomelik kısalma sonucu boy kısalığı, dirsek çıkığı, dirsek ekstansiyon-fleksiyon kısıtlılığı, genu varum görülmektedir. Eller kısa ve geniştir. Orta parmak normalden kısa ve bütün parmaklar benzer boydadır. Ayrıca elde üçüncü ve dördüncü parmaklar arası boşluk mevcuttur (trident el) (Şekil-2).



Şekil-2. Trident el görüntümünün klinik ve radyolojik görünümü

Alt ekstremitte kemiklerinde bowing sonucu varus oluşabilir. Tibia fibulaya göre daha kısadır. Metafizler geniş ve düzleşmiştir ve epifizleri kapsamamaktadır. Büyüme plakları U ya da V şeklindedir. Bu özelliklere en fazla distal femurda rastlanmaktadır. Kemik uçları genişlemiştir (Şekil-3). Bu da paytak yürüyüşe sebep olabilir. Deri ve kas doku kemik dokuya göre aşırı miktarda büyümüştür.



Şekil-3. Akondoplazinin radyolojik bulgularından diz çevresinde geniş metafizler

Proksimal femur epifizi 1 yıl ve üzeri süre gecikmiştir. Trokanter majör periostal ossifikasyon sonucu oluştuğu için daha fazla uzar ve nispeten büyük kalır bu da varus oluşumu ve eklem mesafesinin azalmasına yol açar. İliak kemikler ve asetabulumda düzleşme görülür ^(3,9,13,23).

OMURGA TUTULUMU:

Hastaların çoğu vertebra problemlerinden rahatsızlık duymaktadır. Bebeklerde foramen magnum hipoplazisine bağlı servikal spinal kord kompresyonuna yatkınlık vardır. Bu hastalarda ayrıca torakolomber spinal stenoza ve skolyoza bağlı nörolojik disfonksiyon da görülebilir ⁽⁵⁾. Servikal instabilite azda olsa görülebilmektedir. Gerekli durumlarda posterior füzyon önerilmektedir ⁽¹¹⁾. Torakolomber kifoz ve lomber hiperlordoz, pediküller arası mesafenin omurganın alt kısımlarına doğru azalması görülür (Şekil-4).



Şekil-4. Torakolomber kifoz ve lumbar hiperlordoz, pediküller arası mesafenin omurganın alt kısımlarına doğru azalması görülür.

Cerrahi yaklaşımın tipi hastanın anatomik ve klinik değerlendirmesi yapıldıktan sonra belirlenmelidir. Torakolomber kifozun varlığı ya da yokluğu, stenozun ciddiyeti klinik bulguların süresi, semptomların başlangıcı ve ciddiyeti gibi faktörler sorgulanmalıdır. Laminektomi yoluyla dekompresyon sıklıkla tavsiye edilir ve nörolojik semptomun tedavisinde etkin olduğu değerlendirilmektedir^(24,30). Semptomlar başladıktan sonra ne kadar erken dekompresyon yapılırsa başarı oranı o kadar yüksektir.

Akondroplazide enkondral kemik formasyonunun konjenital defektine bağlı vertebra korpusu ve posterior arkının ossifikasyon merkezlerinde prematüre sinostozisi sonucu spinal kanalın morfolojik anomalileri görülmektedir. Bu anomaliler doğuştan mevcut ve asemptomatik olup, dejeneratif değişikliklerin ve disk prolapsusu gibi faktörlerin sonradan eklenmesiyle ileri yaşlarda semptom vermektedir.

Laminada kalınlaşma, pediküllerde kısılma ve vertebra korpusunda yükseklik azalması sonucu spinal kanalın hem ön arka hem de transvers çapı daralmıştır. Kemiksel bozukluklar sonucu spinal subaraknoid aralıkta daralmıştır. Spinal stenozlu hastalarda nörojenik kladikasyon veya aktivite ile artan sırt ve bacak ağrısı en sık karşılaşılan semptomlardır. Stenoz ilerledikçe yürüyüş potansiyelinin azalması, klonus, hiperrefleksi, alt ekstremitede güçsüzlük, idrar kaçırma ve myelopati gelişebilir ^(10,21).

Tanıda MRG ve BT myelografi stenoz derecesi ve seviyesini değerlendirmede ayrıca intervertebral disklerin durumunu değerlendirmede önem taşımaktadır. Tedavisinde posterior dekompresyon uygulanmaktadır. Laminektomi genellikle nöral yapıların dekompresyonunda yetersiz kalmaktadır. Faset eklemlerin kesilmesini içeren biraz daha lateral dekompresyon bazı hastalarda gerekli olabilmektedir. İnfierior fasetin medial bölümü kesilip temizlenmeli ve lateral recessin foraminotomisi ile beraber geniş dekompresyon yapılmalıdır. Bazı yazarlar dekompresyonu S2'den başlayarak ve lateralde fasetlere kadar myelografik bloğun 3 seviye yukarısına taşımayı tavsiye etmektedir. Yapılan en fazla hata dekompresyonun daha az seviyeli yapılmasıdır. Stenoz ve nörolojik semptomlardan dolayı spinal monitorizasyon çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Başka bir sorun da subaraknoidal boşluğun anormal olmasından dolayı laminanın güvenli bir şekilde alınamamasıdır ^(18,26).

Geniş dekompresyon sonrası instabilite nadiren olduğu için füzyon çok fazla gerekmemektedir ⁽²⁷⁾. Füzyon yapıldığında ise spinal kanala doğru enstrumentasyon parapleji riskinden dolayı kontrendikedir. Füzyon genelde torakolomber kifoz ve spinal stenoz birlikteliği varsa kullanılmaktadır ⁽²⁸⁾. Füzyon posterolateral uygulanır. Kifotik segmentteki apikal segmentte hafif kama var ve nörolojik problem yoksa ameliyat sonrası alçı uygulaması; eğer nörolojik defisit varsa fibular ya da kosta strut grefti ile anterior dekompresyon ve füzyon ve ayrıca laminektomi ile posterolateral füzyon önerilmektedir ⁽⁸⁾.

Kısa süreli olan nörolojik defisit cerrahi dekompresyonla geri dönüşlü olarak düzelebilmektedir ⁽¹⁹⁾. Bazı hastalarda myelografi hattı yakınında stenoz gelişmektedir. Başlangıç dekompresyon bölgesindeki hipertrofik skar, faset hipertrofisi veya disk problemlerinden dolayı rekürren semptomlar

oluşabilir ⁽²⁾. Nörolojik durumun rekürrensinde ek dekompresyon gereklidir ⁽²³⁾. On veya daha fazla segmentli dekompresyonda daha az rekürrens görülmektedir ⁽²⁵⁾. Postpubertal dönemde akondroplazik hastada diğer önemli bir problem spinal kanalda kauda ekuina kompresyonudur. Bu hastalarda servikomedüller kompresyon, torakolomber spinal stenoz ve skolyoza bağlı nörolojik problemler görülebilir ^(17,19) (Şekil-5).



Şekil-5. Kifoskolyozu olan akondroplazili çocuk hastada gövde alçısı uygulaması

T11-L2 vertebra korpusundaki hipoplazi ve kamalaşma akondroplazide çok sık görülür. Bu bulgular torakolomber bölgede morfolojik değişikliklere neden olur. İnfantta en sık bulgu torakolomber kifozdur. Büyük baş, düşük kas tonusu, gövde kontrolü zayıflığı, kalça fleksiyon deformitesine yatkınlık kifotik deformite oluşumunu yatkınlığa dönüştüren diğer sebeplerdir. Hipotoni kifozu artırabilir. Neredeyse bütün infantlarda görülür. Özellikle oturma pozisyonunda belirgindir. Çocuk denge kontrolünü ve yürümeyi öğrendikçe birçoğu herhangi bir ek tedavi olmaksızın düzelir ⁽¹⁴⁾. Üç yaşına kadar düzelme olmayan ya da ambulator çocuklarda deformite halen devam ediyorsa hastalara bel ve sırt destekli oturma, torakolombosakral breys önerilmektedir ⁽²⁷⁾. Dar kanalı olan akondroplazik omurgada nörolojik bulgular varlığında dekompresyon önerilmektedir ⁽²⁹⁾. Tedavi edilmeyen kifoz, spinal stenozda eşlik ediyorsa nörolojik defisite neden olabilmektedir. Beş yaş üzeri ve torakolomber bileşkede 30 derece ve üzeri kifozda cerrahi önerilmektedir ⁽²⁷⁾. Günümüzde spinal stenozun dekompresyonu için laminektomi uygulanan hastalarda, progresyon eğilimi var 50 derece üzeri kifoz mevcutsa hastalarda füzyon önerilmektedir ⁽¹⁾. Cerrahi anterior ve posterior artrodezden oluşur. Parapleji riskinden dolayı posterior füzyon çok dikkatli yapılmalıdır ⁽²⁷⁾.

Beş yaş civarı hastalarda nörolojik izlem ve gerektiğinde uyandırma testi ile, ortalama % 50 oranında ve komplikasyonsuz düzelme elde edilebilmektedir. Dört yaş civarı akondroplazili hastalarda anterior enstrumentasyonun, posterior enstrumentasyonsuz füzyonla birlikte kullanımı önerilmiştir. Anterior enstrumentasyonun endikasyonları; yetersiz pedikül boyutu, hiperekstansiyon grafilerinde 50 derecenin altına düşürülemeyen rijit kifozdur ⁽²⁾. Ciddi kifoskolyozu olan hastalarda hipoksemi, düşük akciğer hacmi ve uyku sırasında gelişen hipoksemi (Quasimodo Sendromu) mevcuttur ⁽²¹⁾.

Akondroplazili hastalar anatomik deformiteleri ve yaşamsal fonksiyon bozuklukları sebebiyle yaşamları süresince pek çok kez ameliyat olmak durumunda kalırlar. Bu hasta grubu anestezi açısından önem taşımaktadır. Havayolunu açık tutabilmek, maskeyle veya entübasyon tüpüyle yeterli ventilasyonu sağlayabilmek için ameliyat öncesi tüm hazırlıklar eksiksiz yapılmalıdır. Genel anestezi kullanılacak olan hastalarda, laringoskopiye karşı oluşacak yanıtı azaltmak için premedikasyon yapmak gerekebilir. Üst havayolu obstrüksiyonu mevcut olan erişkin hastalarda uyanık fiberoptik bronkoskop kullanımı güvenlidir, ancak çocuklarda bu uygulama çok zordur. Bu gibi durumlarda intravenöz ajanlar kullanılarak indüksiyon yapılabilir. Nazotrakeal entübasyonda, adenoid yapılar zarar verebileceği için rutinde bu operasyonlarda tercih edilmez. Servikal kord kompresyonundan kaçınmak amacıyla akondroplazili hastaların boyunları hiperekstansiyona alınmamalıdır ⁽²⁰⁾.

KAYNAKLAR:

- 1- Ain MC, Browne JA. Spinal arthrodesis with instrumentation for thoracolumbar kyphosis in pediatric achondroplasia. *Spine* 2004; 29: 2075-2080.
- 2- Ain MC, Elmaci I, Hurko O, Clatterbuck RE, Lee RR, Rigamonti D. Reoperation for spinal restenosis in achondroplasia. *J Spinal Disord* 2000; 13: 168-173.
- 3- Bassett GS: Lower-extremity abnormalities in dwarfing conditions. *Instr Course Lect* 1990; 39: 389-397.
- 4- Bergstrom K, Laurent U, Lundberg PO. Neurologic Symptoms in achondroplasia. *Acta Neurd Scand* 1971; 47: 59-70.

- 5- Berkowitz ID, Raja SN, Bender KS, Kopits SE. Dwarfs: pathophysiology and anesthetic implications. *Anesthesiology* 1990; 73 (4): 739-759.
- 6- Bethem D, Winter RB, Lutter L, Moe JH, Bradford DS, Lonstein JE, Langer LO. Spinal disorders of dwarfism. Review of the literature and report of eighty cases. *J Bone Joint Surg* 1981; 63-A(9): 1412-1425.
- 7- Blum RH, McGowan FX Jr. Chronic upper airway obstruction and cardiac dysfunction: anatomy, pathophysiology, and anesthetic implications. *Paediatr Anaesth* 2004; 14 (1): 75-83.
- 8- Carlisle ES, Ting BL, Abdullah MA, Skolasky RL, Schkrohowsky JG, Yost MT, Rigamonti D, Ain MC. Laminectomy in patients with achondroplasia: the impact of time to surgery on long-term function. *Spine* 2011; 36(11): 886-892.
- 9- De Pellegrin MP, Mackenzie WG, Harcke HT. Ultrasonographic evaluation of hip morphology in osteochondrodysplasias. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 588-593.
- 10- Fortuna A, Ferrante L, Acqui A, Santoro A, Mastronardi L. Narrowing of thoraco-lumbar spinal canal in achondroplasia. *J Neurosurg Sci* 1989; 33: 185-196.
- 11- Hammerschlag W, Ziv I, Wald U, Robin GC, Floman Y. Cervical instability in an achondroplastic infant. *J Pediatr Orthop* 1988; 8: 481-484.
- 12- Health supervision for children with achondroplasia. American Academy of Pediatrics Comitee on Genetics. *Pediatrics* 1995; 95 (3): 443-451.
- 13- John A. Skelatel dysplasias. In:Herring JA(Ed.), Tachian Pediatric Orthopedics 5 th Edition pp 369-388.
- 14- Kopits SE. Orthopedic complications of dwarfism. *Clin Orthop Relat Res* 1976; 114: 153-179.
- 15- Krishnan BS, Eipe N, Korula G. Anesthetic management of a patient with achondroplasia. *Pediatrics Anaesthesia* 2003; 13 (6): 547-549.
- 16- Kurtz AB, Filly RA, Wapner RJ, Golbus MS, Rifkin MR, Callen PW, Pasto ME. In utero analysis of hetero-zygous achondroplasia: variable time of onset as detected by femur length measurements. *J Ultrasound Med* 1986; 5: 137-140.
- 17- Lutter LD, Langer LD. Neurological symptoms in achondroplastic dwarfs. Surgical treatment. *J Bone Joint Surg* 1977; 59A: 87-92.
- 18- Lutter LD, Longstein JE, Winter RB, Langer LO. Anatomy of the achondroplastic lumbar canal. *Clin Orthop Relat Res* 1977; 126: 139-142.
- 19- Morgan DF, Young RF. Spinal neurological complications of achondroplasia: Result of surgical treatment. *J Neurosurg* 1980; 52: 463- 472.
- 20- Morrow MJ, Black IH. Epidural anaesthesia for caesarean section in an achondroplastic dwarf. *Br J Anaesth* 1998; 81(4): 619-621.
- 21- Nelson MA. Spinal stenosis in achondroplasia. *Roy Soc Med* 1973; 65: 1028-1029.

- 22- Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet* 1986; 23: 328-332.
- 23- Pyeritz RE, Sack GH Jr, Udvarhelyi GB. Thoracolumbosacral laminectomy in achondroplasia: long-term results in 22 patients. *Am J Med Genet* 1987; 28: 433-434.
- 24- Stokes DC, Phillips JA, Leonard CO, Dorst JP, Kopits SE, Trojak JE, Brown DL. Respiratory complications of achondroplasia. *J Pediatr* 1983; 102 (4): 534-541.
- 25- Streeten E, Uematsu S, Hurko O, Kopits S, Murphy E, Pyeritz R. Extended laminectomy for spinal stenosis in achondroplasia. *Basic Life Sci* 1988; 48: 261-273.
- 26- Suss RA, Udvarhelyi GB, Wang H, Kumar AJ, Zinreich SJ, Rosenbaum AE. Myelography in achondroplasia: value of a lateral C1-2 puncture and non-ionic, water-soluble contrast medium. *Radiology* 1983; 149: 159-163.
- 27- Tolo VT. Spinal deformity in short-stature syndromes. *Instr Course Lect* 1990; 39: 399-405.
- 28- Uematsu S, Wang H, Kopits SE, Hurko O. Total craniospinal decompression in achondroplastic stenosis. *Neurosurgery* 1994; 35: 250; discussion 257-258.
- 29- Vleggeert-Lankamp C, Peul W. Surgical decompression of thoracic spinal stenosis in achondroplasia: indication and outcome. *J Neurosurg Spine* 2012; 17 (2): 164-172.
- 30- Yamada H, Nakamura S, Tajima M, Kageyama N. Neurological manifestations of Pediatric achondroplastic. *J Neurosurg* 1981; 54: 49-57.

3.2. Hipokondroplazi

Serkan BİLGİÇ, Ömer ERŞEN

GİRİŞ:

Hipokondroplazi kısa ekstremiteli cücelik, kısa ve kalın kemikler, lomber lordoz ve lomber omurgada interpediküler mesafenin darlığı ile karakterize otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Akondroplazi ile benzerlik gösterse de daha hafif seyirlidir ve kafatası etkilenmemiştir. Klinik ve radyolojik olarak akondroplaziden ayırt edilebilir. Hatta bazı hastalarda kısa boy ve orantısız ekstremiteler dışında kemiksel anomali görülmeyebilir ⁽¹³⁾.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Genetik incelemelerde 4p geninde fibroblast growth faktör reseptör-3 (FGFR3) genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Akondroplazi ve hipokondroplazi aynı gen bölgesindeki farklı aminoasit mutasyonları sonucunda oluşur. Gendeki geniş varyasyonlar nedeniyle klinik görünümde de çeşitlilik vardır ^(2,4,12).

KLİNİK:

Hipokondroplazili hastalarda ekstremitelerde kısalık, lomber lordoz, kısa kalın el ve ayaklar tanıya yardımcı olan ipuçlarıdır. Uzun kemiklerin yaşa göre kısa ve kalın olmasının yanı sıra hastanın boyu akondroplazideki kadar kısa değildir. Ayrıca akondroplazideki tipik yüz özellikleri görülmez. Üst ekstremitede dirseklerde hafif ekstansiyon kısıtlılığı ile birlikte brakidaktili görülür. Hastalarda yaklaşık % 50 oranında makrosefali görülür ⁽⁶⁾. Hastaların % 8'inde fibulanın tibiadan daha uzun olması nedeniyle genu varum deformitesi görülür ⁽¹³⁾.

OMURGA TUTULUMU:

Lomber pediküllerde ön-arka mesafenin azalması ve buna bağlı spinal stenoz görülebilir. Lomber lordoz bu duruma eşlik eder. Spinal kanalda sivrileşme ve sakrumun iliak kanatlara düşük seviyeli eklemleşmesi görülür ^(3,5). Hipokondroplazi hastalarında nörolojik problemler akondroplaziye göre oldukça nadir görülür. Ayrıca lomber spinal kanal çapı ile semptomların ciddiyeti arasında ilişki yoktur ⁽¹³⁾.

Hipokondroplazi tanısı klinik ve radyolojik değerlendirme ışığında yapılsa da sıklıkta kesin tanı zordur. Kısa boylu ancak kraniofasial değişikliklerin az olduğu veya olmadığı, radyolojik olarak kısa kalın kemikler ve lomber vertebralarda interpediküler mesafenin azlığı ile karakterizedir. Hastanın boyu akondroplazi hastalarından daha uzundur. Hastalığın spektrumu çok geniş olduğundan ergenlik dönemine kadar ekstremitelerdeki anormal kısalık fark edilmeyebilir ⁽¹⁾.

Hipokondroplazi tanısıyla ilişkili ana radyolojik bulgular; dar lomber interpediküler mesafe, kare şekilli kısa iliak kanatlar, kısa ve kalın femur boynu, kısa tübüler kemikler ve hafif-orta brakidaktili olarak sayılabilir ⁽⁶⁾.

Hipokondroplazi akondroplazinin FGFR3 gen mutasyonu olan hafif formu gibi tanımlanabilir gibi gözükse de bu gendeki tam mutasyon araştırmaları yalancı pozitif sonuçlara neden olur ⁽¹⁾.

TEDAVİ:

Hipokondroplazi hastalarında ekstremitte uzatıcı cerrahiler ile hastanın normal boya yakın bir boya gelmesi sağlanabilir ^(11,14). Bununla birlikte ekstremitte uzatıcı cerrahiler esnasında kırıklar gelişebileceği unutulmamalıdır. Oluşan kallusun şekli uzatmada kırık gelişme riskini en güçlü ortaya koyan faktördür. Lateral veya santral kallus oluşması fusiform, silindirik veya konkav kallustan daha fazla kırılma eğilimindedir ⁽⁷⁾. Tedaviye yanıt hastalar arasında değişken olsa da büyüme hormonu tedavisi boy uzamasını sağlar. Büyüme hormonu tedavisi akondroplaziden daha etkilidir ve tedavinin ilk yılında daha faydalı olur ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

KAYNAKLAR:

- 1- Appan S, Laurent S, Chapman M, Hindmarsh PC, Brook CGD. Growth and growth hormone therapy in hypochondroplasia. *Acta Paediat Scand* 1990; 79: 796-803.
- 2- Baitner AC, Maurer SG, Gruen MB, Di Cesare PE. The genetic basis of the osteochondrodysplasias. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 594-605.
- 3- Beals RK. Hypochondroplasia: a report of five kindreds. *J Bone Joint Surg* 1969; 51-A: 728-736.
- 4- Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, Kaitila I, McIntosh I, Francomano CA. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 368-373.
- 5- Glasgow JF, Nevin NC, Thomas PS. Hypochondroplasia. *Arch Dis Child* 1978; 53: 868-872.
- 6- Hall BD, Spranger J. Hypochondroplasia: clinical and radiological aspects in 39 cases. *Radiology* 1979; 133: 95-100.
- 7- Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Nishida Y, Ishiguro N. Early and late fracture following extensive limb lengthening in patients with achondroplasia and hypochondroplasia. *Bone Joint J* 2014; 96-B (9): 1269-1273.
- 8- Pinto G, Cormier-Daire V, Le Merrer M, Samara-Boustani D, Baujat G, Fresneau L, Viaud M, Souberbielle JC, Pineau JC, Polak M. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with hypochondroplasia: comparison with an historical cohort. *Horm Res Paediatr* 2014; 82 (6): 355-363.
- 9- Shohat M, Tick D, Barakat S, Bu X, Melmed S, Rimoin DL. Short-term recombinant human growth hormone treatment increases growth rate in achondroplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4033-4037.

- 10- Tanaka N, Katsumata N, Horikawa R, Tanaka T. The comparison of the effects of short-term growth hormone treatment in patients with achondroplasia and with hypochondroplasia. *Endocr J* 2003; 50: 69-75.
- 11- Trivella G, Aldegheri R. Surgical correction of short stature. *Acta Paediatr Scand* 1988; Suppl 347: 141-146.
- 12- Walker BA, Murdoch JL, McKusick VA, Langer LO, Beals RK. Hypochondroplasia. *Am. J Dis Child* 1971; 122: 95-104.
- 13- Wynne-Davies R, Walsh WK, Gormley J. Achondroplasia and hypochondroplasia: clinical variation and spinal stenosis. *J Bone Joint Surg Br* 1981; 63: 508-515.
- 14- Yasui N, Kawabata H, Kojimoto H, Ohno H, Matsuda S, Araki N, Shimomura Y, Ochi T. Lengthening of the lower limbs in patients with achondroplasia and hypochondroplasia. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 344: 298-306.

3.3. Psödoakondroplazi

Deniz KARGIN, Akif ALBAYRAK

GİRİŞ:

Psödoakondroplazi (PsA) cüceliğin, orantısız boy kısalığı ve kısa ekstremitelele karakterize bir formudur. İlk olarak Maroteaux ve Lamy 1959 yılında yayınladıkları makalelerin de tanımlamışlardır ⁽⁹⁾. Yaklaşık görülme sıklığı milyonda dört olarak bildirilmektedir ⁽¹⁵⁾. Büyüme döneminde hem epifiz hem metafiz tutulumu görülmekte ve bu durumun sonunda şiddetli premature osteoartrit gelişmektedir. Genel bir ligamentöz laksite olabilen hastalar da zeka ve ortalama yaşam ömrü normaldir ⁽¹⁶⁾.

GENETİK VE PATOGENEZ:

PsA (OMIM= Online Mendelian Inheritance in Man#177170) genetik geçişi; genellikle otozomal dominant (OD) olduğu belirtilmesine rağmen; otozomal resesif (OR) geçiş ve mozaicism de bildirilmiştir ^(2,6). OD ağır, OD hafif, OR ağır ve OR hafif olarak 4 ayrı formu tanımlanmıştır ⁽¹⁶⁾. Trombospondin-5 (TSP-5) (Cartilage oligomeric matrix protein; COMP olarakta bilinir = OMİM 600310) kodlayan gende ki mutasyon sonucu oluştuğu rapor edilmiştir ⁽¹¹⁾. COMP kırıkdağa kalsiyum bağlayıcı rol oynar ve kırıkdağ, ekstraselüler matrikste, tendon ve ligamentlerde bulunur.

PsA'nin 19. Kromozomun perisentromerik bölgesiyle (19p13.11) genetik bağlantısı bulunmuştur (7). Aynı şekilde multiple epifizyal displazide (MED) de benzer mutasyon görülür. Bunun sonucu olarak da iki hastalık arasında benzer fenotipik özellikler ortaya çıkmaktadır.

Psödoakondroplazili olguların kondrositlerinde, endoplazmik retinakulumda COMP proteini birikimine bağlı lamellar inklüzyon cisimcikleri gözlenmektedir. Anormal protein kondrosit içinde birikir ve en sonunda erken hücre ölümüne yol açar. Kondrosit erken ölümü normal kemik büyümesini önler ve psödoakondroplazi de görülen boy kısalığı ve kemik anormallikleri neden olur (13).

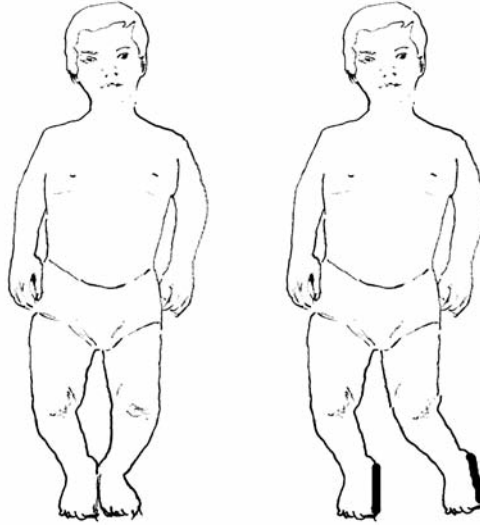
Yine erken elektron mikroskopisi çalışmalarında PsA'lı hastaların iliak kanatlarından alınan biyopsilerinde, kondrositlerin endoplazmik retinakulumlarının dilate ve kaba şekilli olduğu gözlenmiştir (4).

KLİNİK:

Psödoakondroplazi; orantısız kısa ekstremiteli boy kısalığı ile karakterizedir (16). Hastalar karakteristik olarak doğumda normal boy uzunluğuna ve yüz şekline sahiptirler. Sıklıkla yürümenin erken dönemlerinden önce tipik bir paytak yürüyüşleri dikkat çekicidir. Özellikle orta ve ağır tip hastalarda büyüme eğrileri, normal büyüme eğrisinin yaklaşık iki yaş gerisindedir. Eklem ağrısı çocukluk döneminde, özellikle alt ekstremitelerde ki büyük eklemlerde yaygındır. Dejeneratif eklem hastalığı genelde ilerleyicidir ve hastaların yaklaşık % 50'si total kalça protezine ihtiyaç duyar. Diğer görülen omurga dışı anormallikler; orta şiddette brakidaktili, özellikle eller, dizler, ayak bileklerinde görülen ligaman gevşekliği ve eklem hiperekstansibilitesi, dirsek ve kalçada ekstansiyon kısıtlılığı, alt ekstremitede valgus, varus veya yelvurdu (windswept) gibi dizilim bozukluğu deformitesi olarak sıralanabilir (3)(Şekil-1).

Psödoakondroplazi için büyüme eğrileri geliştirilmiştir. Erişkin dönemde boy uzunluğu kadınlarda ortalama 116 cm, erkeklerde ortalama 120 cm dir (10).

Kafatası ve yüz şekli dismorfik değildir ve normaldir. Bu özelliği ile akondroplaziden ayrılır (7).



Şekil-1. Psödoakondroplazide yüz görünümü genellikle normaldir, bu yönüyle akandroplaziden ayrılır. Dizlerde her iki dizde varus veya asimmetrik deformite olabilir (Çizim: Dr. Şafak Onbaşıoğlu).

Radyolojik olarak; uzun kemiklerde düzensiz epifiz ve metafizlerle birlikte, epifizyal kemikleşmenin gecikmesi görülür. Epifizler kemikleştiğinde fragmente görünümündedir. Kalçalar ve dizler en çok etkilenen eklemlerdir ^(3,5,7). Küçük femur başı epifizi, kısa femoral boyun, ışınal tarzda görünen metafizyel sınır bir diğer radyolojik bulgularıdır. Ayrıca bu hastaların pelvisleri küçük, asetabulumları sığdır. Özellikle yaşlı hastalar da asetabulum kötü modele olmuş, sınırları sklerotik görünümündedir ⁽³⁾. Yine kalçada siyatik çentik normal görünümde, iskiopubik bölgede kalınlaşma vardır. Asetabulum da ki ve femur başı epifizin de ki bu değişiklikler kalçanın subluksasyonuna yol açar ⁽⁷⁾ (Şekil-2).



Şekil-2. Psödoakondroplazili bir hastanın pelvis grafisinde femur başları küçük ve asetabulum displazik görüntüsü

Elde karpal, metakarpal kemikler de ve falankslarda da düzensiz epifiz ve metafizler görülür ⁽⁵⁾.

OMURGA TUTULUMU :

Omurgada radyolojik olarak vertebralarda düzleşme görülmesine rağmen, hastaların gövde yükseklikleri nispeten normaldir. Klinik olarak artmış lomber lordoz yaygındır. Bu lordoz; kısmen omurganın kendisinden kaynaklandığı gibi, artmış kalça fleksiyon kontraktürüne de bağlıdır. Lomber lordoz fleksibil ise kalça fleksiyon kontraktürü için yapılan proksimal femoral osteotomi lordozu daha da arttırabilir ve bu lordoz yaş ilerledikçe daha fikse hale gelir ⁽¹⁴⁾. Yine pseudoakondroplazili hastalarda torakal kifoz da görülebilir. Bu kifoz başlangıçta lomber lordozu kompensatuar olarak gelişirken, hastanın büyümesiyle birlikte fikse ve ilerleyici hale gelirse tedaviye ihtiyaç duyulur. Skolyoz ise bu hastalar için tipik değildir, ancak görülebilir.

Servikal atlantoaksiyel instabilite; bağ gevşekliği nedeniyle gelişmiş odontoid hipoplazisine bağlı olarak görülebilir. Hastalarda bu instabilite sonucu çabuk yorulmadan, yürüme güçlüğüne kadar değişen bir yelpazede nörolojik bulgular görülebilir ⁽⁷⁾ (Şekil-3).



Şekil-3. Atlantoaksiyel instabilitesi olan psödoakondroplazili bir hastada sagittal MR görüntüsü

Atlantoaksiyel instabilite, pseudoakondroplazi de olağandışı olmamasına rağmen, akondroplazi de hiç görülmemesi bu iki sendromun ayırımında kullanılabilinecek bir kriterdir⁽¹⁴⁾. İnstabilite ayrıca genel anestezi alacak hastalar içinde dikkatli olunması gereken bir durumdur. Bir başka önemli durum ise Os odontoideum görülmesinin üst servikal vertebra instabilitesi insidansında artışa yol açmasıdır⁽¹²⁾.

Spinal radyografilerde omurga cisim santralinde düzleşme, anteriorunda dil şeklinde görünüm karakteristiktir. Ayrıca bikonveks vertebra, apeks anterior kamalaşma, platispondili, çeşitli oranlarda spinal grafilerde rastlanabilir⁽¹⁶⁾. Interpediküler mesafe akondroplazi de anormal iken; pseudoakondroplazide normal olarak görülür⁽¹⁴⁾. Servikal spinal grafilerde odontoid hipoplazisi ortaya konabilir ve yine ayrıca lateral fleksiyon-ekstansiyon grafileriyle atlantoaksiyel instabilite değerlendirilebilir⁽⁷⁾.

TANI KONULMASI:

Tanı yukarıda belirtilen klinik ve radyolojik özelliklerle konulur. İdeali prepubertal dönemde alınan radyografilerle teyit edilmelidir. Hastalardan en azından kalça, diz, el ve bilek ve omurga AP ve lateral grafileri istenmelidir. Klinik özellikler ve radyoloji şüphe gösteriyorsa, moleküler genetik test yapılarak heterozigot COMP patojenik varyantı gösterilebilir⁽³⁾.

TEDAVİ:

Alt ekstremitede ki dizilim bozukluğu genelde düzeltici osteotomi gerektirir. Akondroplazide sadece tibia da deformite görülürken, pseudoakondroplazide hem proksimal tibia, hem distal femurda deformite olduğu için tedavi planlanırken dikkat edilmelidir⁽¹⁾. Tedavi sırasında ligamentöz laksite ve epifizyal malformasyon deformiteyi düzeltmede zorluk çıkartabilir. Ayrıca büyümeyle deformitenin tekrarlaması sıktır⁽⁸⁾.

Femur başı ve asetabulumda ki uyumsuzluk yine varus veya valgus osteotomileriyle düzeltilebileceği gibi, asetabular osteotomilerle de bu sağlanmaya çalışılabilir⁽¹⁾. Bu hastalarda total kalça protezine gidiş oranında yaklaşık % 50 gibi azımsanmayacak kadardır⁽⁷⁾.

Omurga deformitelerinde tedavi ise; torakolomber kifoz, lomber lordoz, atlantoaksiyel instabilite ve skolyoz için gerekli olabilir.

Torakolomber kifoz genelde nadiren tedavi gerektirecek kadar sorun oluşturur. Başlangıçta ortez tedavisi yeterlidir, ancak lateral grafide özellikle anterior kamalaşma varsa cerrahi gerekli olabilir ⁽¹⁴⁾. Daha önce de vurgulandığı gibi skolyoz tipik olmasa da görülebilmektedir. Hem kifoz hem de skolyoz için posterior enstrumentasyon beraberinde füzyon yapılabilir. Akondroplazi de ki gibi spinal stenoz bu cerrahilerin yapılmasına engel teşkil etmez.

Atlantoaksiyel instabilite durumun da ise posterior atlantoaksiyel enstrümantasyon ve füzyon endikedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Bassett GS. Lower-extremity abnormalities in dwarfing conditions. *Instr Course Lect* 1990; 39: 389.
- 2- Briggs MD, Chapman KL. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: mutation review, molecular interactions, and genotype to phenotype correlations. *Hum Mutat* 2001; 19: 465-478.
- 3- Briggs MD, Wright MJ. Pseudoachondroplasia. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1123/> Accessed March 3, 2015.
- 4- Cooper RR, Ponseti IV, Maynard JA. Pseudoachondroplastic dwarfism. A rough-surfaced endoplasmic reticulum storage disorder. *J Bone Joint Surg* 1973; 55-A(3): 475-484.
- 5- Douglas PB, Robert LE, Justin QL, Thomas P. Pseudoachondroplasia. *Appl Radiol Online* 2006; 35: 7-8.
- 6- Ferguson HL, Deere M, Evans R, Rotta J, Hall JG, Hecht JT. Mosaicism in pseudoachondroplasia. *Am J Med Genet* 1997; 70(3): 287-291.
- 7- Herring JA. Skeletal Dysplasias. Chapter 40. In: Herring JA (Ed.), *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*, Fifth Edition. WB Saunders Company, Philadelphia 2014; pp: 1510-1520.
- 8- Kopits SE. Orthopedic complications of dwarfism. *Clin Orthop Relat Res* 1976; 114: 153-179.
- 9- Maroteaux P, Lamy M. Les formes Pseudoachondroplastiques des dysplasies spondylio epiphysaires. *Presse Med* 1959; 67: 383-386.

- 10- McKeandJ, Rotta J, Hecht JT. Natural history study of pseudoachondroplasia. *Am J Med Genet* 1996; 63: 406–410.
- 11- Posey KL, Alcorn JL, Hecht JT. Pseudoachondroplasia/COMP - translating from the bench to the bedside. *Matrix Biol* 2014; 37: 167-173.
- 12- Shetty GM, Song HR. Upper Cervical Spine Instability in Pseudoachondroplasia. *J Ped Orthop* 2007; 27(7): 782-787.
- 13- Unger S, Hecht JT, Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: New etiologic developments. *Am J Med Genet* 2001;106(4): 244-250.
- 14- Vernon T. Tolo MD. Spinal Disorders Associated with Skeletal Dysplasias and Metabolic Diseases, In: *Rothman Simeone The Spine*, Chapter 32, Elsevier, New York 2011; pp: 608-630.
- 15- Wynne-Davies R, Hall CM, Apley AG, Pseudoachondroplasia. In: *Atlas of Skeletal Dysplasia*. Churchill Livingstone Inc, New York 1985; pp: 239-257.
- 16- Wynne-Davies R, Hall CM, Young ID. Pseudoachondroplasia: clinical diagnosis at different ages and comparison of autosomal dominant and recessive types. A review of 32 patients (26 kindreds). *J Med Genet* 1986; 23: 425-434.

3.4. Spondiloepifizial Displazi

Gültekin Sıtkı ÇEÇEN, Dilber Ayçiçek ÇEÇEN,
Deniz GÜLABİ

GİRİŞ:

Spondiloepifizyal displazi (SED), kısa gövdeli orantısız boy kısalığı ile seyreden tip II kollojen doku hastalığıdır. Sıklıkla sporadik olmakla beraber otozomal dominant geçişle de görülür. Kısalık rizomelik ve mezomelik tipde olup ekstremitte tutulumları nadirdir ⁽⁴⁾.

Kuzey Amerika, Avrupa, Güney Afrikada daha sık rastlanmıştır. Saptanmış cinsiyet farkı yoktur. Bailey, SED için, konjenita (SED-K) ve tarda (SED-T) olarak 2 farklı form tanımlamıştır ^(6,18). SED-K yı ilk defa 1966' da Spranger ve Wiedemann tanımladılar ⁽¹⁵⁾, SED-T yı ise ilk olarak Jacobsen 20 hastalık serisinde bildirdi ⁽⁵⁾. 1982 de Wynnew Davis romatoid artrite benzer progresif artropati ile beraber SED-T formunu yayınlamıştır ⁽¹⁹⁾.

Nadir görülen ve yaşamın ilk 5 yılı içinde görülen konjenita formunda hastanın başı ve yüzü normaldir, yarı damak, mikrosefali, mental retardasyon, konuşma gecikmesi, saptanabilir.

SED-K doğumda bulgu vermeye başlar. SED-T genel olarak doğumda normal, ilerleyen yaşlarda klinik bulgu vermeye başlar.

Daha nadir görülen SED tipleri şunlardır;

Kas iskelet sistemi bulguları olan Maroteaux tipi, periferik korneal opasiteler ve kalitatif üriner mukopolisakkarid anormalliği ile seyreden SED-T'nin Toledo tipi, progresif artropati ile ilişkili SED-T, brakidaktili ile seyreden formu, SED-T Namaqualand tipi (NSED) (2). Kohn otozomal resesif SED-T olgusunda mental retardasyonla beraber olduğunu göstermiştir (8).

PATOLOJİ:

SED de proliferatif zon anormallikleri halkasal hücrelerle çevrili mikrokistik alanlar ve "periodic acid schiff" (PAS) pozitif sitoplazmik inklüzyonlar, istirahat zonunda kondrositlerinde vakuollü görünüm vardır (2).

AYIRICI TANI:

Ayırıcı tanıda, Akondroplazi, Kniest displazi, Morquio sendromu, multiple epifizyal displazi (MED), punktat kondrodisplazi, pseudoakondrodisplastik displazi ve metafizyal kondrodisplazi (Schmid) akla gelmelidir.

KLİNİK:

SED kısa boy (120 - 140 cm) ile karakterizedir. Boyun kısa, gövde kısa ve göğüs kafesi fıçı şeklindedir. Eller ve ayaklar rölatif olarak normal boyuttadır. Orantısız kısalık yaşla birlikte kötüleşebilir. Belirgin lordoz, "pectus carinatum" ve kısa boyun, hipertelorizm genu valgum koksaya vara, lumbard lordoz artışı, pes ekinovarus görülebilir, kifoz, skolyoz, lordoz, platispondili gibi spinal patolojiler koksaya vara, genu valga varlığı morbiditeye neden olur (7). Bazı olgularda retina dekolmanı miyopi, sağırılık, yarık dudak ve yarık damak, nadiren nefrotik sendrom eşlik eder.

SPONDİLOEPİFİZYEL DİSPLAZİ KONJENİTA:

SED-K kromozom COL2A-1 lokasyonunda mutasyona bağlı olarak Tip II kollojen oluşumundan kaynaklanır (3-4,16-17). SED-K da tıbbi uygulamalar, literatürdeki kişisel tecrübelerle dayalıdır. Midwest Regional Bone

Dysplasia Clinics (MRBDC) bu hastalığa sahip çocuklarda tedavi planı sağlamak ve klinisyenlere yardım amacıyla düzenlenmiştir ⁽¹³⁾.

KLİNİK:

İlk 5 yaşda belirgin konuşma gecikmesi, mikrosefali, mental retardasyon, görülebilir ⁽²⁾. SED-K servikal atlantoaksial instabilite % 30-40 oranda görülür ve sık karşılaşılan ve en tehlikeli problemdir görülür ⁽⁹⁾. Bu instabilite ve stenoza bağlı olarak yüksek derecede myelopati riski mevcuttur. Atlantoaksiyel İnstabilite odontoid hipoplazi veya os odontoideum, beraberinde gevşek ligamanlara bağlıdır ⁽¹⁰⁾. Üst servikal myelopatide letarji, beslenme güçlüğü, belirgin hipotoni, asimetrik veya artmış derin tendon refleksleri, duyuusal değişiklikler gelişebilir.

Nörolojik muayene atlantoaksiyel eklemde belirgin instabilite yoksa her 6-12 ay aralarla, instabilite varsa 3 ayda bir tekrarlanmalı ⁽¹³⁾, omurga muayenesi, uyku apnesi, miyelopati ve hipotoni araştırılmalıdır. Hem servikal omurga hem de toraks patolojileri solunum sıkıntısına neden olabilir. Odontoid hipoplazisinde ekstansiyon pozisyonunda instabilite olur.

Myoshi tarafından bildirilen 21 SED-K hastasının 9 unda myelopati vardı. Cerrahi uygulananlarda tümünde os odontoideum vardı ⁽¹¹⁻¹²⁾.

RADYOLOJİ:

Epifizlerin görülmesi gecikir, düzensiz ve deformedir. Ön arka ve özellikle lateral servikal omurga filmleri; fleksiyon, nötral ve ekstansiyonda ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme hem tedavi sırasında planlama yaparken hem de yapılacak tedavi sırasında uygulanan anestezide önemlidir. Preoperatif görüntülemelerde ekstansiyonda C1 seviyesinde sagittal kanal çapı ortalama 9.9 mm. Bu değerlendirme özellikle yaşamın ilk 6 ayında yapılmalı; anormal veya tartışmalıysa 6 ay arayla tekrarlanmalıdır.

TEDAVİ:

Atlantoaksiyel instabilite ve myelopatide C1 dekompresif laminektomi ve oksiputtan C2'ye füzyon yapılır. Ek girişimler foramen magnumun genişletilmesi, C2 laminoplasti, ve kemik dekompresyondan

sonra rezidüel dural konstriksiyon bantları varsa duraplasti yapılır. Myoshi olgularında tüm hastalara, preoperatif traksiyon / redüksiyonda 5-10 gün tutup halo ile 6-10 hafta immobilize etmiş, takiben 2-6 hafta soft kollar uygulamıştır. Myoshi kendi serisinde "atlantoaxial interval" in yaşla arttığını gözlemlemiştir. Cerrahi tedavi uyguladığı hastaların yarısından fazlasının 25 yaşın üzerinde olduğunu bildirdi⁽¹¹⁻¹²⁾.

Atlantoaksiyel instabilite olan olgularda redüksiyon pozisyonu için cerrahi prosedürler;

- 1) C1 laminektomi;
- 2) C2 laminoplasti beraberinde gerekliyse foramen magnum genişletilmesi ve oksipital kemikte tünel açılması;
- 3) İliak kemik grefti alınarak açılmış tünelden geçirilen sütür ipliği ile bağlanması.

Duraplasti C1 laminektomi sonrasında ve daraltıcı dural bantlar varlığında yapılması önerilir⁽¹¹⁾. Füzyon planlanan olgularda C1 vertebranın posterior halkasının gelişmemiş olabileceği unutulmamalıdır.

Skolyoz varlığında deformite 50 derecenin üzerinde ise düzeltici cerrahi tedavi uygun olur. Lomber lordozun esas nedeni kalça fleksiyon kontraktürüdür. Bu nedenle tedavi planlaması kalça eklemi üzerinde yapılmalıdır.

Koksa vara durumunda kollodiazifer açı 100 derecenin altında ise düzeltici osteotomi yapılmalıdır⁽¹⁾.

SPONDİLOEPİFİZYEL DİSPLAZİ TARDA:

SED-T da, hastanın boyu fazla etkilenmez. 5-10 yaşlarına kadar gelişim genellikle normal olup sonrasında hafif orantısız gövde kısalığı belirginleşmeye başlar. Hafif form olduğundan ancak adolesan dönemde büyüme yavaşlaması ve hafif kalça bulguları meydana çıkar. Genetik heterojenite vardır. Sıklıkla otozomal resesif olmakla beraber otozomal dominant ve X e bağlı formlarına da rastlanılmıştır⁽⁴⁾.

KLİNİK:

Majör karakteristik ağrı, lomber omurga ve multipl eklem hareketlerinde kısıtlılık ördekvari yürüyüşle beraber görülür. Progresif semptomatik kalça ve diz osteoartrozu siktir. Odontoid hipoplazi veya os odontoideum siktir. Atlantoaksiyel instabilite bulunabilir ve nörolojik defisitleri olabilir. Abartılı lomber lordoz zemininde Skolyoz veya kifoza neden olur.

Atlantoaksiyel instabilite durumunda, motor fonksiyon bozukluğu Japanese Orthopedic Association (JOA) skoruyla değerlendirilebilir. Motor fonksiyonun detayları JOA (Japanese Orthopaedic Association Score) skoru ile Nörolojik sendromlar Rowland sınıflandırmasıyla değerlendirilir ⁽¹⁴⁾.

RADYOLOJİ:

Perthesle karışabilir. SED tutulumu simetrikdir. SED de platispondili koks magna eşlik eden diğer epifiz displazileri vardır.

TEDAVİ:

Erken gelişen dejeneratif değişikliklere yönelik olarak yapılır. Platispondili ve kifoskolyoza yönelik tedavi breysleme ve lüzum halinde füzyon ameliyatlarıyla yapılır. Özel ilaç tedavisi patolojinin genetik olması nedeniyle yoktur.

SED de tıbbi uygulamalar, literatürdeki kişisel tecrübelerle dayalıdır ve biriktirilmiş yeterli sayıda olgu içeren yayın sayısı sınırlıdır. SED ölümcül değildir ve hayat beklentisi azalmamıştır. Ancak morbidite artmıştır. SED de perinatal dönemde beyine etkisi vardır ⁽²⁾.

SED cerrahi tedavisi sıklıkla genel anestezi gerektirir. Servikal spinal instabilite entübasyonu daha güç hale getirir, ayrıca sınırlı respiratuar rezerv ve belirgin olarak daralmış havayolu mevcuttur ⁽¹³⁾. Ciddi deformiteler ve disfonksiyonlar ileri evrede oluşabilir düzeltme girişimleri ve yapay artroplasti hastanın yaşam kalitesini arttırmak için önerilir daha iyi görünüş ve fonksiyonellik sağlanır. Yüksek riskli aileden prenatal tanı elde edilebilir. SEDL gen yerleşimi prekllinik tanıya olanak sağlamaktadır.

KAYNAKLAR:

- 1- Bassett GS. Lower-extremity abnormalities in dwarfing conditions. *Instr Course Lect* 1990; 39: 389-397.
- 2- Choonia AS, Salgar NB. Spondylo-Epiphyseal Dysplasia Congenita - A Variant. *Bombay Hosp J* 2012; 54(1):124-129.
- 3- Herring JA. Skeletal Dysplasias. In: Herring JA (Ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*, Fifth Edition. Elsevier, Philadelphia 2014.
- 4- Harrod MJ, Friedman JM, Currarino G, Pauli RM, Langer LJ. Genetic heterogeneity in spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Am J Med Genet* 1984; 18: 311-320.
- 5- Jacobsen AW. Hereditary osteochondrodystrophia deformans. A family with twenty members affected in five generations. *JAMA* 1939; 113: 121.
- 6- Kalteis T, Schubert T, Caro WC, Schröder J, Lüring C, Grifka J. Arthroscopic and histologic findings in Morquio's syndrome. *Arthroscopy* 2005; 21(2): 233-237.
- 7- Kocyigit H, Arkun R, Ozkinay F et al. Spondyloepiphyseal dysplasia tarda with progressive arthropathy. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 238-241.
- 8- Kohn G, Makadmah I, Rösler A, Grünebaum M. Spondyloepiphyseal dysplasia tarda: a new autosomal recessive variant with mental retardation. *J Med Genet* 1987; 24: 6 366-369.
- 9- Kopits SE. Orthopedic complications of dwarfism. *Clin. Orthop* 1976, 114: 153-179.
- 10- McKay SD, Al-Omari A, Tomlinson LA, Dormans JP. Review of cervical spine anomalies in genetic syndromes. *Spine* 2012; 37(5): E269-E277.
- 11- Miyoshi K , Nakamura K , Haga N , et al . Surgical treatment for atlantoaxial subluxation with myelopathy in spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Spine* 2004; 29: E488 – E491
- 12- Nakamura K , Miyoshi K , Haga N , et al . Risk factors of myelopathy at the atlantoaxial level in spondyloepiphyseal dysplasia congenita . *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 117: 468 – 470 .
- 13- Rowland LP, Shapiro JH, Jacob HG. Neurological syndromes associated with congenital absence of the odontoid process. *Arch Neurol Psychiatry* 1958; 80: 286-291.
- 14- Pauli RM. Akondroplasia. *Gene Reviews*, October 12, 1998; Last Update: February 16, 2012.
- 15- Spranger J, Wiedemann H R. Dysplasia spondyloepiphysaria congenita. *Helvetica Paediatrica Acta* 1966; 21: 598-611.
- 16- Spranger J, Winterpacht A, Zabel B. The type II collagenopathies: a spectrum of chondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 56-65.

- 17- Xu L, Qiu X, Zhu Z, Yi L, Qiu Y. A novel mutation in COL2A1 leading to spondyloepiphyseal dysplasia congenita in a three-generation family. *Eur Spine J* 2014; 23 (Suppl.2): S271–S277.
- 18- Williams PF, Cole WH, Bailey RW, Dubow HI, Solomons CC, Millar EA. Current aspects of the surgical treatment of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res.* 1973; (96): 288-298.
- 19- Wynne-Davies R, Hall C, Ansell BM. Spondylo-epiphysial dysplasia tarda with progressive arthropathy. A “new” disorder of autosomal recessive inheritance. *J Bone Joint Surg* 1982; 64-B(4): 442-445.

3.5. Diastrofik Displazi

Murat KORKMAZ

GİRİŞ:

Diastrofik cücelik, normal kollajen dokusunun yetersizliğinden kaynaklanan, kemik ve kıkırdak dokunun gelişimini etkileyen oldukça nadir görülen bir tablodur. İlk olarak, 1960 yılında Lamy ve Maroteaux tarafından "La Nanisme Diastrophique" adıyla cücelik, kifoskolyoz ve ekinovarusu olan 3 hasta üzerinde tanımlanmıştır⁽¹⁸⁾. 1963'te ise Stover akondroplazi ve özellikle Morquio sendromunu andıran bu tablonun, mezenkimal dokudaki defekte bağlı olarak oldukça geniş bir yelpazede kemik, kıkırdak, bağ doku ve kasları etkileyebileceğini bildirmiştir⁽²⁸⁾.

Kesin sıklığı bilinmeyen ve genel olarak beyaz insanlarda görülen bu hastalık genel olarak 100.000 doğumdan birini etkiler. Ancak, bu sıklık toplumun % 1-2'sinin taşıyıcı olduğu Finlandiya da her 30.000 doğumdan birini etkilemektedir⁽²⁾.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Diastrofik cücelik otozomal resesif geçişli bir hastalıktır⁽²⁶⁾. Bu tablonun oluşumunda sülfat taşıyıcı proteini kodlayan ve 5. kromozomun uzun kolunda yer alan SLC26A2 geninde oluşan mutasyon yer almaktadır.

Sülfat taşıyıcı protein normal kıkırdak oluşumu için gerekli olan proteoglikan ve ekstraselüler matrikse sülfat transferini sağlamaktadır⁽¹⁾. Bu proteinin fonksiyon kaybı sonucu proteoglikan sülfatlanmasındaki defekt nedeniyle, kıkırdak dokunun özellikle enkontral büyümeden sorumlu olan fibroblast büyüme faktörü (FGF) ne olan yanıtı bozulmaktadır^(9,21).

Mekanik olarak daha zayıf olan kıkırdak dokunun mikroskobik yapısında ise atipik ve büyük kondrositler ve premature sitoplazmik dejenerasyon görülür. Kartilaj matrikste ise artmış fibroz doku dikkat çekmektedir⁽²²⁾. Var olan bu bozukluklar ise karakteristik semptomların oluşmasına neden olmaktadır.

KLİNİK:

Tanı genellikle var olan bilateral ekinovarus ve kısa ekstremitelerin eşlik ettiği kısıklık gibi karakteristik bulgular nedeniyle doğum sonrasında konulur. Hayatın ilk 2 haftasında yine bu hastalık için karakteristik olan 'karnıbahar görünümlü kulak' olarak adlandırılan kulak deformitesi görülmektedir. Bu deformite genellikle bilateraldir ve hastaların ortalama % 85'inde görülür⁽⁷⁾ (Şekil-1).

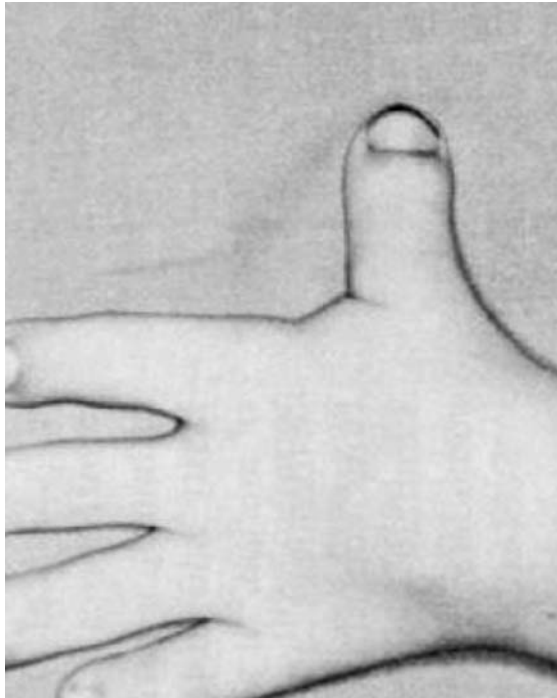


Şekil-1. Diastrofik displazili hastalarda tipik olarak görülen 'karnıbahar görünümlü kulak' deformitesi

Bu hastalarda yüz bulguları tipiktir. Bu durum belirgin yanaklar ve ağız etrafındaki dolgunluk nedeniyle 'melek yüz' görünümü olarak nitelendirilir ⁽¹⁵⁾. Burun köprüsü dar ve burun delikleri geniştir.

Hastaların ortalama % 50-55' inde değişen derecelerde yarık damak görüldüğü bildirilmiştir ve gelişebilecek bir aspirasyon pnömonisi açısından önemlidir ^(11,16). Kıkırdak yapı bozuk olduğundan trakea ve larinks gelişimi de geridir ve solunum yolunda darlıklarla seyrebilir. Diastrotik cücelikte duyma problemleri olabileceği de belirtilmiştir. Ancak sağırılık nadirdir ve varlığında altta yatan sebep olarak dış kulak yolunda daralma ya da kulak içindeki osiküllerin füzyonu aranmalıdır ⁽³⁰⁾.

Eller kısa ve geniştir ve başparmakta 'otostopçu parmağı' olarak nitelendirilen ve hastaların neredeyse % 95'inde görülen deformite bulunur. Başparmağın işaret parmağına neredeyse 90 derece abduksiyonda olduğu bu deformite birinci metakarpın aşırı kısa olmasına bağlı olarak gelişir. Proksimal interfalangeal eklemlerin çoğunda fleksiyon yoktur ve normal fleksör kıvrımların olmamasına bağlı olan bu durum antenatal başlangıca işaret eder (Şekil-2).



Şekil-2. Otostopçu parmağı deformitesi

Ayakta başta ekinovarus olmak üzere rijit ve tedaviye dirençli deformiteler görülür. Normal ekinovarustan farklı olarak eldeki otostopçu parmağına benzer şekilde ilk metatars kısa ve ileri derecede halluks varus görülebilmektedir. Ardayak ve ayak bileği ileri derecede ekinizm postüründedir⁽³⁴⁾. Bununla birlikte, metatarsus adduktus, ekinovarus adduktus ya da yalnızca ekinizm de kaydedilmiş deformitelerdir⁽²⁷⁾ (Şekil-3).

Hastaların büyük kısmı kalça, diz ve dirsek gibi major eklemlerde fleksiyon kontraktürü ile doğar⁽²¹⁾. İleri derecedeki kalça fleksiyonu ilerleyici ve tedaviye dirençli kalça displazisi ile sonuçlanır⁽³¹⁾. Dizlerdeki aşırı fleksiyon kontraktürü ile beraber hastalarda genellikle patella çıkığının eşlik ettiği genu valgum görülür. Genu varum nadirdir⁽²¹⁾ (Şekil-4).

Diastrofik cücelikte radyolojik olarak uzun kemiklerde görülen kısa ve genişlemiş görünüm tipiktir. Büyüme kıkırdakları radyolojik olarak daha geç görülür ve doğumda distal femur epifizi bulunmaz. Büyüme kıkırdakları kemikleştikçe yassı ve düzensiz hal alır⁽³⁾. Genellikle koksava görülür ve hastaların % 25'inde kalça çıkığı görülmektedir⁽²⁴⁾. Dizde valgus deformitesi vardır ve fibula ulnaya göre kısadır⁽³⁾. Aynı şekilde radyolojik olarak birinci metakarp ve metatarsın karakteristik olarak kısa ve üçgen şeklinde olması ve buna bağlı gelişen 'otostopçu parmağı' görülür.



Şekil-3. Her iki ayakta orta dereceli ekinovarus deformitesi.



Şekil-4. Diastrofik cücelik tanılı hastalarda yüksek oranda görülen kalça ve dizde fleksiyon kontraktürü

OMURGA TUTULUMU:

Diastrofik cücelikte omurga doğumda genellikle normaldir ancak büyümenin devam etmesiyle birlikte genellikle ilerleyici seyreden omurga deformiteleri baş gösterir. Başta servikal kifoz olmak üzere skolyoz, torakal ya da torakolomber kifoz ve lomber hiperlordoz deformiteleri bildirilmiştir^(12,22-23).

Literatürde bildirildiği üzere, servikal kifoz sıklığının diastrofik cüceliği olan hastaların üçte birinde görüldüğü bildirilmiştir⁽²²⁾. Bu deformitede, odontoid prostele herhangi bir anomali olmaksızın, servikal vertebralardaki hipoplazi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Servikal kifoz, diastrofik displazi ile birlikte Larsen sendromu ve kamptomelik displazi gibi hastalıklarla da birlikteliği tarif edilmiştir⁽¹⁷⁾. Deformitenin takip ve tedavisi konusunda kesin bir kanıya varılamamıştır⁽⁴⁾. Ancak genellikle kendiliğinden düzelebildiği bildirilmiştir⁽²²⁾. Bununla birlikte, ileri dereceli deformitelerde spinal kord basısına bağlı bulgular ortaya çıkabilir⁽⁸⁾.

Skolyoz, diastrofik displazide % 37 ile % 88 arasında değişen sıklıktadır. Bununla birlikte, skolyozun derecesi hem radyolojik hem de klinik olarak şiddeti oldukça geniş bir yelpazededir^(5,22,33) (Şekil-5).



Şekil-5. Diastrofik displazili hastada kifo-skolyoz deformitesi

Diastrofik displazide gelişen skolyozun hem pato-fizyolojisi hem de tedavi algoritması hakkında kesin bir görüş birliğine varılamamıştır. Kıkırdak yapıdaki patolojiye bağlı büyümede dengesizlikle beraber intervertebral disk yapısındaki bozukluk ve yumuşak dokularda gelişen rijidite suçlanan mekanizmalardandır. Tolo ve Kopits ise hastalarının % 40'ında deformitenin torakolomber bölgede var olan bir segmental defektten kaynaklandığını öne sürmüştür ⁽²⁹⁾.

Bununla birlikte, deformitenin büyüklüğü ya da paterni ile genotipte var olan mutasyon çeşitliliğinin ilişkili olduğu bilinmektedir. Farklı mutasyonları daha ciddi deformitelere yol açabileceği bildirilmiştir ^(10,13).

Remes ve arkadaşları diastrofik displazide görülen skolyoz için yeni bir sınıflama tarif etmiştir. Prognoz ve tedavi zamanlaması açısından yol gösterici olan bu çalışmaya göre bu hastalıkta görülen skolyoz idiopatik skolyoz benzeri grup, orta dereceli non-progresif grup ve erken başlangıçlı progresif grup olarak sınıflandırılmıştır ⁽²⁵⁾.

İdiopatik skolyoz benzeri grup eğri paterni açısından adölesan idiopatik skolyozla benzerdir ve benzer şekilde King ve Coonrad sınıflamasına göre

sınıflandırılabilir. Ancak her iki sınıflama diastrotik displazili hastaların tedavi planlamasında önemli bir rol oynamaz⁽²⁵⁾.

Orta dereceli non-progresif grupta ise pelvik tittle ilişkili lomber eğrilik mevcuttur. Rotasyon ve progresyon olmayışı ayırt edicidir. Erken başlangıçlı progresyon gösteren grupta ise progresif adölesan idiopatik skolyozu andırır. Her ikisi de erken başlangıçlı, hızlı progresyon gösteren ve daha ciddi eğriliklerle karakterizedir^(14,20,25).

Torakolomber bölgede gelişen kifoz deformitesi neredeyse hastaların hepsinde görülür. Lomber bölgede olan hiperlordoz ise primer deformiteden ziyade kalça fleksiyon kontraktürüne sekonder gelişen bir kompensasyon mekanizması olarak görülmektedir^(6,23).

Diastrotik displazili hastalarda omurga deformiteleri sık görülmesine rağmen spinal kord anomalisi sık değildir. Bununla birlikte, bu hastalarda gelişimsel süreçte faset eklem ve disk dejenerasyonu nedeniyle spinal kanal daralmış olmasına rağmen stenoz bulguları oldukça nadirdir⁽²⁵⁾.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

Diğer iskelet displazilerinde olduğu gibi diastrotik displaziyle beraber olan omurga deformitelerinin takip ve tedavi prensipleri konusunda yeterli bilgi ve deneyim bulunmamaktadır.

Bu popülasyonun yaklaşık olarak üçte birinde görülen servikal kifoz deformitesinin genellikle kendiliğinden düzelebildiği bilinmektedir⁽²²⁾. Tedavi konusunda kesin bilgiler bulunmamasıyla birlikte, özellikle büyüklüğü 60 derecenin altında olan ve herhangi bir nörolojik tablonun olmadığı deformitelerin 6 aylık aralarla yapılan düzenli takiplerle herhangi bir tedavi gerekmeksizin düzeldiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, 60 derece ve üzerindeki deformitelerde ya da muayenede nörolojik bulgular varlığında takip sırasında deformitenin ilerleyebileceği ve medulla basısı sonucu nörolojik defisit varlığında cerrahi tedavi gerekebileceği bildirilmiştir^(23,32). Ancak Bethem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 82 derece servikal kifozu olan bir hastanın düzenli takipler sonrası kendiliğinden düzelebildiği belirtilmiştir⁽⁴⁾.

Diastrofik displazide doğumda görülmeyen spinal deformiteler gelişimin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar ve ciddi eğriliklerde denge bozukluğu, yürüme problemleri ve solunum kapasitesinde ciddi azalma gibi tedavisi oldukça zor tablolara yol açabilir ^(5,19). Literatürde belirtildiği üzere daha önce bu deformitelerin takibi büyük çoğunlukla konservatif olarak ya da breys kullanılarak yapıyordu. Ancak, konservatif takip ve breys tedavisinin sonuçlarının kötü olması nedeniyle erken cerrahi ön plana geçmiştir ^(5,12,19).

Yapılan son çalışmalara göre deformitenin ilerlemesinde en önemli faktörün deformitenin başlama zamanı ve türüdür. Erken başlangıçlı progresif tipteki eğrilik türü kural olarak ilerleyecektir. Bu yüzden bu tür deformitelerin tedavisinde önerilen tedavi yaklaşımı anterior ve posterior füzyondur ^(12,16).

Kopits genellikle 5 yaşında ortaya çıkan omurga deformitelerinin adölesan çağda 90 derecelik ciddi eğriliklere yol açabileceğini belirtmektedir. Bu yüzden erken füzyonun deformitenin ilerlemesini durdurması açısından gerekli olduğunu ve zaten anormal olan kırkırdak dokusunun kısıtlı büyüme potansiyelinden dolayı beklenen büyümenin kayda değer olmadığını belirtmiştir ⁽¹⁶⁾.

Poussa ise yaptığı çalışmada 101 hastasından 13'ünün 2 ile 4 yaşlar arasında belirginleşen, büyüklüğü 50 dereceden fazla progresif deformitesi olduğunu ve bu hastalarda erken cerrahinin yararlı olduğunu belirtmiştir ⁽²²⁾. Matsuyama ise geç kalınmış vakalarda azalmış pulmoner kapasiteyle birlikte tedavisi oldukça zor eğrilikler gelişebildiğini bildirmiştir. Ameliyat için en uygun zaman olarak ise skolyozun 50 derece ve kifozun 60 derece ve üzerine ulaşması olarak belirtmiştir. Bununla birlikte, hastaların çoğunda ileri derecede kifoz da bulunmaktadır. Bu yüzden, bu hastalarda posterior füzyona ek olarak yapılan anterior girişimin daha iyi düzelme sağladığı bildirilmiştir ⁽¹⁹⁾.

Genel olarak diastrofik displazili hastalarda görülen omurga deformitelerinin takip ve tedavisi konusunda kesin bir yargıya varılamadığı görülmektedir. Ancak, büyümenin devam etmesi ile birlikte tedavisi oldukça güç progresif deformitelerin gelişebileceği göz önünde bulundurularak erken cerrahinin planlanması uygun görülmektedir. Bununla birlikte, hastaların çoğunda ileri derecede kifoz deformitesi bulunduğundan kombine anterior ve posterior cerrahinin daha etkin bir seçenek olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR:

- 1- Bai X, Moraes TF, Reithmeier RA. Effect of SLC26 Anion Transporter Disease-causing Mutations on the Stability of the Homologous STAS Domain of E. coli DauA (YchM). *The Biochemical journal*. 2015.
- 2- Barbosa M, Sousa AB, Medeira A, Lourenco T, Saraiva J, Pinto-Basto J, Soares G, Fortuna AM, Superti-Furga A, Mittaz L, Reis-Lima M, Bonafe L. Clinical and molecular characterization of Diastrophic Dysplasia in the Portuguese population. *Clin Gen* 2011; 80: 550-557.
- 3- Bassett GS. Lower-extremity abnormalities in dwarfing conditions. *Instr Course Lect* 1990; 39: 389-397.
- 4- Bethem D, Winter RB, Lutter L. Disorders of the spine in diastrophic dwarfism. *J Bone Joint Surg* 1980; 62-A: 529-536.
- 5- Bethem D, Winter RB, Lutter L, Moe JH, Bradford DS, Lonstein JE, Langer LO. Spinal disorders of dwarfism. Review of the literature and report of eighty cases. *J Bone Joint Surg* 1981; 63-A: 1412-1425.
- 6- Bunnell WP. An objective criterion for scoliosis screening. *J Bone Joint Surg* 1984; 66-A: 1381-1387.
- 7- Cushing SL, Swanson RL, Sie KC. Prevention of auricular deformity in children with diastrophic dysplasia. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2011; 75: 713-715.
- 8- Forese LL, Berdon WE, Harcke HT, Wagner ML, Lachman R, Chorney GS, Roye DP. Severe mid-cervical kyphosis with cord compression in Larsen's syndrome and diastrophic dysplasia: unrelated syndromes with similar radiologic findings and neurosurgical implications. *Ped Radiology* 1995; 25: 136-139.
- 9- Gembruch U, Niesen M, Kehrberg H, Hansmann M. Diastrophic dysplasia: a specific prenatal diagnosis by ultrasound. *Prenat Diag* 1988; 8: 539-545.
- 10- Hastbacka J, de la Chapelle A, Mahtani MM, Clines G, Reeve-Daly MP, Daly M, Hamilton BA, Kusumi K, Trivedi B, Weaver A. The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping. *Cell* 1994; 78: 1073-1087.
- 11- Helenius I, Remes V, Lohman M, Tallroth K, Poussa M, Helenius M, Paavilainen T. Total knee arthroplasty in patients with diastrophic dysplasia. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-A: 2097-2102.
- 12- Herring JA. The spinal disorders in diastrophic dwarfism. *J Bone Joint Surg* 1978; 60-A: 177-182.
- 13- Horton WA, Rimoin DL, Lachman RS, Skovby F, Hollister DW, Spranger J, Scott CI, Hall JG. The phenotypic variability of diastrophic dysplasia. *J Ped* 1978; 93: 609-613.
- 14- Jip J. Infantile idiopathic scoliosis. *Clin Orthop* 1970; 77: 57-72. .
- 15- Karlstedt E, Kovero O, Kaitila I, Pirinen S. Transverse facial morphology in patients with diastrophic dysplasia. *J Craniofacial Gen Dev Biol* 1997; 17: 178-183.

- 16- Kopits SE. Orthopedic complications of dwarfism. *Clin Orthop Rel Res* 1976; 153-179.
- 17- Kozlowski K BP. Gamut Index of Skeletal Dysplasias: An Aid to Radiodiagnosis, 2nd ed. Springer-Verlag, London 1995; pp: 40-48.
- 18- Lamy MaPM. Le Nanisme diastrophique. *Presse Med* 1960; 68: 1977.
- 19- Matsuyama Y, Winter RB, Lonstein JE. The spine in diastrophic dysplasia. The surgical arthrodesis of thoracic and lumbar deformities in 21 patients. *Spine* 1999; 24: 2325-2331.
- 20- McMaster MJ. Infantile idiopathic scoliosis: can it be prevented? *J Bone Joint Surg* 1983; 65-B: 612-617.
- 21- Peltonen J, Vaara P, Marttinen E, Ryöppy S, Poussa M. The knee joint in diastrophic dysplasia. A clinical and radiological study. *J Bone Joint Surg* 1999; 81-B: 625-631.
- 22- Poussa M, Merikanto J, Ryöppy S, Marttinen E, Kaitila I. The spine in diastrophic dysplasia. *Spine* 1991; 16: 881-887.
- 23- Remes V, Marttinen E, Poussa M, Kaitila I, Peltonen J. Cervical kyphosis in diastrophic dysplasia. *Spine* 1999; 24: 1990-1995.
- 24- Remes V, Poussa M, Peltonen J. Scoliosis in patients with diastrophic dysplasia: a new classification. *Spine* 2001; 26: 1689-1697.
- 25- Remes V, Tervahartiala P, Poussa M, Peltonen J. Thoracic and lumbar spine in diastrophic dysplasia: a clinical and magnetic resonance imaging analysis. *Spine* 2001; 26: 187-195.
- 26- Rossi A, Superti-Furga A. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene (SLC26A2): 22 novel mutations, mutation review, associated skeletal phenotypes, and diagnostic relevance. *Human mutation* 2001; 17: 159-171.
- 27- Ryöppy MP, J Merikanto, E Marttinen, I Kaitila. Foot deformities in diastrophic dysplasia. An analysis of 102 patients. *Bone Joint J* 1992; 74(3): 441-444.
- 28- Stover CN, Hayes JT, Holt JF. Diastrophic dwarfism. *Am J Roentgenol Rad Therapy Nuclear Med* 1963; 89: 914-922.
- 29- Tolo VT KS. Spinal deformity in diastrophic dysplasia. *Spinal deformity in diastrophic dysplasia OrthopTrans.* 1983; 7: 31-32.
- 30- Tunkel D, Alade Y, Kerbavaz R, Smith B, Rose-Hardison D, Hoover-Fong J. Hearing loss in skeletal dysplasia patients. *Am J Med Gen A.* 2012; 158-A: 1551-1555.
- 31- Vaara P, Peltonen J, Poussa M, Merikanto J, Nurminen M, Kaitila I, Ryöppy S. Development of the hip in diastrophic dysplasia. *J Bone Joint Surg* 1998; 80-A: 315-320.
- 32- Vazquez AM, Lee FA. Diastrophic dwarfism. *J Ped* 1968; 72: 234-242.
- 33- Walker BA, Scott CI, Hall JG, Murdoch JL, McKusick VA. Diastrophic dwarfism. *Medicine* 1972; 51: 41-59.
- 34- Weiner DS, Jonah D, Kopits S. The 3-dimensional configuration of the typical foot and ankle in diastrophic dysplasia. *J Pediatr Orthop* 2008; 28: 60-67.

3.6. Kniest Displazi

Murat Hamit AYTAR, Çağlar YILGÖR

GİRİŞ:

İskelet displazilerinin bir grubunu Tip II kollajen hastalıkları oluşturur. Bu hastalıklar genelde ortopedik, görsel ve işitsel problemlerle ilişkilidir. Bu grup içerisinde yer alan Kniest displazisi; nadir görülen bir genetik iskelet displazisidir. Fiziyel matriksi etkileyerek platispondili ve proksimal epifizlerin ossifikasyonunda gecikme ile ortaya çıkan rizomelik bir cücelik türüdür ^(4,12).

Doğumda morfolojik olarak anormal ekstremitte yapısı ile görme ve işitme kusurlarıyla karşımıza çıkabilir. Gövde ile ilgili bulgular genellikle doğumda var olmayıp ilerleyen zamanlarda oluşur. Prenatal tanı mümkündür ⁽¹³⁾.

Kniest displazisi oldukça nadir görülmekle birlikte omurga gelişim kusurları arasında incelenmeyi hak eden bir hastalıktır. Literatürde bahsi geçen özellikleri itibarıyla Kniest kondrodistrofisi, Kniest sendromu, metatropik cücelik tip II, metatropik displazi tip II ve İsviçre peyniri kırkırdak displazisi gibi isimlerle de adlandırılmıştır.

Dr. Wilhelm Kniest, 1919 doğumlu bir pediatri hekimidir. Kemik displazileri üzerine özellikle çalışmış bir doktor olarak Almanya'da Jena Üniversitesi Çocuk Hastanesi klinik şefliğini yapmıştır. Şefliği esnasında, 1952 yılında yayınladığı bir yazıda 3.5 yaşında bir kız çocuğunda klasik kondrodistrofilerden farklı özellikler barındıran bir distrofi tanımlamıştır. Daha sonra diğer yazarların da ilgisini çeken bu displazi türü, tip II kollajen hastalıkları altında, onun adıyla anılarak Kniest displazisi olarak adlandırılmıştır⁽¹¹⁾.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Kniest displazisi, tip II kollajen $\alpha 1$ zincirinde (COL2A1) heterozigot mutasyonla karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Kalıtım şekli nedeniyle kızlarda ve erkeklerde eşit oranda görülür. Birçok vakada sporadik mutasyonlar da görülmüştür^(3,13). Ebeveynler sıklıkla akraba evliliği yapmıştır. Hastalığın klinik bulgularının gelişmesine endokondral ossifikasyon defekti neden olur. İnsidansının bir milyonda bir civarında veya altında olduğu tahmin edilmektedir.

Kıkırdak yapısı, kemik iskeletin erken gelişim döneminin yapıtaşısıdır. Zamanla kıkırdağın büyük kısmının yerini kemik alır. Fakat, kemik uçlarında, burunda ve dış kulakta kıkırdak varlığını sürdürür. Tip II kollajen vücudun destek çatısını oluşturan kemikler ve bağ dokularının normal gelişimi için hayati öneme sahiptir.

Tip II kollajen yoğun olarak kıkırdakta ve göz küresi vitröz sıvı içeriğinde bulunur. COL2A1 geni, tip II kollajenin yapısına katılan proteinin oluşturulmasındaki bilgiyi kodlar.

COL2A1 geni onikinci kromozomda 12q13.11 bölgesinde bulunur. COL2A1 gen mutasyonu sonucu oluşan anormal kollajen, kemik, kıkırdak ve bağ dokuların anormal gelişimine yol açarak bu displazi türünün gelişimsel sonuçlarını ortaya çıkarır. Yapılan çalışmalarda ekzonlardaki küçük delesyonlarla sonuçlanan COL2A1 mutasyonları gösterilmiştir. Özellikle ekzon 12 ve 24'e ait delesyonlarla oluşan mutasyonlar Kniest displazisine dek uzanan tip II kollajen defektiyle sonuçlanır^(6,14). Bu ekzonlarda delesyon olması ile bağlantı alanlarında

yer alan α zincirler kısalır. Bu nedenle kollajen fibrillerini oluşturacak bağlantıların sağlanmasında sorun oluşur. Bu durum hastalığın karakteristik fenotipik özelliklerini ortaya çıkarır ⁽¹¹⁾.

COL2A1 geninde herhangi bir mutasyon sonucu oluşan moleküler değişiklikler nedeniyle Tip II kollajen hastalıkları oluşabilir. Tip II kollajen hastalıklarının genel fenotipik manifestasyonları yüksek miyopi, sensörinöral işitme kaybı, yarık damak ve kısa gövdeli cüceliktir.

Kniest displazisinin radyolojik ve histolojik iki karakteristik özelliği mevcuttur. Bunlar dambıl şekilli femurlar ve kıkırdakta makrikste koronal yarıklanmalar ile oluşan İsviçre peyniri görünümüdür. Bu görünüm histolojik olarak ossifiye olmamış hyalin kıkırdakta, kondrositlerin dejeneratif matris gölleri içinde ya da komşuluğunda yer aldığı karakteristik geniş ekstraselüler vakuoller paternidir ⁽⁴⁾.

KLİNİK:

Kniest displazisinde görülen kollajen defekti, genel tip II kollajen hastalıklarında görülen ortak bulgu ve sorunların yanı sıra kendine özgü bulgulara da neden olur. Orta-ağır şiddette bir Tip II kollajenopatidir ⁽¹⁴⁾.

Orantısız cücelik tipik olup orta dereceli cücelikler içinde yer alır. Hastaların ortalama boyları 100 – 130 cm arasındadır. Kısa bir gövde, kısa ekstremiteler, çıkıntılı ve kontrakte eklemler, solunum problemleri ve kraniyofasiyal anomalilere küçük pelvis yapısı ve kifoskolyoz gibi omurga anomalileri eşlik edebilir ⁽⁵⁾. Doğumdan kısa süre sonra respiratuar distress sendromu görülebilir ⁽¹⁴⁾.

Ossifikasyonun ardından epifizlerin genişlemeye devam etmesi uzun kemiklerde dambıl biçimli görüntülere sebep olur (Şekil-1). Ayakta ekin deformitesi ve genu valgum ile karşılaşılabılır. Eklem kontraktürleri sıklıkla görülür. Dejeneratif artritis tablosu özellikle dizlerde kalçalarda henüz ergenlik döneminde ortaya çıkabilir.

Kraniyofasiyal anomaliler arasında trakeomalazi, orta yüz hipoplazisi, gözlerin belirgin ve çıkıntılı olması, burun kökü basıklığı, yarık damak, orta kulak iltihabı ve iletim tipi, sensörinöral tip ya da karma tip işitme kaybı yer alır ^(4,6). Sağlıklı görülebilir.



Şekil-1. Kniest displazisinde yenidoğan döneminde alt ekstremiteler grafisi. Ossifikasyonun ardından epifizlerin genişlemeye devam etmesi ile uzun kemiklerde oluşan dambıl görüntüsü.

Kniest displazisinin iyi tanımlanmış, nadir olmayan oftalmolojik bulguları arasında ciddi erken miyopi, retinal ayrışma, vitröz anomaliler ve retina perivasküler ağında dejenerasyon yer alır ^(10,12). Katarakt ve glokom gelişebilir. Retinal ayrışma sonucu körlüğe gidiş görülebilir.

Bu hastalığa sahip bireyler normal zeka seviyesinde olup iş ve aile hayatını normal şekilde sürdürebilirler. Genel olarak yaşam süresinde kısıtlanma görülmez. Ancak, hastaların bir bölümü doğumdan kısa süre sonra solunum güçlüğü nedeniyle kaybedilebilir ⁽¹⁴⁾.

Konvansiyonel radyografik görüntülemelerde ossifiye epifiz alanları ve epifiz boyunca rastgele dağılan yüksek dansiteli punktat alanlar göze çarpar. Bu, röntgenlerde bulut efekti denilen özelliği oluşturur. Vücudun uzun kemiklerinde kaba metafizler ve geniş deforme epifizler ile kısa tübüler bir yapı görülür.

T1 ağırlıklı MR incelemelerde proksimal femoral kırıldak epifizlerin genişlemesi dikkati çeker ⁽⁹⁾. Epifizlerde hem ossifiye olmuş, hem de olmamış alanlar vardır ve kesitlerde görece normal bir arka planda parlak

T2 sinyal adacıkları olarak görünür. Bu bulgu hem histolojik hem de radyografik görünümünün ilginç bir analogudur ⁽⁴⁾. Ayrıca MR incelemede diğer uzun kemiklerin epifizlerinde de ossifiye genişlemiş görünüm seçilebilir.

OMURGA TUTULUMU:

Hastaların gövde boyu doğumda normal olup ekstremiteleri kısadır. Fakat zaman içerisinde gelişen skolyoz ve kifoz gibi omurga deformiteleri nedeniyle gövde de kısa kalır.

Bu hastalarda orantsız cücelik varlığı deforme omurgaya ait sorunlardan biridir. Genellikle omurgada rijit kifoskolyoz varlığı ile karşılaşılır. Tek başına hiperkifoz varlığı da görülebilen omurga sorunları arasındadır.

Radyografik karakteristik özellikleri arasında vertebra gövdelerinde anterior kamalaşmayla beraber platispondili (yassılaşıma) (Şekil-2) ve kısa geniş ilyak kemik yapısı yer alır ^(4,6).



Şekil-2. Kniest displazisinde yan lumbosakral grafi. Vertebra gövdelerinde anterior kamalaşmayla beraber platispondili (yassılaşıma).

Ayrıntılı spinal değerlendirmelerde bu hastalarda odontoid hipoplazisi gelişebildiği, diğer servikal omurlarda da hipoplazi olabildiği tespit edilmiştir⁽²⁾. Servikal omurga tutulumu birkaç vakada bildirilmiş olsa da bu hastaların çoğunluğunda atlantoaksiyal instabilite görülebilmektedir. Nörolojik defisit tabloya eklenebilir⁽⁷⁾.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

Kniest displazili vakalar için altta yatan genetik durumu düzeltecek bir tedavi bulunmamaktadır. Uygulanacak tedavi mevcut eklem ve omurga sorunları düzeltici ya da destekleyici tedaviler şeklindedir.

Bulguların neredeyse tamamı zaman içerisinde kötüleşme gösterebilir. Bu nedenle düzenli aralıklarla genel kontrollerin ve ortopedi, göz ve KBB muayenelerinin yapılması önerilir. Mevcut bulgulardaki değişikliklerin erken yakalanması zamanında müdahale edilmesi şansını artırabilir.

Eklemlerde gelişen erken kontraktürler nedeniyle erken fizik tedavi ve rehabilitasyon programları, omurgaya yönelik egzersizler, koruma ve korse ile destek tedavileri düşünülmelidir.

Platispondili, Kniest displazisinde ve diğer tip II kollajenopatilerde sık görülen bir omurga bulgusu olup tedavi gerektirmez.

Skolyoz tedavisi için genellikle idiyopatik skolyoz olgularındakine benzer bir yaklaşım izlenir. Erken dönemde takip edilir. 20-45 derece arası açılarda korse önerilir. Diğer eklemlerde olduğu gibi omurga faset eklemleri arasında da erken artrit geliştiği için eğriliklerin henüz küçük dereceli oldukları erken dönemlerde bile rijit olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle cerrahi gerektiren eğriliklerde anterior serbestleştirme ve takiben posterior enstrümante füzyon cerrahileri gerekli olabilir.

Artmış kifoza da skolyoza benzer bir tedavi algoritması ile takip edilir. Kifoza genellikle daha ağır ve ilerleyicidir. Progresif seyir ve ilerleyen şikayetler varlığında anterior, posterior veya kombine füzyon cerrahileri uygulanır. Hiperkifozisin düzeltici cerrahileri sırasında spinal kordda gerilme ve vasküler etkilenmelerin nörolojik defisit yaratabileceği akılda tutulmalıdır.

Servikal instabilite varlığında oksipitoservikal stabilizasyon ve füzyon cerrahileri gerekebilmektedir ^(1,8). Bu amaçla atlantoaksiyal füzyon ya da oksipitoservikal füzyon teknikleri uygulanabilir ^(2,7).

Herhangi bir nedenle cerrahi tedavi uygulanması planlandığında hastalar öncelikle yarık damak ve trakeomalazi açısından değerlendirilmelidir. Bu bulguların gözden kaçırılması solunum komplikasyonlarına yol açabilir.

KAYNAKLAR:

- 1- Ain MC, Chaichana KL, Schkrohowsky JG. Retrospective study of cervical arthrodesis in patients with various types of skeletal dysplasia. *Spine* 2006; 31: E169 – 74 .
- 2- Ain MC, Shirley ED. Spinal manifestations of the Skeletal Dysplasias. In: Akbarnia BA, Yazici M, Thompson GH (Eds.) *The Growing Spine: Management of spinal disorders in young children*. Springer-Verlag, Berlin 2010; pp: 177-186.
- 3- Al-Hashmi N, Imtiaz F, Ramzan K, Faden M, Shuaib T, Al-Otaibi L, Al-Hemidan A, Al-Owain M. Novel splice (IVS18+1G>C) mutation in COL2A1 causing Kniest dysplasia. *Clin Dysmorphol* 2013; 22 (1): 39-41.
- 4- Dwek JR. Kniest dysplasia: MR correlation of histologic and radiographic peculiarities. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 191-193.
- 5- Gilbert-Barnes E, Langer LO Jr., Opitz JM, Laxova R, Sotelo-Arila C. Kniest dysplasia: radiologic, histopathological, and scanning electron microscopic findings. *Am J Med Genet* 1996; 63: 34-45.
- 6- Hicks J, De Jong A, Barrish J, Zhu SH, Popek E. Tracheomalacia in a neonate with kniest dysplasia: histopathologic and ultrastructural features. *Ultrastruct Pathol* 2001; 25 (1): 79-83.
- 7- McKay SD, Al-Omari A, Tomlinson LA, Dormans JP. Review of cervical spine anomalies in genetic syndromes. *Spine* 2012; 37 (5): E269-277.
- 8- Merrill KD, Schmidt TL. Occipitoatlantal instability in a child with Kniest syndrome. *J Pediatr Orthop* 1989; 9: 338 –340.
- 9- Oestreich AE, Prenger EC. MR demonstrates cartilaginous megaepiphyses of the hips in Kniest dysplasia of the young child. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 302-303.
- 10- Sergouniotis PI, Fincham GS, McNinch AM, Spickett C, Poulson AV, Richards AJ, Snead MP. Ophthalmic and molecular genetic findings in Kniest dysplasia. *Eye (Lond)* 2015; 29(4): 475-482.

- 11- Spranger J, Winterpacht A, Zabel B. Kniest Dysplasia: Dr. W. Kniest, His Patient, the Molecular Defect. *Am J Med Genet* 1997; 69: 79-84.
- 12- Terhal PA, Nievelstein RJ, Verver EJ, Topsakal V, van Dommelen P, Hoornaert K, Le Merrer M, Zankl A, Simon ME, Smithson SF, Marcelis C, Kerr B, Clayton-Smith J, Kinning E, Mansour S, Elmslie F, Goodwin L, van der Hout AH, Veenstra-Knol HE, Herkert JC, Lund AM, Hennekam RC, Mégarbané A, Lees MM, Wilson LC, Male A, Hurst J, Alanay Y, Annerén G, Betz RC, Bongers EM, Cormier-Daire V, Dieux A, David A, Elting MW, van den Ende J, Green A, van Hagen JM, Hertel NT, Holder-Espinasse M, den Hollander N, Homfray T, Hove HD, Price S, Raas-Rothschild A, Rohrbach M, Schroeter B, Suri M, Thompson EM, Tobias ES, Toutain A, Vreeburg M, Wakeling E, Knoers NV, Coucke P, Mortier GR. A study of the clinical and radiological features in a cohort of 93 patients with a COL2A1 mutation causing spondyloepiphyseal dysplasia congenita or a related phenotype. *Am J Med Genet A* 2015; 167A(3): 461-475.
- 13- Wada R, Sawai H, Nishimura G, Isono K, Minagawa K, Takenobu T, Harada K, Tanaka H, Ishikura R, Komori S. Prenatal diagnosis of Kniest dysplasia with three-dimensional helical computed tomography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24 (9): 1181-1184.
- 14- Wilkin DJ, Artz AS, South S, Lachman RS, Rimoin DL, Wilcox WR, McKusick VA, Stratakis CA, Francomano CA, Cohn DH. Small deletions in the type II collagen triple helix produce kniest dysplasia. *Am J Med Genet* 1999; 85 (2): 105-112.

3.7. Kleidokranial Disostosis (Scheuthauer-Marie-Sainton Sendromu)

Mehmet Bülent BALIOĞLU

GİRİŞ

Kleidokranial disostosis ilk olarak 1898 de Marie ve Sainton tarafından tarif edilmiş intramembranöz kemikleşme ile şekillenen primer olarak klavikula, kranium ve pelvis’de kemiğin anormalliğine yol açan bir otozomal dominant iskelet displazisi bozukluğudur^(4,13). Bu iskelet displazi tipinin sinonimleri; Kelidokranial displazi, Scheuthauer-Marie-Sainton sendromu, mutasyonel disostosis, osteodental displazi, generalize disostosis, pelvicocleidokranial displazi ve kleidokranial-pubik disostozisdir⁽¹⁸⁾.

Kleidokranial disostosis karakteristik bulguları klavikulanın hipoplazisi veya yokluğu, brakiosefalik kafatası, yüzün ortasında hipoplazi, fontanelerin geç kapanması ve hafif-orta dereceli boy kısalığıdır. En önemli anormallikler intramembranöz ossifikasyon ile şekillenen kemiklerde görülmesine rağmen, encondral büyümede etkilenir ve daha az bozularak hafif dwarfizm ile sonuçlanır⁽¹³⁾. Kalıcı dişlerin çıkmasında gecikme ve çok sayıda artı dişlerin olması önemli bir morbidite nedenidir⁽²¹⁾. Bu nedenle çok sayıda oral ameliyatlar ve uzun

sürekli diş tedavileri gerektirir⁽⁴⁾. Omurga deformiteleri olarak skolyoz veya kifoskolyoz, spondilolizis, spondilolisthezis, spina bifida okkulta eşlik edebilir^(1,21). Kleidokranial disostosis tahmini prevalansı 1/1.000.000 olarak bildirilmiştir (Tablo-1). Ancak tanı eksikliği nedeniyle daha fazla olduğu tahmin edilir, cinsiyet ve etnisite açısından fark gösterilememiştir⁽⁴⁾.

Tablo-1. Kleidokranial Disostosis li hastalar için ayırt edici özellikler

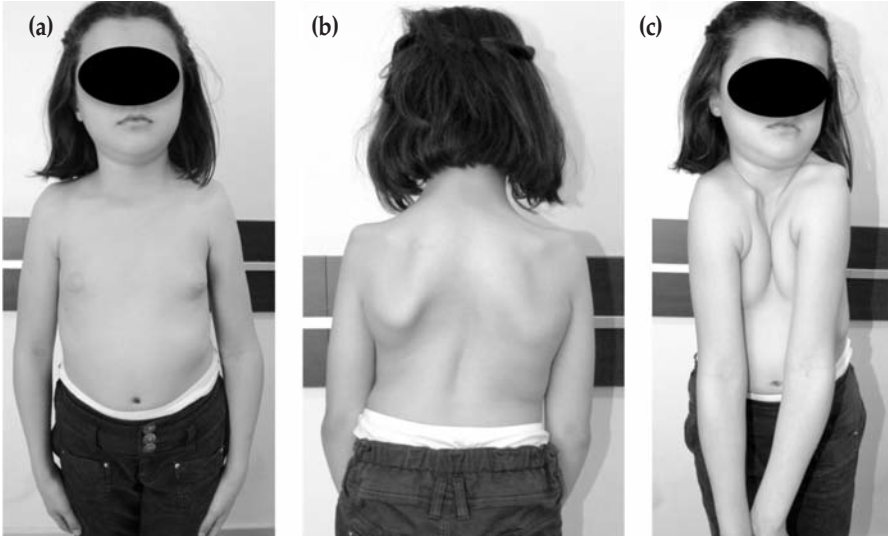
Kleidokranial Disostosis in ayırt edici özellikleri	
Kalıtım	Otozomal Dominant
Sorumlu Gen ve Kromozom	CBFA1 geni / 6p21 kromozomu
Boy	Boy kısalığı (K>E)
Yaygınlık	< 1 milyon
Yüz görünümü	Öne çıkık frontal ve parietal bölge, düşük burun korpusu Dişlerin çıkmasında bozukluk Mandibular simfizinin füzyonunun yetersizliği Küçük yüz Gözler hafifçe geniş-aralıkta Damak yüksek ve dar
Kafatası	Wormian kemikleri Çocukta fontaneler açık Kranial sinir palzisi yok Geniş baş
Klavikula	Parsiyel veya total yok
Skapula	Brakial pleksus irritasyonu nadir Küçük, kanatları belirgin olabilir Kanatlanma ağrılı veya semptomatik olabilir
Göğüs kafesi, sternum ve omuzlar	Dar göğüs kafesi ve Pektus excavatum Düşük omuzlar Sternum anomalileri
Eller ve ayaklar	Karpal ve tarsal kemiklerin ossifikasyonu gecikme Terminal falankslar kısa, sivri, hipoplastik veya yok Metatars 2-5 ve metakarpların hem proksimal hem distal uçlarında epifiz olması İkinci metakarp genellikle uzun
Pelvis ve kalçalar	Geniş simfiz pubis Geniş triradiat kartilaj ve sakroiliak eklemler Küçük iliak kanatlar Koksa vara, femur boynu kısalığı Nadiren kalça çıkığı
Omurga ve intraspinal yapılar	Spina bifida okkulta (torakal ve lomber) Skolyoz Lomber Spondilolizis (% 24) ve spondilolisthezis Hemivertebrae, posterior kamalaşma Siringomyeli
Diğer durumlar	Atlantoaksiyel subluksasyona bağlı miyelopati (nadir) Wilms tümörüne yatkınlık

GENETİK VE PATOGENEZ:

Kleidokranial disostosis otozomal dominant özellikte, olguların yaklaşık 1/3 de spontan mutasyon, 2/3 ise aile içi değişkenlik gösteren bir kalıtsal hastalıktır (10,24). Displaziden sorumlu geni kromozom 6 nın kısa kolunda (6p21 kromozomu) yerleşmiş klonlanmış gen core-binding factor a-1 (CBFA1) olarak adlandırılır (5,19,22). CBFA1 osteoblastik-spesifik transkripsiyon faktörü ve bir osteoblast farklılaşma regülatörü olarak osteoblast farklılaşmasını aktive eder (7,19). CBFA1 geni osteoblastlar içinde öncü hücrelerin farklılaşmasını kontrol eder. Hücreler aslında kemik matriksi salgılar ve böylece kemik formu oluşur. Ek olarak, CBFA1 endokondral kemik formasyonu süresince kondrositlerin farklılaşmasının regülasyonunda rol oynar. Bu yeni "ana gen" kleidokranial disostosis patobiyolojisi yanısıra kemik şekillenmesinin temel mekanizmalarında açıklyabilir (21).

KLİNİK:

Hastalık tipik olarak yaşamın ilk 2 yılı içinde tanımlanır. Tahmini görülme sıklığı 1/1.000.000 olmakla birlikte 2004 yılına kadar 1000 den fazla olgu, her 100.000 canlı doğumda 0.5 olarak bildirilmiştir. Lachman ise kendi kişisel deneyimi olarak 24 olgu tanımlamıştır (18). Etkilenen çocuklarda küçük yüz ile büyük baş olur (kafatası normalden daha geniş fakat yüz küçüktür). Gözler hafifçe geniş-aralıktadır. Damak yüksek ve dardır. Süt dişleri normal çıkar ancak kalıcı dişlerde gecikme, kusurlu gelişme ve artı dişler (% 65) görülür (13,18). Omuzlar düşük ve göğüs kafesi dar görülür, yeni doğanda bu durum solunum sıkıntısına yol açar (18,27). Sternum anormallikleri intramembranoz ossifikasyon (kemikleşme) anormalliğinden kaynaklanır ve pektus ekskavatum yaygındır (13). Bir veya her iki klavikula gelişme geriliği veya her ikisinin de yokluğu olabilir (2). En yaygın defekt klavikula nun lateral ucunun yokluğu, ikinci sıklıkta ise klavikula orta 1/3 nün gelişiminin yetmezliği ile olur. Defekt palpe edilebilir. Bilateral olduğu zaman çocukta hipermobilité sonucu olarak göğüsün önünde omuzlar birbirine değebilir (Şekil-1). Skapula küçük olarak görülür ve kanatlar belirgin olabilir (13). Kleidokranial disostosis'li hastalar kısa boyludur. Erkeklerde ortalama yetişkin boyu 5 ci ve 50 ci persentiller arasında olurken kadınlarda dwarfism daha belirgindir, yetişkin boyu 5 ci persentilden daha az olur (15). İlerleyici skolyoz, siringomyeli görülebilir (1,18,21). Hastalarda Wilms tümörüne yatkınlık bildirilmiştir (20).



Şekil-1. (a) Kleidokranial disostosis olan bir kız çocuğunun (6,5 yaşında) anteriordan ve (b) posteriordan klavikular kanatlanmasının görünümü, (c) eşlik eden bilateral klavikula hipoplazisine bağlı hipermobilite nedeni ile göğüsün önünde tipik olarak omuzların birbirine yaklaşması.

ORTOPEDİK SORUNLAR:

Klavikuladan orjin alan veya insersiyonlarına yapışan kasların, özellikle deltoidin ön bölümü ve sternokleidomastoid kasının klavikular başının yokluğu veya hipoplazisi olabilir. Klavikulanın hipoplazisi veya yokluğu radyografide açık olarak gözlenir (Şekil-2). Klavikulanın yokluğu prenatal ultrasonografide bile görülebilir^(11,12). Brakial pleksus irritasyonu nadir olarak olur ve ağrı ve hissizlik ile ortaya çıkabilir. Klavikular fragmanın eksizyonu brakial pleksusu dekompresyone edebilir. Skapular kanatlanma ağrılı veya semptomatik olabilir. Bu olguların tedavisinde skapulotorasik artrodez tanımlanmıştır⁽¹⁷⁾.

Kafatası radyografilerinde multiple wormian kemikleri ve kraniumun kötü mineralizasyonu gözlenir. Stürlerin kapanması belirgin olarak gecikir ve anterior fontanel genişler. Bazı hastalarda anterior fontanel asla kapanmaz. Nazal, lakrimal ve malar kemikler hipoplastik veya gelişmemiş olabilir ve zigoma oldukça kötü gelişmiştir. Maksilla küçük ve mandibulanın simfizisi füzyon için birleşmemiş olabilir (Şekil-3)⁽¹³⁾.



Şekil-2. Aynı hastanın (11 yaş) bilateral klavikula hipoplazisinin görüldüğü radyografide sağ klavikula orta 1/3 gelişim yetmezliği, sol klavikula lateral ucu yokluğu. Göğüs kafesinde daralma.



Şekil-3. Kranium radyografilerinde (11 yaş) stürlerin kapanmasındaki gecikme ve anterior fontanel genişlemesi, wormian kemikleri, sklerotik kafa tabanı, çok sayıda artı diş ve malocclusion.

Pelvis bilateral tutulum gösterir. Simfizis pubis geniş aralıklı kalır (Şekil-4) ⁽⁸⁾. Ramuslar'da füzyon inkomplet ve daha ince görülebilir. Sakroiliak eklem daha geniş olabilir. İliak kanatlar küçük görülür. Kleidokranial disostosis'e koksa vara eşlik edebilir ve femur boynu oldukça kısadır (Şekil-4). Koksa vara proksimal femurun valgus osteotomisi ile tedavi edilir. Cerrahi için endikasyonlar gelişimsel koksa vara olanlar ile aynıdır (90° den daha az baş-boyun açısı, 60° veya daha fazla Hilgenreiner-epifizyel açı, veya deformite progresyonu gibi). Genç hastalarda osteotomiden sonra asetabulumda yeniden şekillenme görülebilir. Yaş olarak daha büyük çocuklarda kalçanın örtümünü arttırmak için pelvik osteotomisi önerilir ⁽²³⁾. Nadiren kalça çıkığı olabilir ⁽¹³⁾.

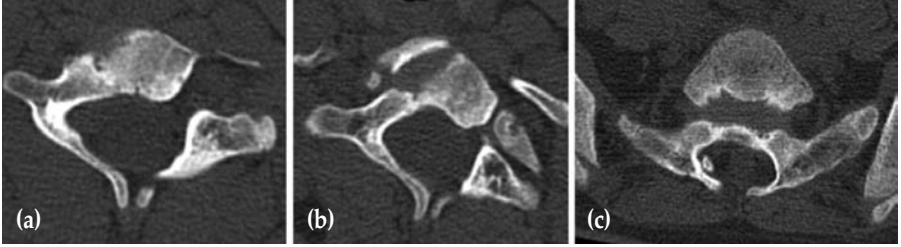
Karpal ve tarsal kemiklerde kemikleşme gecikmiştir. Terminal falankslar kısa, sivri, hipoplastik olabilir veya bulunmayabilir. El ve ayakların 2-5 ci metatars ve metakarplarının hem proksimal hemde distal uçlarında epifiz vardır. İkinci metakarplar nadiren uzundur ⁽¹³⁾.



Şekil-4. Pelvis radyografisinde (6,5 yaş) genişlemiş simfizis pubis, triradiat kartilaj ve sakroiliak eklemler ile birlikte bilateral koksa vara.

OMURGA TUTULUMU:

Torakal ve lomber omurgada posterior vertebral elemanların yetersiz gelişimine bağlı olarak spina bifida occulta olabilir (Şekil-5) ⁽²¹⁾. Omurganın ilerleyici skolyoz ve kifoz deformiteleri görülebilir (Şekil-6) ⁽²¹⁾. Lomber spondilolizis (hastaların % 24 ünde) eşlik edebilir (Şekil-7) ^(15,21). Bu hastalarda skolyoz tedavisi idiopatik skolyoz tedavisine benzer şekilde uygulandığı bildirilmiştir (Şekil-8) ⁽¹³⁾. Siringomyeli ile ilişki tanımlanmıştır ⁽⁶⁾.



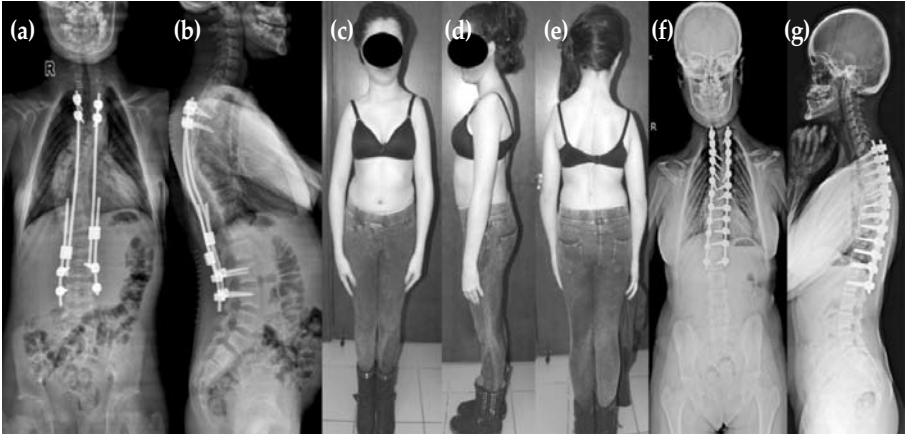
Şekil-5. (a) Hastanın BT ile servikal, (b) torakal ve (c) sakral omurgasında spina bifida occulta (12 yaş).



Şekil-6. (a) Omurgada gözlenen ilerleyici skolyoz ve (b) kifoz deformitesi (12 yaş).



Şekil 7. Birlikte lomber Spondilolizis (6,5 yaş).



Şekil-8. Kleidokranial disostosis ile birlikte gelişme geriliği bulunan hastaya ilerleyici skolyoz ve kifoz deformitesi için (a-b) Growing rod ve 2 uzatma sonrası posteriordan deformite apikaline ponte osteotomisi ile enstrümantasyon ve füzyon gerçekleştirildi. Hastanın ilk omurga cerrahisinden 3 yıl 9 ay sonraki (c-e) klinik ve (f-g) radyolojik son görünümü.

AYIRICI TANI:

Kleidokranial disostosis klavikulanın hipoplazisi nedeniyle Pyknodysostosis ile karışabilir, ancak Pyknodysostosis de osteosklerosis görülürken kleidokranial disostosisde osteosklerosis görülmez^(9,14).

Konjenital klavikula psödoartrozu ile ayırıcı tanısı özellikle yaşamın ilk yıllarında gerekebilir. Konjenital klavikula psödoartrozu neredeyse her zaman sağdadır, bilateral tutulum sadece % 10 hastada görülür. Dekstroardi bulunabilir. Doğumla birlikte genelde klavikulanın orta 1/3 kısmında olur⁽²³⁾.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

Kleidokranial disostosis endomembranöz kemiğin anormal formasyonu ile karakterize otozomal dominant özellikte bir iskelet displazisidir. Klavikulanın orta 1/3'ü, kranium ve pelvis en sık etkilenen bölgelerdir. Dış anormallikleri hastalarda yaygın bir bulgudur⁽¹⁰⁾. Metafiz bozuklukları nedeniyle koksaya sık görülür, genellikle orta dereceli bir deformitedir, büyüme ile kendiliğinden düzelebilir. Fonksiyonel olarak iyi tolere edilerek ameliyata gerek kalmayabilir. Genellikle belirgin bir genu varum deformitesi eşlik eder ve femoral ve/veya tibial osteotomi gerekebilir⁽²⁹⁾.

Emrionik vertebral arkın konturlarının yetersiz ossifikasyonu spina bifida, skolyoz, kifoz veya kifoskolyoz, hemivertebra, posterior kama vertebra ve servikal kot gibi çeşitli omurga deformiteleri, posterior torakal vertebral ark eksikliği ile birlikte siringomyeli bulunabileceği bildirilmiştir^(3,6,21). Siringomyeli ve eşlik eden diğer anomaliler açısından MRG ile spinal kordun taranması önerilmektedir⁽⁶⁾. Hastalarda spondilolizis, spondilolisthezis, spina bifida occulta eşlik edebilir^(1,21). Skolyoz omuz kemeri kaslarının dengesizliği ve vertebra displazisinin bir sonucu olarak gelişebileceği ifade edilmiştir^(1,4,26). Codsı ve arkadaşları⁽³⁾ tek taraflı klavikula yokluğunun skolyozun hızlı ilerlemesi ile pozitif bir ilişkisi olduğunu göstermiş, immatür çocuklarda tek taraflı klavikula yokluğunun eğriliğin hızlı ilerlemesine yol açabileceği öne sürülmüştür⁽³⁻⁴⁾. Ayrıca hastalarda yüksek oranda solunum komplikasyonları ile karşılaşılabilir⁽⁴⁾.

Skolyoz eğriliğinin cerrahi tedavisi idiopatik skolyoz tedavisi gibi önerilmektedir. Codsı ve arkadaşları skolyoz eğriliği hızlı ilerleyen, torasik omurga posterior elemanlarında hipoplazi ve C4-6 da posterior füzyon anomalileri olan bir kız çocuğunu posterior spinal enstrumantasyon ile opere etmiş, 5 yıllık takip sonucunda herhangi bir komplikasyon bildirmemiştir⁽³⁾. Cooper ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli bir çalışmada genetik ve dental incelemeler sonucu saptanan kleidokranial disostosis li 90 birey ve onların akrabası 56 kişinin değerlendirilmesi sonucunda genu valgum, pes planus, sinus infeksiyonları, üst solunum yolu sorunları, tekrarlayan otitis media ve işitme kayıplarında anlamlı artış tespit etmiş, skolyoz sıklığını kleidokranial disostosis gurubunda 16 hastada (% 17), kontrol gurubunda ise 1 kişide (% 1.8) bildirmiştir. Bu 16 hastadan sadece 3 ünde breys kullanılmış, hiçbirine cerrahi gerekmemiş, skolyoz insidensinin kontrol ve genel popülasyondan çok daha fazla olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾. Trigui ve arkadaşları 2 olguda kleidokranial disostosis in farklı klinik yönlerini ve maruz kaldığı ortopedik sorunları ele aldığı çalışmasında; diş anomalileri, koksa vara ve skolyozun düzenli takibi gerektiğini, bulguların kötüleşmesi durumunda ise tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir⁽²⁸⁾. Al Kaissi ve arkadaşları ise kleidokranial disostosis bulunan 7 hastanın 5 inde progresif skolyoz ve kifoz geliştiğini gözlemlemiş, özellikle omurga deformitelerini ilerleyici ve major ortopedik sorunlara yol açan problemler olarak tanımlayarak kartilajinöz omurga yapısının sürmesi halinde omurga deformitesinin ilerliyebileceğini bildirmiştir⁽¹⁾. Kleidokranial disostosis'li hastalarda kranioservikal bölgenin yaralanmaları nondeplase oksipital kondil avulsiyon kırıklarından morbit veya ölümcül sonuçlara yol açabilen komplet atlanto-oksipital veya atlanto-aksiyel dislokasyona kadar geniş bir yelpazede komplikasyonlara yol açabilir. Bu yüzden skolyoz deformitesi eşlik eden hastaların çok dikkatli değerlendirmesi gerektiği bildirilmiştir⁽¹⁾. Soultanis ve arkadaşları retrospektif çalışmasında nadir bozukluklar ile ilişkili deformitesi olan 13 hastadan kleidokranial disostosis tanılı rijit torasik (85°) eğriliği yanısıra alt servikal ve süperior torakal omurgada spina bifida bulunan 18 yaşında erkek hastaya posterior enstrümantasyon ve füzyon uygulamış, potstop 7 yıl takibi

sonucu stabil kaldığını bildirmiştir ⁽²⁵⁾. Kobayashi ve arkadaşları atlantoaksiyel sublüksasyona bağlı spastik miyelopati gelişen kleidokranial disostosis olan 27 yaşında bir kadın hastanın klinik seyri ve tedavisinin sonucunu yayınlamıştır. Servikal miyelopati ve atlantoaksiyel sublüksasyon için 2 kez opere edilen hastada atlasın laminektomisi ile Luque rod sistemleri kullanarak servikookspital füzyon ve transpharingeal yol ile C1-C2 füzyonu uygulamıştır. Postoperatif 7 ci ayda solid füzyon gelişen hastada, MRG de spinal kord kompresyonu ortadan kalkmış ancak atrofi devam etmiştir. İki yıl takip sonrası nörolojik olarak ilerleme olmayan hastada spastisitenin devam ettiğini gözlemlemiştir. Atlantoaksiyel sublüksasyona bağlı miyelopati hastalarda oldukça nadir karşılaşılmakla birlikte bu hastalığın takip ve tedavisinde göz önünde bulundurulması önerilmiştir ⁽¹⁶⁾.

KAYNAKLAR:

- 1- Al Kaissi A, Chehida FB, Kenis V, Ganger R, Radler C, Hofstaetter JG, Klaushofer K, Grill F. Broad Spectrum of Skeletal Malformation Complex in Patients with Cleidocranial Dysplasia Syndrome: Radiographic and Tomographic Study. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2013; 6: 45–55.
- 2- Chung SMK, Nissenbaum MM. Congenital and developmental defects of the shoulder. *Orthop Clin North Am* 1975; 6: 381-392.
- 3- Codsi MJ, Kay RM, Masso P, Skaggs DL. Unilateral absence of the clavicle with rapidly progressive scoliosis in an 8-year old. *Am J Orthop* 2000; 29 (5): 383-386.
- 4- Cooper SC, Flaitz CM, Johnston DA, Lee B, Hecht JT. A natural history of cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet* 2001;104 (1): 1-6.
- 5- Dietz FR, Mathews KD. Update on the genetic bases of disorders with orthopaedic manifestations, *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78:1583-1598.
- 6- Dore DD, MacEwen GD, Boulos MI. Cleidocranial dysostosis and syringomyelia: review of the literature and case report. *Clin Orthop Relat Res* 1987; 214: 229-234.
- 7- Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall A, Karsenty G. Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997; 89: 747-754.
- 8- Gamble JG, Simmons SC, Freedman M. The symphysis pubis: anatomic and pathologic considerations. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 203: 261-272.
- 9- Greenspan A. Sclerosing bone dysplasias: a target-site approach. *Skeletal Radiol* 1991; 20: 561-583.

- 10- Golan I, Baumert U, Wagener H, Preising M, Lorenz B, Niederdellmann H, Müssig D. Evidence of intrafamilial variability of CCD-a familial study. *J Orofac Orthop* 2002; 63(3): 190-198.
- 11- Hamner LH 3rd, Fabbri EL, Browne PC. Prenatal diagnosis of cleidocranial dysostosis. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 856-857.
- 12- Hassan J, Sepulveda W, Teixeira J, Garrett C, Fisk NM. Prenatal sonographic diagnosis of cleidocranial dysostosis. *Prenat Diagn* 1997; 17: 770-772.
- 13- Herring JA. Skeletal Dysplasias. Herring JA. Chapter 40. In: Tachdjian's Pediatric Orthopaedics, Fifth Edition. Eds.: Herring JA. Philadelphia 2014, pp: e449-e451.
- 14- Herring JA. Skeletal Dysplasias. Herring JA. Chapter 40. In: Tachdjian's Pediatric Orthopaedics, Fifth Edition. Eds.: Herring JA. Philadelphia 2014, pp: e446-e449.
- 15- Jensen BL. Somatic development in cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet* 1990; 35: 69-74.
- 16- Kobayashi S1, Uchida K, Baba H, Takeno K, Yayama T, Nakajima H, Nomura E, Yoshizawa H. Atlantoaxial subluxation-induced myelopathy in cleidocranial dysplasia. Case report. *J Neurosurg Spine* 2007;7 (2): 243-247.
- 17- Krishnan SG, Hawkins RJ, Michelotti JD, Litchfield R, Willis RB, Kim YK. Scapulothoracic arthrodesis: indications, technique, and Results. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 435:126-133.
- 18- Lachman RS. Skeletal Dysplasias. Section II. In: Taybi and Lachman, Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders and Skeletal Dysplasias. Eds.: Lachman RS. Philadelphia, 2007, pp: 913-915.
- 19- Lee B, Thirunavukkarasu K, Zhou L, Pastore L, Baldini A, Hecht J, Geoffroy V, Ducey P, Karsenty G. Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia. *Nat Genet* 1997; 16: 307-310.
- 20- Merks JH, Caron HN, Hennekam RC. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet A* 2005; 134A(2): 132-143.
- 21- Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet* 1999; 36: 177-182.
- 22- Mundlos S, Otto F, Mundlos C, Mulliken JB, Aylsworth AS, Albright S, Lindhout D, Cole WG, Henn W, Knoll JHM, Owen MJ, Mertelsmann R, Zabel BU, Olsen BR. Mutations involving the transcription factor cbfa1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell* 1997; 89: 773-779.
- 23- Richie MF, Johnston CE 2nd: Management of developmental coxa vara in cleidocranial dysostosis. *Orthopedics* 1989; 12: 1001-1004.

- 24- Soule AB. Mutational dysostosis (cleidocranial dysostosis). *J Bone Joint Surg Am* 1946; 28: 81-102.
- 25- Soultanis KC, Payatakes AH, Chouliaras VT, Mandellos GC, Pyrovolou NE, Pliarchopoulou FM, Soucacos PN. Rare causes of scoliosis and spine deformity: experience and particular features. *Scoliosis* 2007; 23; 2: 15.
- 26- Tagliavero G, Fabris D, Agostini S. A case of progressive scoliosis in a patient with craniocleidopelvic dysostosis. *Ital J Orthop Traumatol* 1983; 9 (4): 507-513.
- 27- Tan KL, Tan LK. Cleidocranial dysostosis in infancy. *Pediatr Radiol* 1981; 11 (2):114-116.
- 28- Trigui M, Ayadi K, Elhassan MO, Zribi M, Chabchoub I, Keskes H. Cleidocranial dysplasia: report of 2 cases and literature review. *Arch Pediatr* 2011; 18 (6): 672-677.
- 29- Trigui M, Pannier S, Finidori G, Padovani JP, Glorion C. Coxa Vara in Chondrodysplasia Prognosis Study of 35 Hips in 19 Children. *J Pediatr Orthop* 2008; 28: 599-606.

IV. BÖLÜM

DEPO HASTALIKLARI

(MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR)

4.1. Hurler Sendromu

Sertaç MEYDANERİ, M.Nurullah ERMIŞ,
İ. Teoman BENLİ

GİRİŞ:

Mukopolisakkaridozlar (MPS), kısmen yıkılmış mukopolisakkaritlerin lizozomal birikimi sonucunda ortaya çıkarlar. Mukopolisakkaritler, sülfatlanmış hekzanoat veya heksozamin disakkarid birimlerinin düzenli olarak tekrarlanması ile oluşmuş bir şeker kalıntısı ve buna bağlı bir protein çekirdeği içeren büyük moleküllerdir. Sülfat ve karbonhidrat kalıntılarını adım adım yıkan özgül hidrolazlardan birisinin eksikliği moleküllerdeki yıkımın tamamlanamayıp, kısmen yıkılmış ürünlerin lizozomlarda depolanmasına yol açar ⁽⁹⁾.

TARİHÇE:

Bu hastalıklar nadir olarak görülen lizozomal enzim üretimindeki genetik bozuklukların neden olduğu, kalıtsal metabolik hastalıklardandır ⁽²³⁾. İlk kez 1919 yılında Gertrude Hurler tarafından tanımlanan MPS TİP 1, 1952 yılında Brante tarafından bir mukopolisakkaridoz olarak ele alınmıştır ⁽¹⁵⁾. Daha sonra Dorfman, Lorincz ve Meyer bu sendromda dokularda ve idrarda aşırı miktarda Kondroitin sülfat B ve Heparitin sülfat bulunduğunu bildirmişlerdir ⁽¹⁵⁾. Böylece ilk

kez Hurler tarafından bebeklerde gibbus, kornea bulanıklığı ve mental gerilik olarak tarif edilen bu sendromun kesin olarak olduğu anlaşılmıştır (Şekil-1).



Şekil-1. Hurler sendromu olan bir çocukta tipik yüz görünümü (Gorgolizm).

GENETİK PATOGENEZ:

MPS'ler etkilenen enzime göre yedi tip (I, II, III, IV, VI, VII ve IX) olarak sınıflandırılır. IDUA genindeki mutasyonlar Tip-1 mukopolisakkaridozlara neden olur. Bu gen 4. Kromozomda (4p16.3) bulunmaktadır. Mukopolisakkaridoz I lizozomal hidrolaz alfa-L-iduronidaz enziminin eksikliğinin veya yokluğunun neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır⁽³⁾. Bu enzim heparin sülfat, dermatan sülfat gibi glikozaminoglikanların degradasyonundan sorumludur ve enzimin eksikliği bu maddelerin farklı dokularda birikimine neden olur⁽¹⁶⁾.

Otozomal resesif geçişli Hurler sendromunun sıklığı 1: 100.000'dir. En ağır klinik tablo gösteren MPS'dir⁽⁴⁾. Hastalığın tanısı lökositlerde ve deri fibroblast kültürlerinde alfa-L-iduronidaz aktivitesindeki düşüklüğün gösterilmesi ile kesinleşir. Hastalığın gebelikte tanımı ancak koriyon villüs ve amniyon hücre kültürü örneklerinden yapılabilir.

Biriken anormal mukopolisakkaritler, merkezi sinir sisteminde, dalakta retikulum hücrelerinde, hipofizde, lenfoid dokularda, testiste ve

karaciğerin Kuffer hücrelerinde birikir⁽²¹⁾. Birikim ayrıca kalp kapaklarında ve koroner arterlerde olabilir^(5,25). Kondrositler geniş ve vakollidir, büyüme plaklarının kötü yapılanmasına yol açar. Nötrofil, lenfosit ve eozinofillerde Wright boyama ile mor renkli Reilly granülleri görülür⁽³³⁾.

KLİNİK:

Mukopolisakkaritlerin birikimi ilerleyen mental retardasyona ve ilk yıldan itibaren artan nörolojik gelişim eksikliğine neden olmaktadır⁽¹⁾. İlk zamanlar bebekler normal görülür, en erken tanı 9 ay civarında konulur⁽⁸⁾.

Kulaklar düşük, hipertelorizm, basık burun, geniş alın ve uzamış bir kafa görülür. Ağız açık, dudaklar evertede, dil büyük ve salyalıdır. Konuşma nasone (nezleliymiş gibi) olup, geceleri büyük dil nedeniyle tıkayıcı uyku apneleri sık görülür. Öyleki bazen nazofarenks ve büyük adenoidlerle birlikte, ani ölümlere de yol açabilir^(30,32).

Korneal bulutlanma hastalığın tipik bulgusudur. Retinadaki birikimler sonucu oluşur. Bazen sağırlık ve glokom da eşlik edebilir⁽²⁴⁾. Boyun kısmı kısa ve karın hepatosplenomegali nedeniyle mütebarizdir. Süt çocuğu döneminde belirginleşen torakolomber kifoz dikkat çekicidir. Eklemlerde fleksiyon kontraktürleri sık görülür. Özellikle elin 5. parmağı genellikle radial tarafa dönüktür. Eller kısa ve künttür (Şekil-3)⁽¹⁵⁾.



Şekil-3. Hurler sendromunda eller ve parmaklar kısa görünür.

Mental retardasyon ilerleyici bir süreç izler. Kardiyak depozitler bağlı kardiyomiyopati, koroner arterlerde birikime bağlı iskemik kalp hastalığı ve özellikle mitral kapakta darlık eşlik edebilir (5,8,25). Hastaların önemli bir kısmında palmar ve tenar atrofiye yol açacak kadar ilerleyen karpal tünel sendromu eşlik edebilir (15).

RADYOLOJİK BULGULAR:

MPS'lerde radyolojik olarak "dizostosis multipleks" adı verilen değişiklikler gözlenir. Kraniyum genişlemiş ve uzamış (dolikosefali), kalvaryum kalınlaşmıştır. Ancak bu durum Morquio sendromunun aksine zamanla gelişir, başlangıçta kafatası normaldir. Sella J veya bot şeklini alabilir. Akut hidrosefali görülebilir (32). Kaburgalar omurgaya bağlandıkları yer dışında kalınlaşmış ve kürek şeklinde bir görünüm almıştır (15) (Şekil-2).



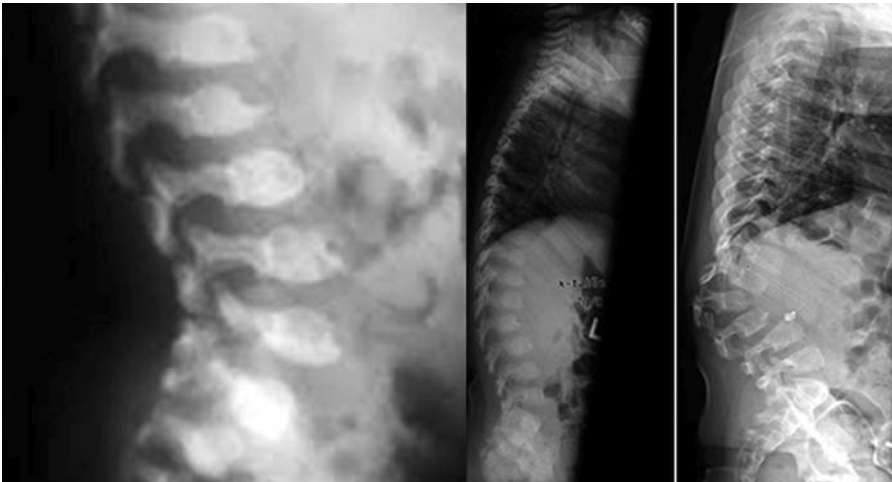
Şekil-2. Kaburgalarda düzleşme ve yayvanlaşma görünümü.

Uzun kemikler kısalmış ve kalınlaşmış, kemikler içindeki medüller boşluklar genişlemiş olabilir. Kemik iliği azalır, kronik anemi ve immun yetmezlik görülebilir ⁽¹⁶⁾. Metakarplarda proksimal çentiklenme ve distal genişleme sonucunda biberon görüntüsü ortaya çıkmıştır. Humerus ve ulna alt uç açısındaki bozulmaya bağlı Madelung deformitesi gözlenir ⁽³³⁾.

Genu valgum ve pes plano valgus bulunabilir. Hurler sendromunda mental gerilik en sık rastlanan bir bulgudur ⁽¹⁵⁾. Pelviste iliyak kemik yelken şeklini almıştır, asetabulum displastiktir. Femoral baş gelişimi gecikir, ilerleyici koksa valga oluşur, bazı vakalarda kalça çıkığı ve sublüksasyon eşlik edebilir ^(15,21). Diş gelişiminde hipoplazi gözlenebilir ⁽¹⁾.

OMURGA TUTULUMU:

Alt torasik ve üst lombar bölge vertebralarının korpuslarında ön ve üst yüzeylerde hipoplazi, anterior inferior vertebra korpuslarında gagaşma gözlenir ^(15,21). Hastalarda dorsal kifoz veya gibbus deformitesi gelişebilir ⁽¹⁵⁾. Gibus ilk 1 yılda farkedilmezken 1-2 yaş arasında belirgin hale gelir ⁽²⁰⁾ (Şekil-4). Roberts ve arkadaşları, ortalama 74,3 (42-110) derece torakolomber kifozu olan 16 mukopolisakkaridoz vakalarının ortalama 8 yıllık izlem sonuçlarını 2016'da yayınladılar. Bu hastalardan 9'u Hurler sendromu olup, bu çalışmanın sonuçlarına göre 38 derece üzeri kifoz olan vakaların ilerlediğini, bu preditörün % 90 duyarlık ve % 83 duyarlıkta doğru bir olduğunu rapor etmişlerdir ⁽²⁷⁾.



Şekil-4. Hurler sendromunda vertebral cismin anteriorunda kamalaşma ve gibozite görülüyor

Odontoid hipoplazisine bağlı C1-C2 sublüksasyon ve atlanto-aksiyel sublüksasyon görülür.

TEDAVİ:

Yaşamın ilk yılından sonra psikomotor gelişim duraklar ve giderek geriler. Eklemlerdeki sertlik ve kemik tutulumları fiziksel aktiviteyi sınırlar⁽³³⁾. Fizik tedavi önerilebilirse de odontoid çıkıntıda var olabilen hipoplazi nedeniyle boynun fleksiyon ve ekstansiyonu sakıncalı olabilir. Birçok hasta tekerlekli sandalyeye bağımlı olur ve 15 yaşından önce kaybedilir. Kardiyopulmoner tutulum nedeniyle daha erken yaşlarda da ölüm gözlenebilir⁽⁹⁾.

Kesin tedavi olmamakla birlikte hastalara kemik iliği nakli, enzim replantasyonu veya erken tanıda koryosentez uygulanabilir. Doku grubu açısından eş yumurta ikizleri kemik iliği transplantasyonunda ön planda tutulur⁽³¹⁾. Hingston ve arkadaşları kemik iliği transferi yaptıkları çocuklarda dış bulgularında önemli ölçüde düzelme olduğunu saptamışlardır⁽¹⁶⁾. Son yıllarda gen tedavisi üzerinde çalışmalar yapılmakta olup, halen klinik uygulamada rutine geçmemiştir^(3,16,18).

Bjoraker ve arkadaşları, 2006 yılında kök hücre tedavisinin uzun dönem sonuçlarının tatmin edici olduğunu rapor etmişlerdir⁽³⁾. 2009 yılında Boelens ve arkadaşları, EUROCORD ve İngiliz Tıp Konseyinin Yendoğan bozuklukları çalışma grubunun da katkılarıyla kord kanından ürettikleri kök hücrelerin kullanıldığı Hurler Sendromlu hastalarda toplamda klinik bulgularda ciddi azalma olduğunu saptamışlardır⁽⁴⁾. Moreau ve arkadaşları, 2015 yılında kök hücre tedavisi ile Hurler sendromlu çocuklarda uyku apnesi sıklığı ve süresinin azaldığını saptamışlardır⁽²²⁾. 2016 yılında Rosenberg ve arkadaşları, Laronidase ile desensitize edilmiş kök hücre tedavisinin tüm klinik bulgularda gerilemeye yol açtığını rapor etmişlerdir⁽²⁸⁾.

Hastalığın tedavisinde son zamanlardaki en önemli gelişmelerden biri eksik olan enzimin yerine konmasını hedefleyen enzim tedavileridir⁽¹⁵⁾. Clarke ve arkadaşları, 2009 yılında enzim tedavisinin etkin ve güvenilir olduğunu ileri sürmüşlerdir⁽⁷⁾. 2015 yılında 9 adet ikiz kuzu üzerinde yapılan çalışmada, Al-Sannaa ve arkadaşları, erken enzim replasmanı ile, Hurler sendromunun bulgularının ciddi oranda hafiflediğini belirlemişlerdir⁽²⁾. Yine 2015 yılında Castorina ve arkadaşları, gebelerde ve

süt veren annelerde uyguladıkları enzim replasman tedavisinin yüksek başarıya sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir ⁽⁶⁾. Enzim replasmanı uygulanan Hurler sendromlu çocukların beyin gelişimlerinin daha iyi olduğu saptanmıştır ⁽²⁹⁾. Ayrıca, Glosch ve arkadaşları, 2016'nın başında yayınladıkları çalışmalarında kök hücre tedavisi öncesinde enzim replasmanı uygulanan hastaların 10 yıllık takipleri sonrası hastalığın bulgularının ve komplikasyonlarının minimize etmede oldukça etkin olduğunu rapor etmişlerdir ⁽¹³⁾.

Erken yaşlarda nörolojik bozukluklar ileri derecede ilerler. Tedavi edilmemiş olgular, kardiyak komplikasyonlardan 10 yaş öncesinde kaybedilir. Bu hastalar erken yaşta kaybedildiğinden semptomatik tedavi ön plandadır ⁽¹⁵⁾.

Anestezi Hurler sendromlu hastalarda oldukça risklidir. % 53 vakada hava yolu problemleri ve güçlükleri yaşanır ^(14,20). Myokardiyal tutulum ameliyatta anestetiklerin adeta bir zehir etkisi yaratmasına yol açabilir ⁽¹⁷⁾.

Karpal tünel sendromu olan hastalarda median sinir gevşetmesi yapılır. Kalça çıkığı ve subluksasyon pelvik ostetomiler ve açık redüksiyonla cerrahi olarak tedavi edilmeye çalışılır. Asetabular displazi ön planda olduğu için cerrahi tedaviden yüksek başarı elde edilememektedir. Koksa valga ve genu varum deformiteleri için düzeltici osteotomiler yapılır ^(15,31).

Atlantoaksiyel instabilitesi olan hastalarda C1-C2 füzyonu tercih edilir ⁽¹⁵⁾. Fiksasyon için teller kullanılabilir ⁽¹⁵⁾.

Torakolomber ve lomber gibozite gelişimi sırasında ortoz ve alçının yeri yoktur. Hızlı progresyon olan olgularda küçük çocuklarda kifektomi ve posterior füzyon, daha büyük çocuklarda ise ilaveten posterior enstrümantasyon yapılabilir. Ciddi anterior vertebra cisim yetmezliği olduğu için operasyona rağmen kifotik deformite ilerleyebilir, bunun için posterior girişimler anterior destek grafilelerle desteklenmelidir. Roberts ve arkadaşları, posterior enstrümantasyonla, torakolomber ortalama 78 derece olan kifotik eğriliklerin ortalama 27 dereceye indirilerek % 66 civarında korreksiyon sağlandığını bildirmişler ve korreksiyon kayıplarının önlenmesi için anterior destek greftleme ile desteklenmiş posterior füzyon, yani sirküferensiyel füzyon uygulamasının yapılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir ⁽²⁶⁻²⁷⁾.

KAYNAKLAR:

- 1- Alpöz AR, Coker M, Celen E, Ersin NK, Gökçen D, van Diggelenc OP, Huijmanse JG. The oral manifestations of Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis VI): A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 ; 101(5): 632-637.
- 2- Al-Sannaa NA, Bay L, Barbooth DS, Benhayoun Y, Goizet C, Guelbert N, Jones SA, Kyosen SO, Martins AM, Phornphutkul C, Reig C, Pleat R, Fallet S, Ivanovska Holder I. Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10(1): 131-133.
- 3- Bjoraker KJ, Delaney K, Peters C, Krivit W, Shapiro EG. Long term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Dev Behav Pediatr* 2006; 27: 290-296.
- 4- Boelens JJ, Rocha V, Aldenhoven M, Wynn R, O'Meara A, Michel G, Ionescu I, Parikh S, Prasad VK, Szabolcs P, Escolar M, Gluckman E, Cavazzana-Calvo M, Kurtzberg J; EUROCORD, Inborn error Working Party of EBMT and Duke University. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 618-625.
- 5- Brosius PC, Roberts WC. Coronary artery disease in the Hurler syndrome qualitative and quantitative analysis of the extent of coronary narrowing at necropsy in six children. *Am J Cardiol* 1981; 47: 649-653.
- 6- Castorina M, Antuzzi D, Richards SM, Cox GF, Xue Y. Successful pregnancy and breastfeeding in a woman with mucopolysaccharidosis type I while receiving laronidase enzyme replacement. therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42(1): 108-113.
- 7- Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Sidman M, Kakkis ED, Cox GF. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009; 123: 229-40.
- 8- Cleary MA, wraith JE. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH. *Acta Pediatr* 1995; 84: 337-339.
- 9- Dierks T, Schlotawa L, Frese MA, Radhakrishnan K, von Figura K, Schmidt B. Molecular basis of multiple sulfatase deficiency, mucopolysaccharidosis II/III and Niemann-Pick C1 disease—lysosomal storage disorders caused by defects of non-lysosomal proteins. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 710-725.

- 10- Fairbairn LJ, Lashford LS, Spooncer E, McDermott RH, Lebens G, Arrand JE, Arrand JR, Bellantuono I, Holt R, Hatton CE, Cooper A, Besley GT, Wraith JE, Anson DS, Hopwood JJ, Dexter TM. Long-term in vitro correction of alpha-L-urodinase deficiency (Hurler Syndrome) in human bone marrow. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(5): 2025-2030.
- 11- Field RE, Buchanan JA, Complemans MG, Aichroth PM. Bone marrow transplantation in Hurler's syndrome: effect on skeletal development. *J Bone Joint Surg* 1994; 76-B(6): 975-981.
- 12- Fillat C, Simmonaro CM, Yeyati PL, Abkowitz JL, Haskins ME, Schuchman EH. Arylsulfatase B activities and glucosaminoglikan levels in retrovirally transduced mucopolysaccharidosis type VI cells: prospects for gene therapy. *J Clin Invest* 1996; 98(2):497-502.
- 13- Ghosh A, Miller W, Orchard PJ, Jones SA, Mercer J, Church HJ, Tylee K, Lund T, Bigger BW, Tolar J, Wynn RF. Enzyme replacement therapy prior to haematopoietic stem cell transplantation in Mucopolysaccharidosis Type I: 10-year combined experience of 2 centres. *Mol Genet Metab* 2016 Jan 27. pii: S1096-7192(16)30010-5. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.01.011.
- 14- Gurumurthy T, Shailaja S, Kishan S, Stephen M. Management of an anticipated difficult airway in Hurler's syndrome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30(4): 558-561.
- 15- Herring JA (Ed.). Tachdjian's Pediatric Orthopedics. Volume-3, Section IV, Chapter 29, W. B. Saunders, Philadelphia 2002; pp: 1575-1575.
- 16- Hingston EJ, Hunter ML, Hunter B, Drage N. Hurler's syndrome: dental findings in a case treated with bone marrow transplantation in infancy. *Int J Paediatr Dent* 2006; 16: 207-212.
- 17- Kempthorne PM, Brown TC. Anesthesia and the mucopolysaccharidosis: a survey of techniques and problems. *Anesth Intensive Care* 1983; 11(7): 203-207.
- 18- Kuehn SC, Koehne T, Cornils K, Markmann S, Riedel C, Pestka JM, Schweizer M, Baldauf C, Yorgan TA, Krause M, Keller J, Neven M, Breyer S, Stuecker R, Muschol N, Busse B, Braulke T, Fehse B, Amling M, Schinke T. Impaired bone remodeling and its correction by combination therapy in a mouse model of mucopolysaccharidosis-I. *Hum Mol Genet* 2015; 24(24): 7075-7086.
- 19- Langereis EJ, van Vlies N, Church HJ, Geskus RB, Hollak CE, Jones SA, Kulik W, van Lenthe H, Mercer J, Schreider L, Tylee KL, Wagemans T, Wijburg FA, Bigger BW. Biomarker responses correlate with antibody status in mucopolysaccharidosis type I patients on long-term enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2015; 114(2): 129-137.

- 20- Levin TL, Berdon WF, Lachman RS, Anyane-Yeboah K, Ruzal-Shapiro C, Roye DP. Lumbar gibus in storage disease and bone dysplasias. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 289-294.
- 21- McKusick (Ed.). Heritable Disorders of the Connective Tissue. CV Mosby, Philadelphia 1972.
- 22- Moreau J, Brassier A, Amaddeo A, Neven B, Caillaud C, Chabli A, Fernandez-Bolanos M, Olmo J, Valayannopoulos V, Fauroux B. Obstructive sleep apnea syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab* 2015; 116(4): 275-280.
- 23- Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39(3): 215-224.
- 24- Nowaczyk MJ, Clarke IT, Morrin JD. Glaucoma as an early complication of Hurler's syndrome. *Arch Dis Child* 1988; 63(9): 1091-1093.
- 25- Renteria VG, Ferrans VJ, Roberts WC. The heart in the Hurler syndrome: gross, histologic and ultrastructural observations in five necropsy cases. *Am J Cardiol* 1976; 38: 487-491.
- 26- Roberts SB, Tsirikos AI. Thoracolumbar kyphoscoliosis with unilateral subluxation of the spine and postoperative lumbar spondylolisthesis in Hunter syndrome. *J Neurosurg Spine* 2015:1-5.
- 27- Roberts SB, Dryden R, Tsirikos AI. Thoracolumbar kyphosis in patients with mucopolysaccharidoses: clinical outcomes and predictive radiographic factors for progression of deformity. *Bone Joint J* 2016; 98-B(2): 229-237.
- 28- Rosenberg J, Jhaveri P, Kelbel T. Laronidase desensitization during stem cell transplant in a child with Hurler syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016 Feb 23. pii: S1081-1206(16)00085-5. doi: 10.1016/j.anai.2016.01.023.
- 29- Saville JT, Lehmann RJ, Derrick-Roberts AL, Fuller M. Selective normalisation of regional brain bis (monoacylglycero) phosphate in the mucopolysaccharidosis 1 (Hurler) mouse. *Exp Neurol* 2016; 277: 68-75.
- 30- Shapiro J, Strome M, Crocker AC. Airway obstruction and sleep apnea in Hurler and Hunter syndromes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94: 458-461.
- 31- Shapiro EG, Nestrasil I, Rudser K, Delaney K, Kovac V, Ahmed A, Yund B, Orchard PJ, Eisengart J, Niklason GR, Raiman J, Mamak E, Cowan MJ, Bailey-Olson M, Harmatz P, Shankar SP, Cagle S, Ali N, Steiner RD, Wozniak J, Lim KO, Whitley CB. Neurocognition across the spectrum of mucopolysaccharidosis type I: Age, severity, and treatment. *Mol Genet Metab* 2015; 116(1-2): 61-68.
- 32- Shinnar S, Singer HS, Valle D. Acute hydrocephalus Hurler's syndrome. *Am J Dis Child* 1982; 136: 556-557.

- 33- Silveri CP, Kaplan FS, Fallon MD, Bayever E, August CS.. Hurler syndrome with special reference to histologic abnormalities of the growth plate. *Clin Orthop* 1991; 269: 305-311.
- 34- Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K, Higuchi T, Fukuda T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Corrects Neuropathic Phenotype in Murine Model of Mucopolysaccharidosis Type II. *Hum Gene Ther* 2015; 26(6): 357-366.

4.2. Morquio Sendromu

Onat ÜZÜMCÜGİL, Hilmi KARADENİZ

GİRİŞ:

Morquio-Brailsford veya Morquio sendromu olarak bilinen mukopolisakkaridoz IVA, ilk olarak 1929 yılında aynı anda ve birbirinden bağımsız olarak Uruguaylı bilim adamı Luis Morquio ve İngiliz radyolog James Frederick Brailsford (İngiltere) tarafından tanımlanmış bir ailesel mukopolisakkarid depo hastalığıdır. Morquio, bu hastalığı "ailesel osseoz distrofi" olarak tanımlamışken, Brailsford da bunun bir "kondro-osteodistrofi" olduğunu belirtmiştir^(8,37).

GENETİK VE PATOGENEZ:

Otozomal resesif geçiş gösterir⁽⁵⁰⁾. En sık görülen mukopolisakkaridoz tipidir^(39,40). Değişik ırklarda değişik prevalans değerleri bildirilmiştir (Kuzey İrlanda'da 1/76000, Avustralya'da 1/926000, Malezya'da 1/1872000, Birleşik Krallık'ta 1/599000, Danimarka'da sınıflandırılmamış 1/323000, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 1/70000, Japonya'da 1/500000)⁽²⁶⁾.

Keratan sülfat ve kondroitin-6-sülfat (glikozaminoglikanlar) yıkımında görevli N-asetil-galaktozamin-6 sülfat sülfataz enzim defekti sebebiyle dokularda, kıkırdak ve kemiğin major proteoglikan yapısını oluşturan keratan sülfat ve kondroitin-6-sülfat birikmesiyle sonuçlanır⁽⁵⁵⁾.

KLİNİK:

Multisistemik bir hastalık olmasına karşın en sık ilerleyici iskelet displazileri (Disostozis Multipleks) ve kısalıkla ortaya çıkar^(35,41,56,61). Zeka geriliği yoktur. Bunun dışında en sık işitme, görme gibi duyu ile kardiovasküler ve solunum sistemleri etkilenir^(15,41,56). Genellikle nörokognitif fonksiyonların etkilenmediği düşünülse de^(56,61) hafif etkilendiğini gösteren yayınlar da olmuştur⁽¹²⁾. Semptomlar özellikle hızlı büyümenin olduğu 1 yaş civarı çocuklar ile büyümenin yavaşladığı 10'lu yaşlarda sık görülür⁽³⁵⁾. Ağır seyreden formlarda, servikal myelopatiye bağlı paralizi, solunum yetmezliği, kalp yetmezliğinde bağlı erken ölüm (özellikle 2. ve 3. dekatta) görülebilir. Buna karşın normal yaşam süresine de sahip olabilirler^(35,56). Hastalarda rastlanan bulgular ve sıklıkları Tablo-1'de ve klinik görünüm Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1. Morquio A sendromlu 3 hastanın tipik klinik görüntüsü (Hendriks'in 2015 yılında yayınlanan uluslararası kılavuzundan alınmıştır⁽¹⁶⁾).

Tablo-1. Harmatz'ın 2013 yılındaki çalışmasından uyarlanmış ve 2015 yılında Hendriksz 'in kılavuzunda basılmıştır ^(14,16).

Muskuloskeletal bulgular

- Boy kısalığı
- Kısa boyun
- Spinal deformiteler
 - Kifoskolyoz
 - Odontoid displazi
 - Lomber hiperlordoz
 - Servikal instabilite
 - Spinal disk hastalığı
- Kalça displazisi
- Genu valgum
- Pectus carinatum
- Eklem anormallikleri
 - Laksite
- Sertlik ve ağrı
- Kontraktürler
- Subluksasyonlar
- Anormal basış

İskelet sistemi dışındaki bulgular

- Respiratuar problemler (obstrüktif / restriktif)
- Kardiyak anomaliler (kapak hastalığı/ taşikardi / azalmış ejeksiyon fraksiyonu)
- Sinir sistemi bozuklukları (servikal myelopati, kord basısı)
- Göz bozuklukları
 - Korneal bulutlanma
 - Görme kaybı (20/80 ve daha kötü)
- Kulak ve labirent bozuklukları (sıklıkla duyma kaybı ve otitis media)
- Diş anormallikleri
- Abdominal anormallikler
 - Hepatomegali
 - Splenomegali, diğer (Herniler vs.)

MUKOPOLİSAKKARİDOZ IVA'DA OMURGA TUTULUMU: KEMİK ANOMALİLERİ:

Mukopolisakkaridoz IVA, kemik ve kıkırdağın normal gelişimini bozar ve omurgada bir çok anomaliye yol açabilir (Şekil-1). Densin ossifikasyonunun tamamlanmaması hemen tüm hastalarda görülür ve dens hipoplazisi veya os odontoideumla sonuçlanır. Tüm spinal anomaliler, dizostozis multipleks olarak adlandırılır ve generalize platispondili, vertebrada ön gaganma ve torakolomber kifoz komponentlerini içerir⁽²⁴⁾.

SERVİKAL OMURGADA SUBLUKSASYON VE İNSTABİLİTE:

Atlantoaksiyel sublüksasyon öne, arkaya, vertikal, lateral veya bunların kombinasyonları şeklinde görülebilir. Atlantoaksiyel sublüksasyon en iyi ekstansiyon ve fleksiyonda çekilmiş lateral grafilerde ortaya konur. Atlantoaksiyel instabilite Morquio'nun ana bulgularındandır ve dens hipoplazisine eşlik eden ligamentöz laksiteden kaynaklandığı düşünülür. Dens hipoplazisi olmadan servikal kord basısı gösterilmiş sadece 1 vaka bildirilmiştir⁽⁴⁴⁾. Lateral grafilerde, atlanto-dens interval 5 mm'den büyük ise ya da fleksiyon ve ekstansiyon grafileri arasında 2 mm'den fazla fark varsa atlanto-aksiyal instabilite vardır (Atlanto-dens interval, ADI). Grafide bu eklem ölçülemezse C2'nin (densin) arka kenarı ile C1'in (atlasın) arka arkı arasındaki spinal kanal çapı ölçülür (Posterior atlanto-dens interval, PADI). Erişkinlerde, PADI'nin 14 mm'den küçük olması kord basısını, fleksiyon ve ekstansiyon grafileri arasındaki farkın 22 mm'den fazla olması instabiliteyi gösterir. Fleksiyon ve ekstansiyon dinamik görüntülerde servikal vertebralarda hareket ve C3-C7 vertebralar arasındaki subaksiyal vertebra dizilim bozukluğu 3,5 mmden fazla ise subaksiyal instabiliteden bahsedilir⁽⁵⁰⁾.

Darlık (stenoz), multisegmental (yaygın) ya da segmental (bölgesel) olabilir. Bölgesel ve yaygın olması dışında santral, lateral veya dairesel olarak da sınıflandırılır. Kemik spinal kanal ve özellikle de posterior

longitudinal ligaman ve ligamentum flavum gibi bağlayıcı dokuların kalınlaşmasıyla yaygın darlık oluşur. Özellikle torakolomber bölgede "bulging" yapan diskler de bu darlıkta rol oynar. Yaygın darlık, özellikle kordun en kalın olduğu brakial pleksus (C4-C7) ve konus medullaris (T10-L1) seviyelerinde spinal kord basısı ile sonuçlanır⁽⁵⁰⁾.

Bölgesel darlık özellikle belli bölgelerdeki lokal sebeplerle olur. Kranyo-servikal bileşkede, membrana tectoria, apikal ve oksipito-atlantal ligamanların kalın oluşu darlık etkenidir. C1-C2 seviyesinde ise, periodontoid dokunun ve transvers atlanto-aksiyel ligamanın ventral kalınlaşması, kısa dar veya öne translase olmuş C1 posterior arkı darlığa yol açar^(3,38). C3-C7 seviyesinde ise, artmış glikozaminoglikan depozitleri sebebiyle kalınlaşmış diskler, ligamentum flavum ve posterior longitudinal ligaman darlık oluşturur. İşte bu sebeplerle servikal omurga kord basısını azaltmak için gerilir. Ayrıca, torakolomber bileşkede ve üst torakal bölgede artmış kifoza bağlı olarak da bölgesel darlık görülebilir. Bütün artmış bu yükler, servikal ve lomber geçiş noktalarında ani fleksiyonlara bağlı kompresyon deformiteleriyle sonuçlanabilir (özellikle L1 seviyesi)⁽⁵⁰⁾.

Servikal bölgede herhangi bir seviyedeki ön arka kanal çapı 14 mm'nin altındadır⁽²¹⁾. Vertebra korpusunun kanal çapına oranının (Torg oranı) 0,8'den az olması servikal darlığın ölçülmesinde kullanılan bir parametredir⁽⁵⁸⁾ fakat Morquio'lu çocuklarda vertebral plastispondili sebebiyle kullanılamaz. Torakolomber darlığı ölçmek için standart anatomik bir parametre yoktur⁽⁵⁰⁾.

Manyetik rezonans (MR), kanalı ve kordu net göstermesi sebebiyle kord basısını ve darlığı göstermede en faydalı görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle, spinal darlığın ölçülmesinde yeni anatomik parametreler araştırılmaktadır (spinal kanal ile kord oranı, belli bölgelerdeki kord kalınlığı gibi). Fleksiyon-ekstansiyon MR görüntüleme klinik surveyansı belirlemede ve preoperatif planlamada esas tetkiktir⁽²⁹⁾. Artan açılarla çekilen fleksiyon ve ekstansiyon görüntüleri hem instabiliteyi hem de spinal kord üzerindeki basıyı göstermede etkilidir⁽⁵⁰⁾.

SPİNAL KORD BASISI:

Morquio'da, üst servikal, servikotorasik ve torakolomber bölgelerde spinal kord basısı görülebilir (6,11,17,20,24,52).

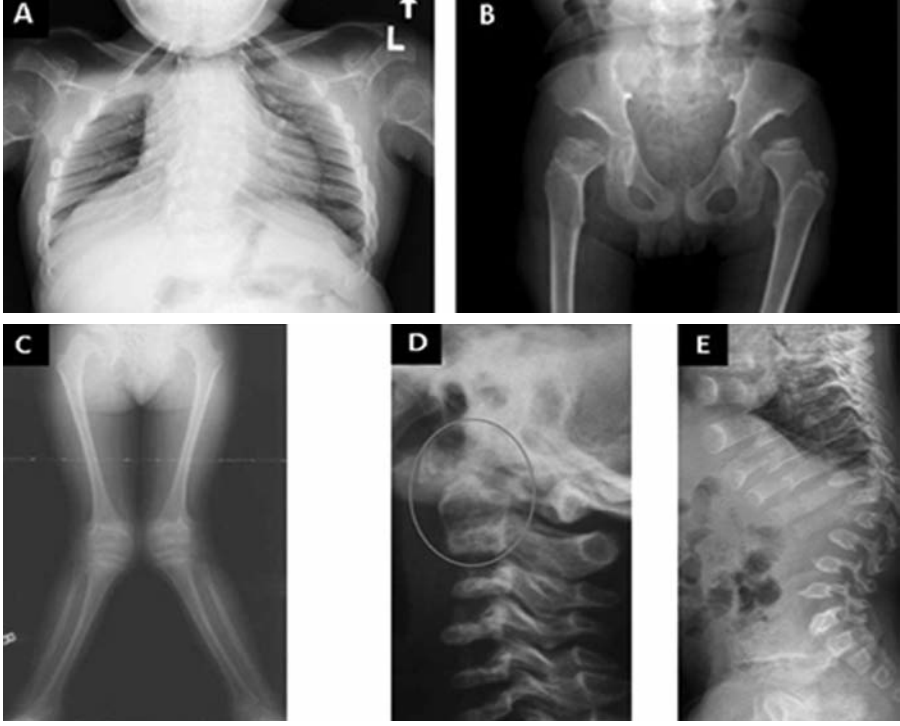
Etyolojik faktörler, GAG birikimine bağlı ligamantöz ve fibrokartilaj dokularında kalınlaşma, servikal instabilite, atlantoaksiyel eklemden kıkırdak ve ligamantöz kalınlaşma, torasik ve lomber bölgede posterior ligamantöz komplekste kalınlaşma, santral spinal stenoz, disk protrüzyonu ve torakolomber kifoz olarak sıralanabilir (3,11,17,20,42,52). MR görüntülerinde spinal kanal çapının ölçülmesi, spinal kord basısının şiddetinin ölçülmesi ve yaralanma riski açısından değerlendirilmesi için kullanılabilir. Tedavi edilmemiş kord basıları kord hasarı ve myelopati ile sonuçlanabilir.

OMURGA MUAYENESİ VE TETKİKLERDEKİ ÖZELLİKLER:

NÖROLOJİK MUAYENE:

Nörolojik muayene spinal kord basısının şiddetini ve ilerleyişini takip etmek açısından önemlidir. Bu hastalarda major tutulan iki bölge üst servikal ve torakolomber bölgelerdir. Ana bulgular, üst motor nöron hasarı bulgularıdır (50).

Üst servikal bölge basısının ilk belirteçleri güç kaybı, yürüme mesafesinin azalması ve yürüyüşün bozulmasıdır (4,19,22,41). Eklem hiper mobilitesi sebebiyle erken evre hastalarda güç değerlendirmesi zorlaşır. Artmış derin tendon refleksi, artmış kas tonusu, klonus ve babinski gibi piramidal traktusun ilkel reflekslerinin varlığı nörolojik muayenede bulunabilir (6,19,22). Motor bulgular daha çok alt ekstremitayı tutmakla birlikte üst ekstremitede de görülebilir. Yüzeysel duyu kaybı genellikle şiddetli değildir fakat vibrasyon ve derin duyu kaybı belirgindir. Torakolomber bölgede de aynı bulgular görülmeyle beraber sadece alt ekstremitede bulunur. Her iki bölge basısı olduğunda seviye belirlemede yüzeysel duyu kaybı önemlidir ve elektrofizyolojik çalışma değerlidir (6).



Şekil-2. Morquio A' sendromunda görülen tipik radyolojik bulgular (dizostozis multipleks). **A)** 12 yaşında Morquio A sendromlu kız çocuğunun kürek şeklindeki kaburgaları ve göğüs kafesi, **B)** 8 yaşında Morquio A sendromlu hastanın tipik görünümü. Femur başı epifizi displazisi, inferior iliak çıkıntı deformasyonu ile asetabular çatının daralması görülmektedir. **C)** 7 yaşındaki hastada genu valgum, **D)** Servikal instabilite yaratabilecek dens hipoplazisi, **E)** Torakolomber değişiklikler: platyspondili, ön gagalaşma, torakolomber kifoz, posterior vertebral taraklaşma.

GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ:

Nöral foramenin görüntülenmesi, spinal kord basısını ortaya koymak ve kord hasarının önüne geçecek cerrahi ya da medikal tedaviyi belirlemek için önemlidir⁽⁵⁰⁾. Morquio A'da görülen tipik radyolojik bulgular Şekil-2'de gösterilmiştir.

Düz grafiler ilk adım olmakla birlikte instabilite için fleksiyon ekstansiyon grafileri de mutlaka çekilmelidir. Gerekli durumlarda BT istenebilir fakat MR spinal kordun görüntülenmesinde olmazsa olmazdır⁽⁵⁰⁾.

Dizostoz, spinal kanalda kemik darlık, kifoz, skolyoz ve vertebra cisim malformasyonu torakolomber düz grafilerde görülebilir. Ayrıca fleksiyon ekstansiyon grafilerinde instabilite teşhisi konabilir. Özellikle düz grafilerde

servikal bölgedeki süperpozisyon ölçümleri etkiler. BT özellikle bu bölgede kemik darlığın net tanısında yardımcıdır. MR, tüm yumuşak doku görüntülenmesinde diğer tanı yöntemlerine üstündür. Konvansiyonel tekniklerin yanında Morquio hastaları için sisternografi, CSF flow görüntüleme, difüzyon MR, spektroskopi ve venografi gibi özel çekimler yararlıdır⁽⁵⁰⁾.

NÖROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME:

Median sinirin elektrofizyolojik değerlendirilmesi (SSEP = Somato sensor uyarılmış potansiyeller), servikal kord basısının takip ve tanısında faydalıdır⁽¹⁸⁾ fakat MR'de olduğu gibi kanal darlığını önceden haber vermede yeterli değildir⁽⁷⁾. Yapılan bir çalışmada median sinir muayenesi ile EMG'si arasında korelasyon bulunamamıştır⁽³⁴⁾. Bugüne kadar EMG'nin (somato sensor ya da motor) kord basısının tanı ve takibinde yerini gösteren sistematik bir çalışma yapılmamıştır.

DİĞER TETKİKLER:

Uyku analizleri, özellikle beyin sapı hasarına bağlı apne ataklarını incelemede kullanılır. Ürodinami, nörojen mesane tanısında ve ilerleyici kord basısının takibinde kullanılır. 6 dakika yürüme testi spinal kord yaralanmasında fonksiyonel hasarın varlığını gösterir⁽³¹⁾.

DEĞERLENDİRME:

Morquio, Multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. Klinisyen ve radyolojist arasında yakın ilişki ve uyum olmalıdır. Hastanın spinal kord hasarının takibi için belirli aralıklarla aşağıdaki durumların yakın takibi gerekir⁽⁵⁰⁾:

- 1) Nörolojik muayene ve tetkikler
- 2) Tüm spinal MR (özellikle kraniyoservikal bileşke)
- 3) AP lateral grafiler (özellikle fleksiyon ekstansiyon grafileri) veya gerekliyse BT
- 4) Uygun endikasyonlarda ek MR görüntülemeler (dinamik MR)
- 5) Ortoröntgenografi (skolyoz ve kifoz takibi)

PREOPERATİF DEĞERLENDİRME:

Kardiyak, pulmoner ve otolarengeal değerlendirme iyi yapılarak tüm müdahaleler sedasyon veya genel anestezi altında yapılır. Göğüs hastalıkları konsültasyonu ile toraks grafi ve BT'si mutlaka değerlendirilmeli, aktif solunum yolu enfeksiyonları mutlaka tedavi edildikten sonra cerrahi planlanmalıdır. İntraoperatif bronkospazmı önlemek için tek doz metil prednizolon profilaktik uygulanmalıdır. Zorlu entübasyon açısından anestezi ekibi hazır olmalıdır. Ayrıca postoperatif uyandırma ister ameliyathanede ister yoğun bakım ünitesinde olsun mutlaka reentübasyon planlanarak yapılmalıdır (özellikle halo fiksasyon ve servikal füzyon yapılan durumlar için) (5,10,33,36,54).

CERRAHİ YAKLAŞIM:

Patolojik reflekslerin varlığı, instabiliteye eşlik eden ve EMG bulgularıyla uyumlu nörolojik defisit varlığı veya MR'de sinyal değişikliğine yol açan kord basısı olması cerrahi endikasyonları oluşturur. Morquio'lu hastaların alt ekstremitte nörolojik muayeneleri, kas güçlerinin zayıflığı sebebiyle güvenilir değildir. Bu yüzden ilerleme ve endikasyonda uyku, yürüme testleri gibi dinamik testler ve ürodinami gibi tetkikler endikasyonda değerlidir. Bunun dışında erken füzyon veya dekompresyon (profilaktik) öneren yayınlar mevcut olmakla birlikte kesin endikasyon değildir (27,42).

Cerrahide hedefler spinal kordu korumak, nöral kompresyonu ortadan kaldırmak, instabiliteyi gidermek, deformitenin dizilimini düzeltmek ve hastanın ağrısını gidermektir.

- Atlantoaksiyel Bölge:

Atlantoaksiyel sublüksasyon ve instabilite varlığında posterior servikal füzyon tercih edilir (2). Bu durumda genellikle kranyoservikal bileşkede de bası vardır ve sadece C1-C2'nin füzyonu yetersiz kalır. Oksipitoservikal fiksasyon ve posterior füzyon, C1-C2 füzyonuna eklenir. Foramen magnumda bası varsa deliğin posterioru rezeke edilir. C2 seviyesinde vertebral arterin foramenlerinin olması vida yerleşimini

zorlaştırır ve füzyonun subaksiyal alana uzatılmasını gerektirir^(30,45,46). Genellikle operasyon sonrası 3 ay halo fiksasyon veya boyunluk kullanılır⁽⁴⁷⁾ (Şekil-3).



Şekil-3. Kranio servikal ve atlantoaksiyel yetmezliği olan Morquio A sendromlu hastanın preoperatif a) yan, b) fleksiyon-yan ve c) sagittal mr görüntüleri ve d) postoperatif yan grafisi. Fleksiyon grafisinde sublüksasyon ve nörolojik yakınmaları olan hastaya kranioservikal posterior enstrümantasyon ve füzyon sonrası yakınmaları düzelmiştir (Prof. Dr. Muharrem Yazıcı'nın arşivinden izniyle alınmıştır).

- Subaksiyal bölge (C3-C7):

Posterior atlanto-dens interval 14 mm'den küçükse veya subaksiyal sublüksasyon 3,5 mm'den fazlaysa dekompresyon ve fiksasyon gerekir⁽⁹⁾. Posterior longitudinal ligaman kalınlaşmış veya kemikleşmişse ve kord basısına sebep oluyorsa, çok seviye vertebrektomi ve kafes uygulanmalı. Belirgin anterior kompresyon yok fakat pincer kompresyon varsa ve ligamentum flavum kalınlaşmışsa, posterior laminoplasti ve lateral duvar fiksasyonu tercih edilir. Servikal laminektomi gizli instabilite yaratmamak amacıyla ileri ciddi vakalarda tercih edilmelidir ve lateral duvar veya faset vida fiksasyonu ile birlikte yapılmalıdır⁽⁵⁰⁾.

- Torakolomber kifoz:

Spinal dekompresyon ve deformitenin düzeltilmesi ilerleyici kifoz durumunda endikedir. Rijit kifoz varlığında anterior dekompresyon, diskektomi ve anterior füzyon ile beraber yapılmalıdır⁽⁵⁰⁾.

Hem deformite hem de dekompresyon-füzyon cerrahisinde intraoperatif nörofizyolojik monitörizasyon kullanılmalıdır^(23,43,51,59).

- Cerrahi tedavi sonuçları:

Literatür az sayıda seri ve vaka sunumu bildirilmiş olup genellikle erken dönem iyi füzyon sonuçları bildirilmektedir^(2,11,17,19,27,42,52). Postoperatif komplikasyonları belirlemek ve yönetmek için (geç instabilite gibi) uzun dönem sonuçları gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır. 5 yıldan daha uzun verileri içeren çok az sayıda çalışma mevcuttur^(2,42,53,60). Tekrarlayan instabilite füzyondan 5-6 sene sonra nörolojik ilerlemeyle ortaya çıkar ve bu önemli bir durumdur.

Sadece dekompresyon yapılan hastaların yaklaşık olarak yarısında ilerleyici instabilite geliştiği düşünülmektedir⁽⁵⁰⁾. Progresif instabilitede çoklu füzyon cerrahisinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir⁽⁶¹⁾.

- Gelecek perspektifleri:

Halen Morquio'lu hastalarda hazırlanmış sistemik bir kılavuz bulunmamaktadır. Mukopolisakkarozlu hastalarda MR'de spinal kord

kanal ilişkisini belirlemede kullanılan bir skorlama sistemi tariflenmiştir⁽²⁵⁾. Bir diğer çalışmada optimal cerrahi zamanlaması için skorlama sistemi tanımlanmıştır⁽³⁴⁾.

GALNS'de (N-asetil galaktozamin-6-sülfat sülfataz) p.Gly116 Val mutasyonu bulunan hastalarda daha erken ve daha yüksek insidansla mukopolisakkaridoz IVA görüldüğü gösterilmiştir⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾. Enzim replasman tedavileri (elosülfaz alfa) üzerinde çalışmalar devam etmektedir⁽²⁸⁾. İlk elde edilen sonuçlar, mukopolisakkaridoz VI üzerinde düzgün kemik gelişimi, spinal kord basısı ve instabiliteyi önlemede etkili bulunmuştur^(13, 32).

Kök hücre ve enzim replasman tedavisi ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır^(57,62).

2014 yılında Morquio A hastalarının tedavi ve takipleri ile ilgili iki ayrı kongrede multidisipliner tedavi kılavuzları oluşturulmuş ve 2015 yılında yayınlanmıştır⁽¹⁶⁾.

KAYNAKLAR:

- 1- Ahmed R, Traynelis VC, Menezes AH. Fusions at the craniovertebral junction. *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 1209–1224.
- 2- Ain MC, Chaichana KL, Schkrohowsky JG. Retrospective study of cervical arthrodesis in patients with various types of skeletal dysplasia. *Spine* 2006; 31: E169–174.
- 3- Ashraf J, Crockard HA, Ransford AO, Stevens JM. Transoral decompression and posterior stabilisation in Morquio's disease. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1318–1321.
- 4- Beighton P, Craig J. Atlanto-axial subluxation in the Morquio syndrome. Report of a case. *J Bone Joint Surg* 1973; 55-B: 478–481.
- 5- Belani KG, Krivit W, Carpenter BL, Braunlin E, Buckley JJ, Liao JC, Floyd T, Leonard AS, Summers CG, Levine S. Children with mucopolysaccharidosis: perioperative care, morbidity, mortality, and new findings. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 403–408.
- 6- Blaw ME, Langer LO. Spinal cord compression in Morquio-Brailsford's disease. *J Pediatr* 1969; 74: 593–600.
- 7- Boor R, Miebach E, Bruhl K, Beck M. Abnormal somatosensory evoked potentials indicate compressive cervical myelopathy in mucopolysaccharidosis. *Neuropediatrics* 2000; 31:122–127.

- 8- Brailsford JF. Chondro-osteo-dystrophy. Roentgenographic and clinical features of a child with dislocation of vertebrae. *Am J Surg* 1929; 7: 404–410.
- 9- Castel E, Benazet JP, Samaha C, Charlot N, Morin O, Saillant G. Delayed closed reduction of rotatory atlantoaxial dislocation in an adult. *Eur Spine J* 2001; 10: 449–453.
- 10- Charrow J, Alden T, Breathnach CA, Frawley GP, Hendriksz CJ, Link B, Mackenzie WG, Manara R, Offiah AC, Solano ML, Theroux M. Diagnostic evaluation, monitoring, and perioperative management of spinal cord compression in patients with Morquio syndrome. *Mol Genet Metab* 2015; 114 (1): 11-18.
- 11- Dalvie S, Skinner J, Vellodi A, Noorden MH. Mobile thoracolumbar gibbus in Morquio type A: the cause of paraparesis and its management. *J Pediatr Orthop B* 2001; 10: 328–330.
- 12- Davison JE, Kearney S, Horton J, Foster K, Peet AC, Hendriksz CJ. Intellectual and neurological functioning in Morquio syndrome (MPS IVa). *J Inherit Metab Dis* 2013; 36 (2): 323-328.
- 13- Furujo M, Kubo T, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 597–602.
- 14- Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R, Guffon N, Burton BK, Hendriksz CJ, Mitchell J, Martins A, Jones S, Guelbert N, Vellodi A, Hollak C, Slasor P, Decker C. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab* 2013; 109 (1): 54-61.
- 15- Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, Summers CG, Wright E, Braunlin E. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36 (2): 309-322.
- 16- Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, Raiman J, Villareal MS, Savarirayan R. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A* 2015; 167A (1): 11-25.
- 17- Holte DC, Rogers MA, Ransford AO, Crockard HA. Thoracic spinal cord compression in Morquio-Brailsford's disease. *Neuro-Orthopedics*. 1994; 16: 31–37.
- 18- Horovitz DD, Magalhães Tde S, Pena e Costa A, Carelli LE, Souza e Silva D, de Linhares e Riello AP, Llerena JC Jr. Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 295–300.

- 19- Houten JK, Kinon MD, Goodrich JT. Morquio's syndrome and craniocervical instability. *Pediatr Neurosurg* 2011; 47: 238–240.
- 20- Hughes DG, Chadderton RD, Cowie RA, Wraith JE, Jenkins JP. MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio's disease. *Neuroradiology* 1997; 39: 381–385.
- 21- Kessler JT. Congenital narrowing of the cervical spinal canal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 1218–1224.
- 22- Kopits SE. Orthopedic complications of dwarfism. *Clin Orthop Relat Res* 1976; 114: 153–179 .
- 23- Krammer MJ, Wolf S, Schul DB, Gerstner W, Lumenta CB. Significance of intraoperative motor function monitoring using transcranial electrical motor evoked potentials (MEP) in patients with spinal and cranial lesions near the motor pathways. *Br J Neurosurg* 2009; 23: 48–55.
- 24- Lachman R. *Taybi and Lachman's radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias*. Mosby, Philadelphia 2007.
- 25- Lachman R, Martin KW, Castro S, Basto MA, Adams A, Teles EL. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med* 2010; 3: 109–118.
- 26- Leadley RM, Lang S, Misso K, Bekkering T, Ross J, Akiyama T, Fietz M, Giugliani R, Hendriksz CJ, Hock NL, McGill J, Olaye A, Jain M, Kleijnen J. A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. *Orphanet J Rare Diseases* 2014; 9: 173.
- 27- Lipson SJ. Dysplasia of the odontoid process in Morquio's syndrome causing quadriparesis. *J Bone Joint Surg* 1977; 59-A: 340–344.
- 28- Lyseng Williamson KA. Elosulfase Alfa: a review of its use in patients with mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome). *Biodrugs* 2014; 28 (5): 465–475.
- 29- Mackenzie WG, Dhawale AA, Demczko MM, Ditro C, Rogers KJ, Bober MB, Campbell JW, Grissom LE. Flexion-extension cervical spine MRI in children with skeletal dysplasia: is it safe and effective? *J Pediatr Orthop* 2013; 33: 91–98.
- 30- Madawi AA, Casey AT, Solanki GA, Tuite G, Veres R, Crockard HA. Radiological and anatomical evaluation of the atlantoaxial transarticular screw fixation technique. *J Neurosurg* 1997; 86: 961–968.
- 31- McDonald A, Steiner R, Kuehl K, Turbeville S. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr Rehabil Med* 2010; 3: 119–127.
- 32- McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, de Lore D, Swiedler SJ, Hopwood JJ. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age—a sibling control study. *Clin Genet* 2010; 77: 492–498.

- 33- McLaughlin AM, Farooq M, Donnelly MB, Foley K. Anaesthetic considerations of adults with Morquio's syndrome - a case report. *BMC Anesthesiol* 2010; 10: 2.
- 34- Möllmann C, Lampe CG, Müller-Forell W, Scarpa M, Harmatz P, Schwarz M, Beck M, Lampe C. Indications for craniocervical spinal cord decompression in patients with mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A syndrome). *JIMD Rep* 2013; 11: 65-72.
- 35- Montano AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 165-174.
- 36- Morgan KA, Rehman MA, Schwartz RE. Morquio's syndrome and its anaesthetic considerations. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 641-644.
- 37- Morquio L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. *Arch Med Enf Paris* 1929; 32: 129-135.
- 38- Müller-Forell W, Schulze Frenking G, Amraoui Y, Beck M. Mucopolysaccharidoses (MPS). Clinical and Neuroradiological Aspects of the Different Types. *Clin Neuroradiol* 2007; 17: 141-158.
- 39- Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 1997; 101: 355-358.
- 40- Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A* 2003; 123A : 310-313.
- 41- Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19: 357-365.
- 42- Ransford AO, Crockard HA, Stevens JM, Modaghegh S. Occipito-atlanto-axial fusion in Morquio-Brailsford syndrome. A ten-year experience. *J Bone Joint Surg* 1996; 78-B: 307-313.
- 43- Sala F, Palandri G, Basso E, Lanteri P, Deletis V, Faccioli F, Bricolo A. Motor evoked potential monitoring improves outcome after surgery for intramedullary spinal cord tumors: a historical control study. *Neurosurgery* 2006; 58: 1129-1143.
- 44- Shukla D, Arvind S, Devi BI. Myelopathy in a dwarf: a case of Morquio's syndrome without odontoid hypoplasia. *Neurol India* 2011; 59: 126-127.
- 45- Solanki GA, Crockard HA. Peroperative determination of safe superior transarticular screw trajectory through the lateral mass. *Spine* 1999; 24: 1477-1482.
- 46- Solanki GA, Madawi AA, Casey ATH, Crockard HA. Morphometric analysis of the axis, with particular reference to posterior screw fixations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 550-551.

- 47- Solanki G, Vijay S, Chakrapani A, Hendriksz C. Progressive spinal instability in MPS - Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (RhBMP-2) to augment posterior spine fusion. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 435P.
- 48- Solanki GA, Ekanayake J, Roy D, Vijay S, Hendriksz C, Chakrapani A. Morquio-Brailsford p.Gly116Val genotype: a previously unreported mutation. Does it lead to severe spinal involvement? *Childs Nerv Syst* 2009; 25: 1345–1346.
- 49- Solanki GA, Ekanayake J, Roy D, Hendriksz C, Vijay S, Chakrapani A. P.GLY116VAL mutation in Morquio-Brailsford syndrome: evidence for severe spinal involvement. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 566.
- 50- Solanski GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R, Lampe CG, Beck M, Mackenzie WG, Hendricks CJ, Harmatz PR. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36 (2): 339–355.
- 51- Stecker MM. A review of intraoperative monitoring for spinal surgery. *Surg Neurol Int* 2012; 3: S174–187.
- 52- Stevens JM, Kendall BE, Crockard HA, Ransford A. The odontoid process in Morquio-Brailsford's disease. The effects of occipitocervical fusion. *J Bone Joint Surg* 1991; 73-B: 851–858.
- 53- Svensson O, Aaro S. Cervical instability in skeletal dysplasia. *Acta Orthop Scand* 1988; 59: 66–70.
- 54- Theroux MC, Nerker T, Ditro C, Mackenzie WG. Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio syndrome. *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 901–907.
- 55- Tomatsu S, Montaña AM, Nishioka T, Gutierrez MA, Peña OM, Tranda Firescu GG, Lopez P, Yamaguchi S, Noguchi A, Orii T. Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A). *Hum Mutat* 2005; 26: 500–512.
- 56- Tomatsu S, Montaña AM, Oikawa H, Smith M, Barrera L, Chinen Y, Thacker MM, Mackenzie WG, Suzuki Y, Orii T. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 931–945.
- 57- Tomatsu S, Sawamoto K, Almeciga-Diaz CJ, Shimada T, Bober MB, Chinen Y, Yabe H, Montano AM, Giugliani R, Kubaski F, Yasuda E, Rodriguez-Lopez A, Espejo-Mojica AJ, Sanchez OF, Mason RW, Barrera LA, Mackenzie WG, Orii T. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 1937-1953.

- 58- Torg JS, Corcoran TA, Thibault LE, Pavlov H, Sennett BJ, Naranja RJ Jr, Priano S. Cervical cord neurapraxia: classification, pathomechanics, morbidity, and management guidelines. *J Neurosurg* 1997; 87: 843–850.
- 59- Ulkatan S, Neuwirth M, Bitan F, Minardi C, Kokoszka A, Deletis V. Monitoring of scoliosis surgery with epidurally recorded motor evoked potentials (D wave) revealed false results. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 2093–2101.
- 60- White KK, Steinman S, Mubarak SJ. Cervical stenosis and spastic quadriparesis in Morquio disease (MPS IV). A case report with twenty-six-year follow-up. *J Bone Joint Surg* 2009; 91-A: 438–442.
- 61- Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995; 72: 263–267.
- 62- Yabe H, Tanaka A, Chinen Y, Kato S, Sawamoto K, Yasuda E, Shintaku H, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic stem cell transplantation for Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016; 117 (2): 84-94.

4.3. Sly Sendromu

Emre KARADENİZ, İ. Teoman BENLİ

GİRİŞ:

Çok nadir olarak görülen ve lizozomal depo hastalığı olan Sly Sendromu, yağ ve karbonhidratların daha basit moleküllere parçalanmasını sağlayan beta glukuronidaz enziminin eksikliği sonucu gelişmektedir. Sly Sendromu, Mukopolisakkaridoz Tip VII olarak da isimlendirilir.

Sly Sendromu, adını bu hastalığı 1969 yılında ilk tanımlayan kişi olan William S. Sly' dan almaktadır.

Tüm mukopolisakkaridoz türlerinin insidansı 25.000 canlı doğumda bir iken, daha da nadir görülen Sly Sendromu'nun prevalansı, 1\250.000'den azdır⁽⁶⁾.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Sly Sendromu; otozomal resesif genetik geçiş gösterir. Defektif gen 7q11'de lokalizedir ve beta glukuronidaz geninde 50 den fazla mutasyon tanımlanmıştır^(7,11-12). (Online Mendelian Inheritance in Man 253220).

Sly Sendromunda, beta glukuronidaz enzim eksikliğine bağlı olarak parçalanamayan yağ ve karbonhidratlar, vücutta santral sinir sistemide dahil olmak üzere tüm dokularda; dermatan sülfat, heparan sülfat ve

kondroitin sülfat olarak birikir. Bu üç glikozaminoglikanın dokularda giderek artan birikimi organ ve doku sistemlerinin ilerleyici disfonksiyonuna yol açar.

Paul ve arkadaşları, 2013 yılında Sly Sendromu (mukopolisakkaridoz VII) hastalıklı köpeklerde mitral kapakta meydana gelen değişiklikleri histolojik olarak ortaya koymuşlardır⁽⁸⁾. Bu çalışmada; Sly Sendromu vakalarında, mitral kapakta kollajen liflerinin elektron mikroskobu ile incelenmesinde normal uzunlukta olmasına rağmen paralel yerleşimli olmadıklarını ortaya koymuşlardır. Tanımlanan bu bulgular Sly Sendromunun kas iskelet sistemi ve bağ dokusu semptomlarını açıklayan temel patoloji olabilir.

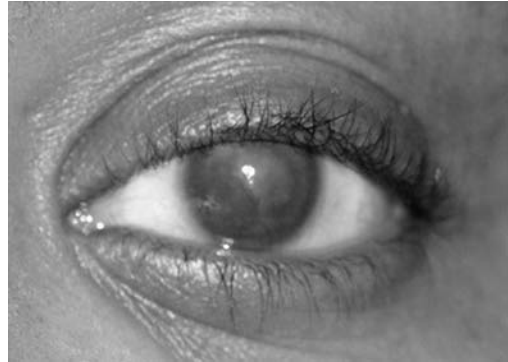
KLİNİK:

Sly Sendromu kliniği, Tip I mukopolisakkaridoz olan Hurler Sendromu semptomlarına çok benzemektedir. Hastalığın şiddeti, Sly Sendromlu hastanın beta glukuronidaz enzimi seviyesinin normal seviyeye oranına göre değişir. Enzim seviyesi düşük hastalarda klinik daha ağır seyrederek.

Hafif vakalarda, yetişkin yaşa kadar hayatta kalabilme mümkündür ve bu olgularda osteoartrit sıktır. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına ek olarak hepatomegali, splenomegali görülür. Büyüme ve motor yetenek gelişimi etkilenir ve mental retardasyon gelişir (Şekil-1 ve 2.).



Şekil-1. Sly Sendromlu çocuğun tipik yüz görünümü



Şekil-2. Korneal bulutlanma.

Hastalarda genellikle akciğer kapasitesinin ilerleyici düşüklüğü sonucu solunum yetmezliği gelişir.

Sly Sendromlu hastalarda kaba yüz hatları, makrosefali, frontal çıkıntı fenotipik olarak belirgin iken, sagittal lambdoid sütürün erken kapanması ve J- şeklinde sella tursika görülür. Hastaların gözlerinde korneal opasite ve iris kolobomu gelişimi siktir.

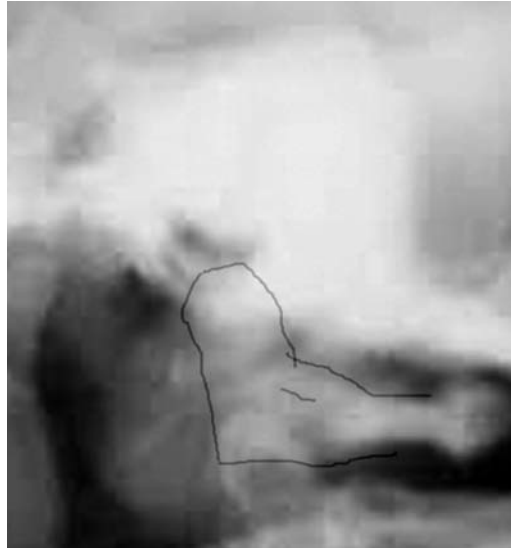
Burunda öne dönük burun delikleri ve çökük burun kemeri görülür. Hastaların ağızlarında belirgin alveoler çıkıntılar ve yarık damak görülür.

Hastaların gövdelerinde toraks deformitesi olarak sıklıkla pektus karinatus, daha az sıklıkta pektus ekskavatus, kürek şeklinde kaburga, şiş abdomen görülür iken, inguinal ve umbilikal fitik gelişimi siktir.

Sly Sendromlu hastaların ekstremitelerinde, talipes, az gelişmiş ilium, femur başı aseptik nekrozu ve tübüler kemik kısalığı gelişebilir. Bu deformitelere ek olarak tüm kemiklerde disostozis multipleks gelişmesi mutattır.

OMURGA TUTULUMU:

Sly Sendromunda omurgada görülen deformiteler odontoid hipoplazi, vertebra gövdesi çökmesi, torakolomber kifoz ve skolyoz, intervertebral disk dejenerasyonu ve spinal kord basısı olabilir (Şekil-3,4) ^(1-3,9-10,13).



Şekil-3. Hipertofik odontoid



Şekil-4. Ciddi skolyozu olan Sly sendromlu bir çocuk.

Vertebra çökmeleri sonucu gibbus deformitesi, intervertebral disk hasarlanmaları sonucu instabilite ve ağrı gelişebilir. Radyografide vertebral end platelerde düzensizlik görülür.

Lachlan ve arkadaşları, 2012 yılında yaptıkları post mortem histokimyasal çalışmada, Sly Sendromlu insan omurgasında kemik-intervertebral disk geçiş aralığında kollajen varlığını ortaya koymuşlar ve bu kollajen liflerinin düzensiz yerleşimli olduğunu göstermişlerdir ⁽⁵⁾.

Sly Sendromlu hastalarda gerek odontoid hipoplazi gerek atlanto aksiyel instabilite nedeni ile quadriparazi vakaları bildirilmiştir. Bu sebeple Sly Sendromlu hastalarda rutin servikal omurga takibi yapılması önerilmektedir ⁽⁹⁾.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

Hastaların solunum fonksiyonları etkilendiğinden genelde ilerleyen yaşlarda trakeostomi açılmasına ihtiyaç duyarlar ve bu sürekli ventilatör ihtiyacına kadar ilerler. Diğer mukopolisakkaridoz tipleri için başarılı enzim replasman tedavileri (ERT) tanımlanmış ise de, Sly sendromu için onaylanmış bir ERT henüz mevcut değildir. Ancak, Fox JE ve arkadaşları, 2015 yılında 12 yaşındaki bir çocuğa rekombinant insan beta glukuronidaz (rhGUS) enzimi infüzyonu ile başarılı sonuçlar aldıklarını duyurmuşlardır⁽⁴⁾. Yapılan bu rhGUS infüzyonu sonrasında tolerans iyi bulunurken ciddi bir yan etki tespit edilmemiştir. Ayrıca hastanın uygulanan 24 haftalık rhGUS infüzyonu sonucunda; idrar glikozaminoglikan çıkışı % 50 azalma, dalak ve karaciğerde küçülme, akciğer kapasitesinde artış ve oksijen ihtiyacında azalma tespit etmişlerdir. Bu umut verici nedene yönelik tedavi çalışmaları, gelecekte bizleri semptomları tedavi etmek zorunda kalmaktan uzaklaştıracak gibi gözükmektedir.

Sly Sendromlu hastalarda görülen omurga deformitelerine cerrahi yaklaşım günümüz cerrahi prensipleri ile aynıdır. Ancak hastaların eşlik eden akciğer ve kalp yetmezliği bulguları ve diğer komorbiditeleri cerrahiyi daha da zor hale getirmektedir. Bu zorlu cerrahiler, konservatif tedavi uygulamalarını daha da tercih edilir hale getirir.

Hastalarda gelişen instabilite ve nörolojik araz nedeni ile kaçınılmaz hale gelen cerrahi uygulamalarına ilişkin çok sınırlı sayıda vaka tespit edilmiştir.

Dickerman RD ve arkadaşları 2004 yılında yayınladıkları bir vaka takdiminde; 17 aylık Sly Sendromlu hastada, kraniovertebral instabilite ve kord basısı tespit edilmiş ve hastaya oksiput-C3 dekompresyonu sonrası, enstrumentasyon ve otogreft ile füzyon uygulanmış ve halo ile takip edilmiş, füzyon sağlanmıştır⁽³⁾. Anılan çalışmada gerekli preoperatif planlama ile bu hastaların başarılı bir şekilde ameliyat edilebileceği bildirilmiştir.

KAYNAKLAR:

- 1- Beaudet AL, DiFerrante NM, Ferry GD, Nichols BL Jr, Mullins CE. Variation in the phenotypic expression of beta-glucuronidase deficiency. *J Pediatr* 1975; 86: 388–394.
- 2- De Kremer RD, Givogri I, Argarana CE, Hliba E, Conci R, Boldini CD, Capra AP. Mucopolysaccharidosis type VII (beta-glucuronidase deficiency): a chronic variant with an oligosymptomatic severe skeletal dysplasia. *Am J Med Genet* 1992; 44: 145–152.
- 3- Dickerman RD, Colle KO, Bruno CA Jr, Schneider SJ. Craniovertebral instability with spinal cord compression in a 17-month-old boy with Sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII): a surgical dilemma. *Spine* 2004; 29: E92–E94.
- 4- Fox JE, Volpe L, Bullaro J, Kakkis ED, Sly WS. First human treatment with investigational rhGUS enzyme replacement therapy in an advanced stage MPS VII patient. *Mol Genet Metab* 2015; 114(2): 203-208.
- 5- Lachlan J Smith, Guilherme Baldo, Susan Wu, Yuli Liu, Michael P Whyte, Roberto Giugliani, Dawn M Elliott, Mark E Haskins, Katherine P Ponder. Pathogenesis of lumbar spine disease in mucopolysaccharidosis VII. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1-2): 153–160.
- 6- Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 1997; 101(3): 355-358.
- 7- Oshima A, Kyle JW, Miller RD, Hoffmann JW, Powell PP, Grubb JH, Sly WS, Tropak M, Guise KS, Gravel RA. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-glucuronidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 685–689
- 8- Paul W. Bigg, Guilherme Baldo, Meg M. Sleeper, Patricia A. O'Donnell, Hanqing Bai, Venkata R.P. Rokkam, Yuli Liu, Susan Wu, Roberto Giugliani, Margret L. Casal, Mark E. Haskins, Katherine P. Ponder. Pathogenesis of Mitral Valve Disease in Mucopolysaccharidosis VII Dogs. *Mol Genet Metab* 2013; 110(3): 319–328.
- 9- Pizzutillo PD, Osterkamp JA, Scott CI Jr, Lee MS. Atlantoaxial instability in mucopolysaccharidosis type VII. *J Pediatr Orthop* 1989; 9: 76–78.
- 10- Sly WS, Quinton BA, McAlister WH, Rimoin DL. Beta glucuronidase deficiency: report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *J Pediatr* 1973; 82: 249–257.
- 11- Sly WS, Vogler C, Grubb JH, Zhou M, Jiang J, Zhou XY, Tomatsu S, Bi Y, Snella EM. Active site mutant transgene confers tolerance to human beta-glucuronidase without affecting the phenotype of MPS VII mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2205–2210.
- 12- Tomatsu S, Montano AM, Dung VC, Grubb JH, Sly WS. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly syndrome). *Hum Mutat* 2009; 30: 511–519.
- 13- Vogler C, Levy B, Kyle JW, Sly WS, Williamson J, Whyte MP. Mucopolysaccharidosis VII: postmortem biochemical and pathological findings in a young adult with beta-glucuronidase deficiency. *Mod Pathol* 1994; 7: 132–137.

V. BÖLÜM METABOLİK VE ENDOKRİN SENDROMLAR

5.1. Osteogenesis İmperfekta

Turgut AKGÜL

GİRİŞ:

Osteogenesis imperfekta, kollojen sentezinde kalitatif veya kantitatif olarak meydana gelen hatalardan kaynaklanmaktadır. Osteogenesis imperfekta hastalığı kalıtsal olarak otozomal dominant veya resesif geçiş göstermekle beraber spontan mutasyonlar ile olabileceği de bildirilmiştir (3,9,12). Osteogenesis imperfekta, 1/5000 ile 10000 arasında görülme insidansına sahiptir. Osteogenesis imperfektalı hastaların klinikleri, kemik kırılabilirliği, osteopeni, eklem gevşekliği, dentigenesis imperfekta, mavi siklara, kemik deformiteleri ve omurga eğriliği ile karakterizedir.

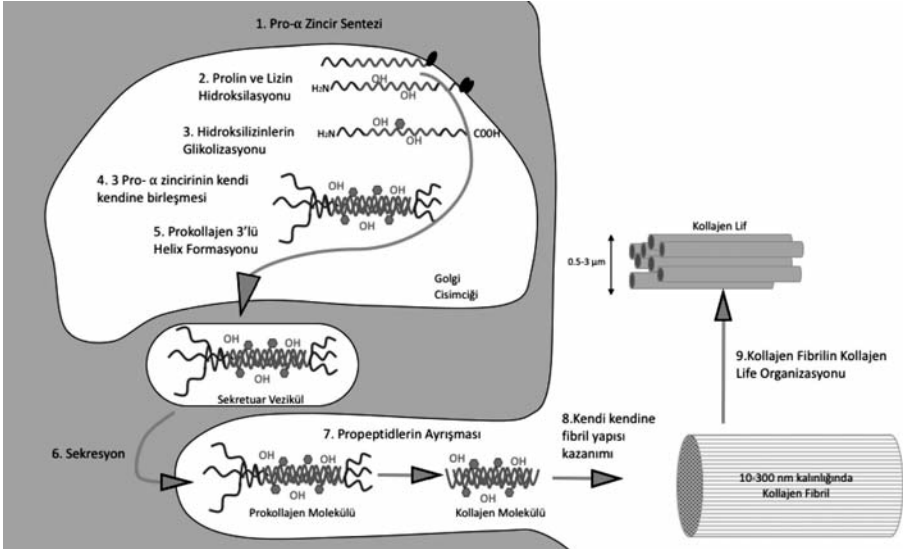
Osteogenesis imperfekta, kemik ve ligamanlarda yer alan Tip 1 kollojenin sentezinde meydana gelen defektin yerine ve yarattığı sonuca göre sınıflandırılmaktadır. Meydana gelen defektlerin şiddetine göre ise klinik görünüm ve hareket kapasiteleri farklılık göstermektedir. Osteogenesis imperfektalı hastaların ortopedik tedavisi, meydana gelen deformitelerin düzeltilmesi ve yeni oluşacak kırıkların engellenmesidir. Ortopedik cerrahi tedavide kullanılan güncel tedavi yaklaşımı ise intrameduller cihazların kullanılması şeklindedir.

GENETİK VE PATAOGENEZ:

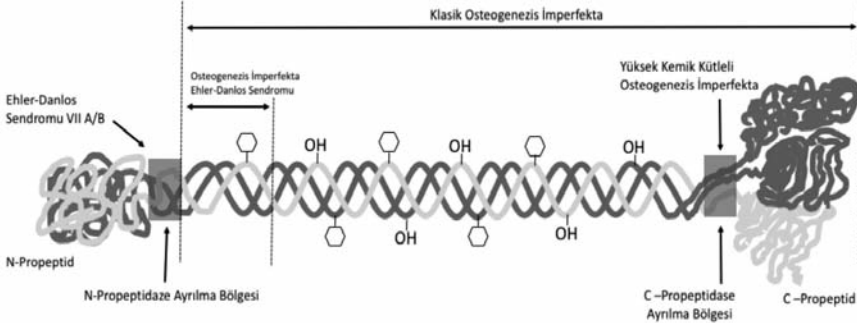
Osteogenezis imperfekta, genetik kalıtım ile nesillere aktarılan ve iskelet sistemi sorunları ile karakterize bir kalıtsal hastalıktır. Osteogenezis imperfekta, kemik, cilt ve tendonun ekstraselluler matriksinin protein yapısında bulunan Tip 1 kollojenin sentezindeki sorundan kaynaklanmaktadır. Genetik olarak; otozomal dominant kalıtım görülmekle beraber nadir olarak spontan mutasyonlarla veya her iki ebeveyninden resesif olarak kalıtım görülebilir. Tip 1 kollojen, kemiğin ana yapısal proteini olmakla beraber dentin, siklara, cilt, kulak kemikleri, damarlar ve kalp kapaklarında bağ dokusunun esasını oluşturmaktadır.

Tip 1 kollojen sentezinde meydana gelen hasarın şiddetine bağlı olarak klinik yansımaları farklılık göstermektedir. Tip 1 kollojen 2 adet α^1 ve 1 adet α^2 zincirinin üçlü sarmal olarak birbirine sarılması ile meydana gelmektedir. Her iki zincirin öncül yapıları endoplazmik retinakulumda sentezlenmekte ancak genetik olarak farklı kodlara sahiptirler. Kollojenin α^1 zinciri, 17. kromozomun uzun kolunda lokalize olan COL1A1 ve 7. kromozomun uzun kolunda lokalize COL1A2 tarafından kodlanmaktadır. Kollojen sentezinde öncü olan prokollajen oluştuğunda, bitim noktalarına bağlanan globüler propeptidler ile N-terminal ve C-terminal olarak işaretlenmektedir. Sarmal yapının katlanmaları ise C-terminal uçtan başlayıp N-terminal uca doğru olmaktadır. Katlanma esnasında sarmal yapının oluşmasında esas sorunlu olan, kesintiye uğramadan devam eden glisin-Xaa-Yaa üçlemesidir. Glisin sarmal yapının iç tarafında yer alarak, zincirler arasında köprü görevi görmektedir. Endoplazmik retinakulumdan prokollajen olarak sentezlenen kollojen ekstraselluler aralıkta Tip 1 kollojen haline gelmektedir. Burada özgün proteazlar ile beraber C ve N terminal uçlar uzaklaştırılır. Bu işlemden sonra kollojen dokularda fibriller olarak bir araya gelip spontan olarak çaprazlaşarak stabilizasyon sağlamaktadır (Şekil-1).

Tip 1 kollojen sentezinde meydana gelen sorunlarda kas iskelet sistemini ön planda etkileyen patolojiler açığa çıkmaktadır. Osteogenezis imperfekta ve Ehler Danlos sendromu bunlar arasında yer almaktadır. Kollojen sentezinde meydana gelen defektler, farklı basamaklarda meydana gelebilmektedir (Şekil-2).



Şekil-1. Tip 1 kollojen sentezindeki basamaklar



Şekil-2. Tip 1 kollojen sentezinde meydana gelen sorunların şematizasyonu

Osteogenesis imperfektaya sebep olan esas yapısal sorun glisin mekanizmasında meydana gelen defektlerdir. Glisinde meydana gelen defekt sonrasında sarmal yapının oluşmasında sorun meydana gelmektedir. α^1 zincirde meydana gelen glisin defektleri ölümcül olmakla beraber, α^2 zincirinde meydana gelen defektler ise yaşamı tehdit etmeksizin seyretmektedir. Kollojen sentezinde $< \% 5$ oranında mutasyonlar prokollajenin C-propeptid bölgesinde meydana gelerek klasik osteogenesis imperfektaya sebep olmaktadır. Kollojende meydana

gelen primer yapısal sorunlar, normal kollojenin azalmasından daha önemli sonuçlar doğuran intrasellüler metabolizma hatası ile meydana gelmektedir. Mutasyona uğramış kollojen yapısı ve düzensiz çalışan endoplazmik retikulum nedeni ile bozulmuş kemik yapısı meydana gelmektedir.

Prokollojenin ekstrasellüller aralıkta N-propeptid ve C-propeptid kalıntılarının temizlenmesi esnasında meydana gelen sorunlar osteogenezise sebep olmaktadır. Eğer N-propeptid ayrımını sağlayan metalloenzim sentezinde sorun varsa Ehler Danlos sendromu meydana gelirken, N propeptid bölgesinde α^1 ve α^2 zincirlerinin sarmal yapısında rezidüel ilk 85 bölgesinde meydana gelen defektler sarmal yapı oluşmasına ve N-propeptid temizlenme bölgesinin oluşumuna engel olduğundan Ehler Danlos ile beraber osteogenezis imperfekta görülür. Defekt α^1 zincirinde ise osteogenezis imperfekta hakim iken, α^2 zincirinde ise Ehler Danlos bulguları daha hakim olacaktır. Klinik olarak hastalarda yaygın eklem ve paraspinal kaslarda gevşeklik görülür. Paraspinal kaslarda meydana gelen gevşeklik ile beraber erken ve agresif skolyozlar meydana gelebilir. Benzer şekilde C-propeptid seviyesinde dominant tipte temizleme alanında defekt var iken resesif formda ise enzim sentezinde sorun olmaktadır. Bu tipte yüksek kemik kitlesine sahip osteogenezis meydana gelmektedir. Bu tip osteogenezilerde 0 ile 3 arasında z skora sahip kemik yapısı ile hafif derecede osteogenezis bulgularına sahiptir.

Kollojenin sarmal yapısının oluşması esnasında hidroksilasyondan sorumlu prolin 3 hidroksilasyon (P3H1, CRTAP, CyPB) komponentlerinde meydana gelen defektler nadir görülen ve ölümcül seyreden tip VII, VIII (CRTAP), IX (CRTAP, P3H1) ve XIV (TMM38B) osteogenezis imperfektaya neden olmaktadır. Bu tiplerde osteokondrodistrofi, neonatal kırıklar, geniş ve tübüler yapısı oluşmamış uzun kemikler, beyaz siklere, rizomeli ile karakterizedir.

Katlanma veya çaprazlaşmadan sorumlu olan FKBP65 enzimini kodlayan FKBP10'ta meydana gelen defektler osteogenezis imperfektanın nadir tiplerini meydana getirmektedir. Buradaki defekt sonrasında tip XI osteogenezis imperfekta ve osteogenezis imperfekta bulguları ile giden

bruck sendromu gelişmektedir. Bu hastalarda ilerleyen deformite, uzun kemiklerde kırıklar, normal diş ve siklara yapısı ile beraber orta mobilizasyon potansiyeli ve skolyoz bulunmaktadır.

Ossifikasyon ve mineralizasyon bozukluğu ile giden osteogenezis imperfekta tipleri ise tip V ve VI osteogenezis imperfektadır. Tip V otozomal dominant kalıtıma sahip iken Tip VI resesif aktarıma sahiptir.

Osteoblast farklılaşmasını kontrol eden üç gende meydana gelen defektler sonrasında osteoblast gelişimindeki yetersizlikten dolayı kollojen sentezinde yetersizlik meydana gelecektir. WNT1 gen defekti (tip XV), CREB3L1 gen defekti (tip XVI) ve SP7 gen defekti (tip XII) olarak belirlenmiştir. Burada kantitatif olarak osteoporoz meydana gelmektedir.

Kollojen sentezinde defekt meydana gelmesi sonrasında, Tip 1 kollojenin yerine daha kalitesiz bir kollojen dokusu görev almaktadır. Kemik yapısında, encondral ve intramembranöz kemik formasyonunda bozulma, trabeküler kemik dokusunda incelme ve dezorganizasyon mevcuttur. Osteoklast fonksiyonları normal olduğundan artmış osteoklast sayısına bağlı olarak rezorbsiyon yüzeylerinde artma bulunmaktadır. Osteoid dokusu, geniş ve şişman osteoblastlar tarafından sıkıştırılmıştır. Lamellar kemik yapısında bulunan lamella ince ve seyrek olarak bulunmaktadır. Kompakt kemik düşük kaliteli haversian sistemi olmayan immature kemikten oluşmaktadır. Periost ve perikondrium normal olmakla beraber, fizis hattı geniş ve düzensizdir. Fizis bölgesinde proliferatif ve hipertrofik bölgede tipik kolonik yapısında bozulma bulunmaktadır ve kalsifiye zon incelmıştır.

Metafizler bölgede spongiöz kemik yapısı seyrek ve kemik yapısı genellikle örgümsü kemik yapısındadır. Kırık sonrasında belirgin periost reaksiyonu olmakta ve örgümsü kemik ile iyileşme meydana gelmektedir. Hastalarda osteoporoz bulunmakta ve kırıklar ile asimetrik fizis duraklamasına bağlı olarak deformiteler meydana gelmektedir. Uzun kemikler zayıf, küçük korteksler ileri derecede ince ve spongiöz kemik yetersizdir^(3,9,12,15).

KLİNİK VE SINIFLAMA:

Osteogenezis imperfekta için klinik sınıflamanın yanı sıra kollojen defektinde meydana gelen hasara göre de yapılan sınıflama bulunmaktadır. Looser ilk sınıflamasında doğum esnasında çoklu kırıklar ile doğan tiplere osteogenezis imperfekta kongenita ve doğumdan sonra kırıklar ile karakterize olan osteogenezis tarda olarak sınıflamıştır ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Ancak Shapiro bu sınıflamayı konjenita A,B ve tarda A,B olarak dört alt gruba ayırmıştır ⁽¹⁵⁾.

Konjenita Tip A'da doğum esnasında kırıklar bulunmaktadır. Radyolojik olarak uzun kemiklerde ve kotlarda kıvrık kemik yapısı bulunan, kırılabilir kafatası yapısı olan hastalar bu gruba dâhil edilmiştir. Bu hastalar doğum sonrasında kafa içi kanamalardan veya solunumsal sorunlardan ötürü kaybedilmektedir. Konjenita tip B'de ise doğum esnasında kırıklar olmasına rağmen uzun kemikler ve kotlar radyolojik olarak normale daha yakındır. Bu hastalar yaşam ile daha fazla bağdaşmaktadırlar. Tarda A'da ise yürüme öncesinde kırıklar meydana gelmektedir. Yürüme çağı öncesi kırıkların başlangıcı ambulasyon kapasitesi noktasında yardımcı olmaktadır. Tarda B'de yürüme çağı sonrasında kırıklar meydana gelmektedir.

Sillence, hastaları genetik ve klinik incelemeye göre dört farklı grupta toplamışlardır ⁽¹⁶⁾. Tip I ve IV otozomal dominant kalıtıma sahip iken Tip II ve III otozomal resesif kalıtıma sahiptir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar ile tip V'den XI'e kadar yeni tipler ortaya konulmuştur. Tip V hariç hepsi otozomal resesif kalıtıma sahiptir.

Osteogenezis imperfekta Tip I; En sık karşılaşılan tiptir. Bu gruptaki hastalar daha az kemik kırıkları ve deformite ile karakterizedir. Bu tipte genetik kalıtım sonrası mRNA da sorun olduğundan α^1 zincir sentezinde sorun meydana gelmektedir ve kantitatif olarak tip 1 kollojen azlığı mevcuttur. Ancak % 50 kadar sağlam tip 1 kollojen bulunduğu için hastalarda mutasyona uğramış kollojen bulunmamaktadır. Hastalarda yaygın osteoporoz, artmış kemik kırık riski, belirgin mavi siklere ve periferik işitme kaybı bulunmaktadır.

Osteogenezis imperfekta Tip II; Çok ileri derecede kemik kırık riski ile karakterize ve doğum esnasında veya sonrasında erken dönemde ölüm ile karakterizedir. Uzun kemiklerde kıvrılma, kafatası ossifikasyonunda gecikme mevcuttur. Otozomal resesif kalıtım ile olmakla beraber spontan mutasyonda buna eşlik edebilmektedir.

Osteogenezis imperfekta Tip III; Bu tipte ciddi kırık riski, multipl kırıklar, ilerleyici kemik deformiteleri ve büyümede duraklama bulunmaktadır. Tip III ve IV Tip I'e göre daha ciddi seyirlidir. Bu hastalarda tipik olarak üçgen yüz görünümü ve alında bombeleşme, kısa ekstremite ve vertebra kompresyonları görülür. Bu tipte kifoskolyoz ve baziler invajinasyon bulunabilir. Hayatta olan ve ciddi osteogenezisi olanlar bu grupta yer almaktadır. Doğumda var olan mavi siklere yaş ilerledikçe kaybolur ve erişkin dönemde normal hale gelir.

Osteogenezis imperfekta Tip IV; Bu gruptaki hastalarda hem kalitatif hem de kantitatif olarak Tip 1 kollojende sorun bulunmaktadır. Hastalarda meydana gelen kemik kırılabilirliği, kemik deformitesi ve osteoporoz farklı derecelerde kendini göstermektedir.

Osteogenezis imperfekta Tip V; uzun kemiklerde fizise komşu olarak radyodens bant varlığı, ön kolda interossöz membranın kalsifikasyonu ve kırık sonrası hipertrofik kallus formasyonunun varlığını içeren üçlemenin olması patognomonik bulgudur.

Tiplere göre klinik farklılıklar görülmekle beraber hastalık çoklu kemik kırıkları ile ortaya çıkmaktadır. Kırıklar en fazla, travmaya daha fazla maruz kaldığından alt ekstremitede ve femurda meydana gelmektedir. Uzun kemiklerde meydana gelen kırıklar deformitelere ve fizis hattında büyümenin duraklamasına neden olabilmektedir. Alt ekstremite kemiklerinde meydana gelen "bowing" deformitesinin önemli bir sebebi zayıf diafizer kemikte transvers kırıklar sonrasında kas kontraksiyonlarının etkisi olarak gösterilmektedir. Femurda anterolateral veya proksimal varus deformitesi, tibiada ise anterior veya anteromedial "bowing" olmaktadır.

Hastalarda üçgen surat, belirgin temporal ve parietal kemikler ile beraber ile dar alın karakteristiktir. Kafa şekli itibari ile askerlerin miğferlerine benzetilmektedir. Hastaların % 20 ile 40 arasında omurga sorunları ile karşılaşmaktadır. Kaslarda hipotoni ve eklemlerde değişen şiddette hiperlaksisite bulunabilir. Hasların ciltleri ince ve translusandır. Ciltte skar dokuları geniş olma eğilimindedir. Mavi siklolar tipik olarak bilinmekle beraber her vakada bulunmamakta ve erken dönemde görülmesine rağmen ilerleyen yaşlarda kaybolmaktadır. Dişlerde dentin metabolizmasında bozukluk meydana gelmektedir. Dişlerde kahverengi sarı veya mavimsi diş lekeleri bulunabilir. Hastalarda erişkin dönemde otoskleroz ve çeşitli derecelerde sağırılık görülebilir.

RADYOLOJİ:

Radyolojik incelemelerde multipl kırıklar, osteopeni ve kemik deformitesidir. Osteopeninin radyolojik karşılığı kortikal kemikte incelme ile beraber trabeküler kemik transparan görünümüdür (Şekil-3). Kafatasında oksiputun belirginleşmesi asker miğferi deformitesi, kafatası kubbesinde yassılaşma deformitesi bulunmakla beraber sıklıkla karaniumda multipl “wormian” kemikler görülebilir. Hastalığın şiddeti ile orantılı olarak bu bulguda artış görülür⁽¹³⁾.

Diafiz bölgesinde eğilme deformitesi olmakla beraber pelvis bölgesinde koksa vara ve asetabuler protrüzyon görülebilir (Şekil-4). Özellikle Tip V osteogenezis imperfektada klinik ve radyolojik olarak ostesarkom ile karışabilen hiperblastik kallus oluşumu görülebilir. Ön kolda interosseöz membranda ossifikasyonlar görülebileceği gibi metafiz bölgesinin fizis hattına komşu bölgesinde görülen kalsifikasyonlar “popcorn kalsifikasyon” görülebilir (Şekil-5).



Şekil-3. Osteogenezis imperfekta nedeniyle takip ettiğimiz 17 yaşında hastanın her iki femur grafisi.



Şekil-4. Asetabuler protrüzyon ile giden ileri derecede ağır deformiteler bulunan osteogenezis imperfekta hastasının radyolojik görüntüsü



Şekil-5. Osteogenezis imperfekta hastalarında görülen "popcorn" görüntüsü.

Bifosfonat tedavisi sonrası kemik içerisinde fizis duraklamasına benzer radyodens metafizer çizgiler görülebilir bunlar bazen kemik içinde kemik görünümü verebilir⁽⁷⁾ (Şekil-6).



Şekil-6. 17 yaşında hafif derecede ostegenezisi bulunan, mobilizasyon sorunu olmayan hastanın radyolojik ve klinik görüntüsü.

OMURGA SORUNLARI:

Normal pediatrik popülasyonda 6 yaş civarı spondilolizis % 4 ile 6 arasında spondilolistezis ise % 5 civarında iken osteogenezis imperfekta hastalarında, Hatz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada spondilolizis görülme sıklığı 7,5 yıl yaş ortalamasında % 8,2 ve spondilolistezis sıklığı % 10,9 olarak verilmektedir⁽⁸⁾.

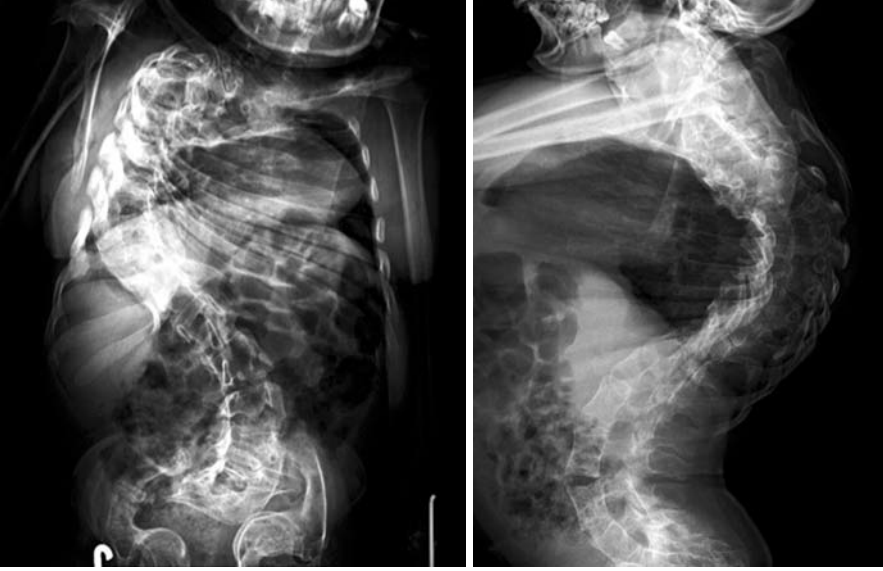
Osteogenezis imperfekta hastalarında skolyoz ile karşılaşılma oranı % 39 ile % 100 arasında bildirilmektedir^(1-2,6-7,10,17-19,21). Hastalığının tutulumun derecesi ile beraber skolyoz gelişme riski artmaktadır. Omurga eğriliğinin etiopatogenezi konusunda ise fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak üzerinde durulan teori ise primer multipl vertebra kırığına bağlı olarak vertebra büyüme plağında yaralanma meydana gelmesidir.

Spinal ligamanlarda meydana gelen hipermobilité, intervertebral disk anormallikleri ve bacak boyu eşitsizliği ile pelvik tilt sebebler arasında belirtilmektedir.

Watanabe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kemik Z skorlaması ile skolyoz arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Radyolojik olarak osteoporoz varlığında bikonkav vertebranın varlığı skolyoz gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Ishikawa ve arkadaşları puberte öncesi ardışık 6 veya daha fazla vertebrada bikonkav vertebra görülmesi ve 50 dereceden daha fazla Cobb açısının olması skolyoz gelişimi için risk faktörü olarak bildirmiştir⁽⁷⁾.

Omurga eğriliğinde tedavi konusunda tartışma olmakla beraber kabul edilen görüş 50 dereceden daha fazla olan eğriliklerin vital kapasiteyi olumsuz etkileyeceğinden cerrahi müdahale ile beraber eğriliğın ilerlemesinin durdurulması şeklinde olmalıdır (Şekil-6).

Widmann ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise 60 dereceden daha fazla olan omurga eğriliklerinde ciddi vital kapasite sorunları ile karşılaşıldığını bildirmişlerdir. Bu vital kapasitedeki değişimlerin hayat kalitesini olumsuz etkilediğini hatta osteogenezis imperfektalı erişkinlerdeki pulmoner morbiditenin ana kaynağı olduğunu vurgulamışlardır⁽¹⁹⁾. Göğüs duvarı deformitesinin veyahut kifoz deformitelerinin sanıldığı kadar akciğer kapasitesini skolyoz kadar olumsuz etkilemediği bu çalışmada gösterilmiştir⁽¹⁹⁾ (Şekil-7).



Şekil-7. Ağır derecede osteogenezis imperfekta nedeniyle takip edilen 17 yaşında, T skor -7,5 olan ve mobilizasyon sorunu olan hastanın ileri derecede kifoskolyoz deformitesinin radyolojik görüntüsü.

Osteogenezis hastalarında meydana gelen omurga deformiteleri Cobb açıları küçük olduğunda takip önerilmektedir (Şekil-8).

Konservatif tedavi yöntemleri olarak kullanılan breys tedavisi sekonder göğüs duvarı deformitelerine sebep olmakta ve bir kısım hastada aşırı terleme ile sıcaklık basması hissine sebep olmaktadır. Bu şikâyetler hastalarda uyumsuzluk yarattığından çok nadir vakalarda tercih edilebilmektedir.

Cerrahi tedavide anterior cerrahi gereksinimi çok nadir gerekirken esas tedavi posterior füzyon uygulanması şeklindedir. Uygulanan posterior cerrahi girişimler arasında insitu füzyon, Harrington rod veya Luque, laminar çengel ve pedikül vidaları uygulamaları bulunmaktadır^(1-2,6-8,10-11,17-20).

Yong-hing ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada insitu füzyon ve breysleme uygulanan vakaların sonuçlarının implant uygulananlara göre daha kötü olduğunu vurgulayarak implant kullanılmasının daha uygun olacağını bildirmişlerdir⁽²¹⁾. Tolboom ve arkadaşları, Luque veya çengel uygulamaları ile beraber % 30 düzelme sağlamış iken cerrahi sonrasında senelik 5 derece eğriliklerde artış olduğunu bildirmişlerdir⁽¹⁷⁾. Bu sonuçlara benzer olarak Janus ve arkadaşları da yüksek komplikasyon oranı bildirmişlerdir⁽⁸⁾.



Şekil-8. 5 yaşında osteogenezis imperfekta nedeni ile takip edilen hasta femur deformitesi nedeni ile opera edildi. Hastada mevcut olan skolyoz konservatif olarak takip edilmektedir.

Osteogenezis imperfekta olgularında kemik kalitesindeki zayıflık korreksiyonun yeteri kadar yapılmasına engel olmakta ve implant yetmezliğine bağlı sorunlar ile karşımıza gelmektedir. Chee-Huan ve ark yaptıkları çalışmada pedikül vidalarının kullanımı ile beraber daha başarılı korreksiyon elde edilmiş ve takiplerinde korreksiyon kaybı yaşanmamıştır⁽¹¹⁾. Posterior cerrahi girişim yapıldığında dikkat edilmesi gereken kanama diyatezlerine bağlı kanama miktarlarında artış olmasıdır.

Yılmaz ve ark yaptıkları 10 hastalık çalışmalarında, pedikül vidalarını yerleştirilmesi esnasında vida “pull out” dayanıklılığını artırmak için sement augmentasyonu uygulamışlardır. Bu teknik ile beraber Cobb açılarında % 50'lere varan düzelme elde etmişler ve korreksiyon kaybı saptamamışlar⁽²⁰⁾. Bu çalışmada vida çıkması ile vidaya bağlı komplikasyonların azaltılması için rijit krom-kobalt rod yerine daha esnek olan titanyum rod kullanılmasını önerilmektedir⁽²⁰⁾. Posterior cerrahi ile korreksiyon yapılacak olgularda kranioservikal bileşke sorunlarına dikkat etmek gerekir. Osteogenezis imperfekta olgularında bazılar invajinasyon görülme sıklığı % 25-71 arasında bildirilmektedir⁽⁴⁾.

Osteogenezis imperfekta olgularında meydana gelen skolyozların tedavisinde hastalığın tipi ve eğriliğın Cobb açısını tedavinin planlanmasında önem kazanmaktadır. Cerrahi tedavi planlanan olgularda osteoporozun düzeltilmesi için bifosfanat uygulanması kemik kalitesinde düzelme sağlayacaktır. Pedikül vidaları ile titanium rod kombinasyonların ile yapılan posterior cerrahiler ile ilerleyen deformiteler tedavi edilebilmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Benson DR, Newman DC. The spine and surgical treatment in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 1981; 159: 147-153.
- 2- Engelbert RH, Uiterwaal CS, van der Hulst A, Witjes B, Helders PJ, Pruijs HE. Scoliosis in children with osteogenesis imperfecta: influence of severity of disease and age of reaching motor milestones. *Eur Spine J* 2003; 12(2): 130-134.
- 3- Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2015; S0140-6736(15)00728-X.
- 4- Kim HKW. Metabolic and endocrine bone diseases. Chapter 41. In; Herring JA (Ed.). *Tachdjians's Pediatric Orthopaedics*, Fifth Edition. Elsevier, Philadelphia 2014, pp: e 473-e581.
- 5- Harkey HL, Crockard HA, Stevens JM, Smith R, Ransford AO. The operative management of basilar impression in osteogenesis imperfecta. *Neurosurgery* 1990; 27: 782-786.
- 6- Hatz D, Esposito PW, Schroeder B, Burke B, Lutz R, Hasley BP. The incidence of spondylolysis and spondylolisthesis in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2011; 31(6): 655-660.
- 7- Hoek KJ. Scoliosis in osteogenesis imperfecta, *J Bone Joint Surg* 1975; 57-A:136-138.

- 8- Ishikawa S, Kumar SJ, Takahashi HE, Homma M. Vertebral body shape as a predictor of spinal deformity in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg* 1996;78-A: 212-219.
- 9- Janus GJ, Finidori G, Engelbert RH, Pouliquen M, Pruijs JE. Operative treatment of severe scoliosis in osteogenesis imperfecta: results of 20 patients after halo traction and posterior spondylodesis with instrumentation. *Eur Spine J* 2000; 9(6): 486-491.
- 10- Norimatsu H, Mayuzumi T, Takahashi H. The development of the spinal deformities in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res* 1982; 162: 20-25.
- 11- Pan CH, Ma SC, Wu CT, Chen PQ. All pedicle screw fixation technique in correcting severe kyphoscoliosis in an osteogenesis imperfecta patient: a case report. *J Spinal Disord Tech* 2006; 19(5): 368-372.
- 12- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-1385.
- 13- Renaud A, Aucourt J, Weill J, Bigot J, Dieux A, Devisme L, Moraux A, Boutry N. Radiographic features of osteogenesis imperfecta. *Insights Imaging* 2013; 4(4): 417-429.
- 14- Shapiro F. Consequences of an osteogenesis imperfect diagnosis for survival and ambulation. *J Pediatr Orthop* 1985; 5: 456-462.
- 15- Shapiro JR, Sponsellor PD. Osteogenesis imperfecta: questions and answers. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 709-716.
- 16- Sillence D. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants, *Clin Orthop Relat Res* 1981; 159: 11-25.
- 17- Tolboom N, Cats EA, Helders PJ, Pruijs JE, Engelbert RH. Osteogenesis imperfecta in childhood: effects of spondylodesis on functional ability, ambulation and perceived competence. *Eur Spine J* 2004; 13(2): 108-113.
- 18- Watanabe G, Kawaguchi S, Matsuyama T, Yamashita T. Correlation of scoliotic curvature with Z-score bone mineral density and body mass index in patients with osteogenesis imperfecta. *Spine* 2007; 32(17): E488-E494.
- 19- Widmann RF, Bitan FD, Laplaza FJ, Burke SW, DiMaio MF, Schneider R. Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta. *Spine* 1999; 24(16): 1673-1678.
- 20- Yilmaz G, Hwang S, Oto M, Kruse R, Rogers KJ, Bober MB, Cahill PJ, Shah SA. Surgical treatment of scoliosis in osteogenesis imperfecta with cement-augmented pedicle screw instrumentation.. *J Spinal Disord Tech* 2014; 27(3): 174-180.
- 21- Yong-Hing K, MacEwen GD. Scoliosis associated with osteogenesis imperfect. *J Bone Joint Surg* 1982; 64-B(1): 36-43.

VI. BÖLÜM
NÖROMUSKÜLER
KÖKENLİ
SENDROMLAR

6.1. Arnold Chiari Sendromu

Uygur ER

GİRİŞ:

Chiari Malformasyonları (CM) beyin sapı, üst servikal bölge, serebellum ve bunları çevreleyen kemik yapıları ilgilendiren, posterior fossa içeriğinin foramen magnum altına, omurga kanalına doğru yer değiştirmesi ile karakterize bir grup konjenital hastalıktır⁽²⁶⁾. Tanımlanmaları 19. yy sonlarında yapılmıştır, ancak tanınmaları daha eski tarihlere uzanmaktadır.

Klinikleri, görüntülemeleri, tedavileri çok farklı olan CM tipleri tek bir patoloji gibi ele alınmaktan çok uzaktır. Bu nedenle yazının geri kalan kısımlarında CM olarak tip I malformasyondan söz edilecektir.

TARİHÇE:

Avusturyalı bir patolog olan Hans Chiari (1851-1916). 1891 yılında "Serebellumda serebral hidrosefaliden kaynaklanan değişiklikler üzerine" adlı Almanca bir makale yazar ve serebellar yapıların foramen magnumdan aşağı yer değiştirme derecelerine göre 3 tip malformasyon tanımlamıştır. Ayrıca aynı makalede etyoloji olarak "konjenital hidrosefali"yi ileri sürmüştür (Şekil-1)⁽²⁰⁾.



Şekil-1. Hans Chiari 1851-1916

Chiari bu makalede Tip I malformasyonu serebellar alt lobların medial kısımlarının konik olarak uzayıp medulla oblongatanın yanında omurga kanalına girdiği, serebellumun bazı olgularda sklerotik olduğu, IV. Ventrikülün ise normal veya uzamış olabileceği, medullanın yassı görünümde izlendiği bir durum olarak tarif etmiştir ⁽²⁰⁾.

Tip II malformasyonu ise diastomatomiyele ve meningomiyeloseli olan, konusunun sakruma kadar uzamış olduğu 6 aylık bir bebeğin otopsisinde saptamıştır. Ponsun omurga kanalına 6 mm uzandığını ve bulbusun C3 düzeyinde olduğunu yazmıştır.

Önemli bir bulgu olarak bebekte hem hidrosefali hem de omurilikte T1-7 arasında 6 mm çaplı berrak sıvı ile dolu bir boşluk saptamıştır. Yine sadece 1 olguda gördüğü, serebellum ve IV. Ventrikülün omurga kanalına indiği Tip III malformasyonu tarif eder. Bu malformasyonda tentoryumun gelişmemiş olduğunu yazmakta ve IV. Ventrikülle bağlantılı bir hidromiyeli olduğunu belirtmiştir. Chiari bu malformasyonun etyolojisi için de kronik hidrosefaliyi öne sürmüştür ^(20,27).

Chiari 1896 yılında 63 konjenital hidrosefalili hastayı sunduğu yeni bir makalede dördüncü bir tip tanımlamıştır ⁽²²⁾.

Hemen hemen aynı tarihlerde, Cleland ve Arnold da tip II malformasyon bildiren olgular sunarlar. Bu nedenle malformasyonun adının, özellikle de tip II için "Arnold-Chiari malformasyonu" olarak anılması bu gün çok haklı görülmemektedir.

PATOFİZYOLOJİ:

CM'nu tanımlayan "serebellar tonsillerin foramen magnumdan aşağı sarkması" farklı nedenlerle ve farklı patofizyolojik mekanizmalarla gelişebilir. Farklı nedenlere bağlı 5 tip CM'u tanımlanmıştır ⁽¹⁵⁾. Bu tiplerde öne sürülen patofizyolojik mekanizmalar temelde basınç teorileri olsa da farklı kompartmanlarda basınç artışı ya da azalışı söz konusudur. Tip I'de posterior fossadaki kemik yapının sıkışıklığı öne sürülmekte ve genel olarak "nedeni bilinmeyen CM'u olarak ele alınmaktadır. Tip II'de omuriliğin aşağı doğru çekilmesi, III'de üst servikal instabilite, IV'de kafa içi basınç artışı ve V'de ise intraspinal basınç azalması öne sürülmüştür ⁽¹⁵⁾. CM I gelişmesini açıklayan bazı teoriler vardır. Bunlar, fetal hidrosefali teorileri, disgenetik teoriler ⁽²³⁾, traksiyon teorileri ⁽⁸⁾ ve az gelişmiş posterior fossa teorisi'dir ^{(8)'}dir.

Fetal hidrosefali supra ve infratentoryal kısımlar arasında basınç farkına yol açarak posterior fossanın aşağı itilmesine neden olur. Ancak CM I olgularının bir kısmında hidrosefali yoktur. Ayrıca tentoryumun anatomik olarak aşağıda yerleşmiş olması bu teori ile açıklanamaz. Disgenetik teoriler ise eşlik eden anomalileri açıklamakta yetersiz

kalmışlardır. Miyelomeningosel nedeni ile aşağı çekilme teorisini öne sürenler de bu malformasyonun bir çok yönünün bu teoriye dayandırılmamaktadır. Deneysel çalışmalar omurilikte bu tür traksiyonların en fazla 4 segmenti etkileyebileceğini ortaya koymuştur^(8,13).

CM'nin embriyonel dönemde oksipital kemik gelişimini sağlayan mezoderimde gelişme bozukluğu sonucu ortaya çıktığını söyleyen teoriler genel olarak posterior fossanın küçük kalmasını ve buna bağlı tonsil fitiklaşmasını öne sürerler.

Bu teoriler açık nöral tüp defektleri ile beraber olan CM'ni açıklamaya yöneliktir. Sadece küçük posterior fossa teorisi bir miktar CM I' i de açıklamaya çalışır.

CM I gelişiminde retrovirüsler⁽¹²⁾, genetik defektler⁽²¹⁾ ve hipervitaminoz A⁽¹³⁾ suçlanmıştır. CM'nun genetik yapısı bilinen NF I gibi hastalıklarla beraber görülme sıklığı genetik temelli destekler. 8., 12.⁽¹⁴⁾ ve 9. İle 15.⁽²⁾ kromozomlarda defekt gösterilmeye çalışılmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ:

CM I malformasyonu prevalansı 1/1000 olarak verilmektedir^(10,17). MRG'nin tanı aracı olarak kullanıma girmesi ile birlikte asemptomatik, insidental olguların yakalanması artmış ve prevalansı % 3.6 - 5.0 arasında saptanmaya başlamıştır⁽²⁵⁾. Yaklaşık olarak % 32'si semptomatik seyreder⁽¹⁰⁾. Hastaların % 23'ünde syringomyeli⁽²⁵⁾, % 7-10'unda ise hidrosefali⁽⁴⁾ mevcuttur.

KLİNİK:

Diğer tiplerin klinik bulguları ve doğal gidişatı çok farklı olduğu için burada CM I kliniği anlatılacaktır. CM I malformasyonunda en sık görülen başvuru yakınması % 60-80 hastada görülen ağrıdır. Ağrı oksipitoservikal alandadır ve hapsirme, gülme, öksürme gibi valsava manevraları ile artar⁽¹³⁾. Sırt, omuz ve kollarda radiküler olmayan ve dermatoma uymayan ağrılarla sık rastlanılır. Ağrıyı izleyen en sık semptom % 30-50 hastada görülen serebellar bozukluk belirtileridir.

Denge kaybı, yürüme ve koordinasyon bozukluğu şeklinde yakınmalarla gelirler. Bu hastalarda yine aynı oranda dismetri, disdiadokokinezi ve ataksi saptanır. Solunum sorunları, ses kalınlaşması, yutma güçlüğü gibi beyin sapı bozukluğuna bağlı yakınmalar % 10-30 oranındadır ⁽²⁶⁾ (Tablo-1).

Tablo-1. Belirti ve bulgular

Belirtiler	%
Ağrı	60-80
Oksipitoservikal	
Radiküler olmayan	
Disfaji	30
Dizartri	20
Serebellar	30-50
Ataksi	
Yürüme bozukluğu	
Koordinasyon bozukluğu	
Dismetri	
Disdiadokokinezi	
Nistagmus	
Beyin sapı	10-30
Solunum düzensizliği	
Alt kranial sinir bulguları	
Dilde atrofi	
Trigeminal nevrалji	
Glossofaringeal nevrалji	
Omurilik	20-40
Motor defisit	
Dermatomal duyu kaybı	
Disosiye duyu kaybı	
Hiperrefleksi (Nadiren hiporefleksi)	
Babinski	
Diğer	
Aritmi	
Hıçkırık	
Osilopsi	
Ses kısıklığı	

CM'na bir çok patoloji eşlik edebilir (Tablo-2).

Tablo-2. CM'una eşlik eden patolojiler

Patoloji	%
Siringomiyeli	30-70
Skolyoz	
CM, siringomiyeli yok	30
CM+Siringomiyeli	60
Hidrosefali	4-18
Posterior fossa araknoid kistleri	
Transvers sinüs stenozu	
Kraniyosinostoz	
Hiperostoz	
Paget	
Osteopetrozis	
D Vitamini dirençli raşitizm	
Kraniometafizyel displazi	
Endokrin hastalıklar	
GH yetersizliği	5-20
Akromegali	
Akondroplazi	
Hipogonadotropik hipogonadizm	
Kraniyovertebral bileşke anomalileri	
Baziler invaginasyon	
Atlas oksipitalizasyonu	
Atlas asimilasyonu	
Klippel Feil Sendromu	
Spina bifida	
Fakomatozlar	
NF I	5
Klippel Trenaunay sendromu	
Bağ doku hastalıkları	
Ehlers Danlos sendromu	
Marfan sendromu	

% verilmemiş patolojiler %0.5 oranından daha az görülmektedir.

TANI:

CM tanı yöntemleri diğer sinir sistemi hastalıklarında olduğu gibi nörolojik muayene ile başlar. Nörolojik muayenede yukarıda sayılan belirti ve bulgulara dikkat edilir. Ayrıca kafa içi basıncını artıracak veya intraspinal basıncı azaltacak patolojilerin varlığı sorgulanır.

Nöroradyolojik çalışmalar CM tanısında en önemli yeri tutar. Direk grafilerde Klippel Feil Sendromu gibi CM'na sık eşlik eden patolojiler saptanır, kraniovertebral bileşke instabilitesi varlığı gösterilebilir ⁽¹⁹⁾.

BT ile foramen magnum bölgesinin ince kesitle taranması kemik yapı hakkında değerli bilgi verir. Foramen magnumda tonsiller ile sarılmış medulla "kalabalık foramen magnum" olarak adlandırılır ve CM tanısı için patognomoniktir ⁽¹¹⁾. BT sisternografi veya miyelografi hem intrakranial hipotansiyon düşünülen hastalarda, hem de metalik artefaktlar nedeni ile MRG değerlendirilmesi sağlıklı yapılamayan hastalarda kullanılabilecek elverişli tekniklerdir.

MRG CM tanısında vazgeçilemez bir altın standarttır. Bu tanı aracı, posterior fossanın ayrıntılı anatomik yapısını vermenin yanı sıra dolaylı bulguları da açığa çıkarır. Bunlardan biri sivrileşmiş serebellar tonsillerdir. "Ağaç çivisi" adı verilen bu görüntü CM'na patognomonik bulgulardan biridir (Şekil-2).



Şekil-2. Sagittal MR görüntüsünde serebellar tonsillerin sivrileşerek foramen magnumdan aşağı sarktığı izleniyor.

Tonsiller kortekste yer alan serebellar foliaların “çavuş rütbesi” şeklinde “V” harfi şekilli vertikal yönelimleri de dolaylı bulgulardan biridir. Tentoryumun aşağı yerleşimi de MR görüntülemeye rahatça izlenebilir (Şekil-3).



Şekil-3. Sagittal MR görüntüde tonsillerin C2 düzeyine kadar indiği izlenmektedir.

CM'na sıkça eşlik eden siringomiyeli ve hidrosefali de MR görüntülemeye tespit edilebilir (Şekil-4).

Hastaların tonsilleri % 70 C1, % 28 C2 seviyesine kadar uzanır⁽²⁴⁾.



Şekil-4. Sagittal MR görüntülerde omurilik transvers kesitinin tamamını dolduracak kadar geniş ve tüm servikal boyunca uzanan büyük siringomiyeli görülüyor.

Faz kontrast tekniği ile yapılan sine-MRG BOS akımı yönü, hızı ve debisi hakkında bilgi verir. Ancak üzerinde anlaşılmış bir BOS akım dinamiği mevcut olmadığından bu teknik rutin kullanımda değildir. Üstelik solunum ve nabız dalgaları BOS akım dinamiği üzerinde etkili değişkenlerdir ⁽³⁾.

Elektrodiagnostik testler ise CM'nda nörolojik lezyonun yerinin tespiti için kullanılabilir. Beyin sapı ve duyuşal uyarılmış potansiyellerde değişiklikler saptanabilir ⁽¹⁶⁾.

TEDAVİ:

CM I tedavisi cerrahidir. Tıbbi tedavisi olmamakla beraber, uzun süren izlemde klinik olarak kötüleşmeyen hastalar az değildir ⁽¹⁸⁾. Üstelik yaşlanma ile beraber tonsillerin de atrofiye uğraması beklenen bir değişikliktir.

- Cerrahi Endikasyonlar:

CM uzun yıllar sessiz kalabilen, radyolojik tonsil fıtıklaşmasının saptanmasına rağmen önemli sayılabilecek bir hasta topluluğunda semptom vermeyen bir durum olduğundan, her hastalık için geçerli olan cerrahi tedavi için hasta seçimi bu hastalıkta daha da önem kazanmaktadır.

Belirgin beyin sapı bulguları, pareziler ve disestetik bulguları olan hastalar cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Bu durumların tıbbi tedavisi mevcut değildir. Bu bulguların çok hakim olmadığı olgularda BOS akım çalışmaları cerrahi karar vermede önem kazanır ⁽¹⁾. Siringomiyeli olması ve buna bağlı semptomlar olması, aynı şekilde skolyoz varlığı da endikasyon teşkil etmektedir.

- Cerrahi:

Cerrahi endikasyonu olan hastalarda iyi sonuç alınması için erken cerrahi önerilmektedir. İlk 2 yıl içinde ameliyat edilen hastalarda sonuçların daha iyi olduğu bildirilmiştir ⁽⁵⁾. Belirti ve bulguları hafif olan ve tanıda cerrahi endikasyonu olmayan hastalar izlenmeli ve semptomatolojileri cerrahiye gerektirdiği zaman ameliyat edilmelidirler.

Posterior fossa dekompresyonu CM tedavisinde kabul edilen bir standarttır. Dekompresyonun şekli ve intraoperatif ayrıntıları üzerinde fikir birliği yoktur. Foramen magnumun açılması beyin sapındaki basıyı ortadan kaldırmakta önemlidir.

Hem foramen içeriğini basıdan kurtarmak hem de bu düzeyde BOS akımını düzeltmek hastaya ciddi yarar sağlayacaktır ⁽²⁶⁾. 1970'li yıllarda Gardner tarafından siringomiyelisi olan hastalarda kuvvetle önerilen dekompresyon kemik, dura ve intraaraknoid düzeyde yapılabilir ⁽⁷⁾. İntraaraknoid olarak obeksteki tıkanıklığın açılması BOS dinamiği açısından çok önemlidir. Williams ise 1990 yılında aynı amaçla kendi teorisini destekler tarzda yapay ve geniş bir sisterna magna oluşturulmasını önermiştir ⁽²⁸⁾.

Günümüzde CM ameliyatı 5 aşamalı olarak yapılmaktadır ve bu aşamaların herhangi birinde durulmasını öneren cerrahlar vardır. Bu aşamalar:

- 1) Posterior fossa dekompresyonu (PFD)
- 2) Duranın açılması (DA)
- 3) İntraaraknoid yapışıklıkların açılması (Aİ)
- 4) Tonsil rezeksiyonu (TR)
- 5) Geniş duraplasti (DP)

Bazı yazarlar ilk iki aşamadan sonra Aİ ve TR aşamasını yapmamakla beraber DP önermektedirler⁽²⁶⁾. Yüksek hasta sayısına sahip yazarlardan Klekamp TR dışındaki tüm aşamaları önermekte⁽⁹⁾, Zhang⁽²⁹⁾ ve Ellenbogen⁽⁶⁾ ise TR önermektedir. Sonuç değerlendirme için ele alınan iki ölçütün semptomların düzelmesi ve eşlik eden siringomiyelinin düzelmesi göz önüne alındığında adı geçen işlemler dizisini savunan makalelerin hepsi de kendi yöntemlerini en başarılı sonucun alındığı yöntem olarak sunmakta, bu makaleleri değerlendiren bir meta-analizde ise bu yöntemlerin hepsi küçük farklarla aynı sonuca ulaşmış olarak gösterilmektedir⁽³⁰⁾.

Genel olarak literatürde siringomiyeli kavitesinin küçülmesi için ortalama % 65, semptomların düzelmesi için ise % 60 civarı oran verilmektedir⁽³⁰⁾. Eşlik eden hidrosefali için PFD öncesi V/P şant takıp semptomatolojinin gelişimini izlemek gereklidir. Hidrosefalili olguların önemli bir kısmında şant sonrası PFD gereği ortadan kalkabilmektedir⁽²⁶⁾.

KOMPLİKASYONLAR:

Genel cerrahi komplikasyon oranları, CM ile ilgili büyük serilerde ortalama olarak % 18 olarak bildirilmektedir^(6,9,29). Komplikasyonların en sık görüleni % 32 hastada gelişen aseptik menenjitir⁽³⁰⁾ (Tablo-3).

Tablo-3. Cerrahi komplikasyonlar

Komplikasyon	%
Aseptik menenjit	32
BOS kaçağı	21
Yara enfeksiyonu	8
Hidrosefali	5
Yutma güçlüğü	5
Pseudomeningosel	3
Kraniyovertebral instabilite	1
Beyin sapı basısı	0.5
Serebellar bulgular	0.5

KAYNAKLAR:

- 1- Armonda RA, Citrin CM, Foley KT, Ellenbogen RG. Quantative cine-mode magnetic resonance imaging of Chiari I malformations: an analysis of cerebrospinal fluid Dynamics. *Neurosurgery* 1994; 35: 214-223.
- 2- Boyles AL, Enterline DS, Hammock PH, Siegel DG, Slifer SH, Mehlretter L, Gilbert JR, Hu-Lince D, Stephan D, Batzdorf U, Benzel E, Ellenbogen R, Green BA, Kula R, Menezes A, Mueller D, Oro JJ, Iskandar BJ, George TM, Milhorat TH, Speer MC. Phenotypic definition of Chiari type I malformation coupled with high-density SNP genome screen shows significant evidence for linkage to regions on chromosomes 9 and 15. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2776-2785.
- 3- Ciraola L, Mascalchi M, Bucciolini M, Dal Pozzo G. Fast multiphase MR imaging of aqueductal CSF flow: 1. Study of healty subjects. *AJNR* 1990; 11(3): 589-596.
- 4- Deng X, Wu L, Yang C, Tong X, Xu Y. Surgical treatment of Chiari I malformation with ventricular dilatation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013; 53: 847-852.
- 5- Dyste GN, Menezes AH, VanGilder JC. Symptomatic Chiari malformations: an analysis of presentation, management, and long-term outcome. *J Neurosurg* 1989; 71: 159-168.
- 6- Ellenbogen RG, Armonda RA, Shaw DW. Toward a rational treatment of Chiari I malformation and syringomyelia. *Neurosurg Focus* 2000; 8: E6.
- 7- Gardner WJ, McMurry FG. Non-communicating syringomyelia. A non-existent entity. *Surg Neurol* 1976; 6: 251-256.
- 8- Goldstein F, Kepes JJ. The role of traction in the development of the Arnold-Chiari malformation. An experimental study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1966; 25: 654-666.
- 9- Klekamp J. Surgical treatment of Chiari I malformation analysis of intraoperative findings, complications, and outcome for 371 foramen magnum decompressions. *Neurosurgery* 2012; 71: 365-380.
- 10- Knickmeyer RC, Meltzer-Brody S, Woolson S, Hamer RM, Smith JK, Lury K, Gilmore JH. Rate of Chiari I malformation in children of mothers with depression with and without prenatal SSRI exposure. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 2611-2621.
- 11- Levy WJ, Mason L, Hahn JF. Chiari malformation presenting in adults. A surgical experience in 127 cases. *Neurosurgery* 1983; 12(4): 377-390.
- 12- Margolis G, Kilham L. Hydrocephalus in hamsters, ferrets, rats and mice following inoculations with retrovirus type I, II pathologic studies. *Lab Invest* 1969; 21: 189-198.

- 13- Marin-Padilla Mi Marin-Padilla TM. Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J Neurol Sci* 1981; 50: 29-55.
- 14- Markunas CA, Enterline DS, Dunlap K, Soldano K, Cope H, Stajich J, Grant G, Fuchs H, Gregory SG, Asley-Koch AE. Stratified whole genome linkage analysis of Chiari Type I malformation implicates known Klippel-Feil syndrome genes as putative disease candidates. *PLoS One* 2013; 8(4): e61521.
- 15- Milhorat T. Chiari and hindbrain-related syringomyelia. *Br J Neurosurg* 2007; 21: 465-466.
- 16- Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferre A, Rahnama K, Sahuquillo J. Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in relation to clinical and neuroimaging findings in Chiari type I malformation. *J Clin Neurophysiol* 2015; 32(2): 130-138.
- 17- Mueller DM, ORO JJ. Prospective analysis of presenting symptoms among 265 patients with radiographic evidence of Chiari malformation type I with or without syringomyelia. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 16: 134-138.
- 18- Nishizawa S, Yokoyama T, Yokota N, Tokuyama T, Ohta S. Incidentally identified syringomyelia associated with Chiari type I malformations: is early interventional surgery necessary? *Neurosurgery* 2001; 49: 637-641.
- 19- O'Shaughnessy BA, Bendok BR, Parkinson RJ, Shaibani A, Walker MT, Shakir E, Batjer HH. Acquired Chiari malformation type I associated with a supratentorial arteriovenous malformation. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2006; 104 (Suppl.-1): 28-32.
- 20- Pearce JMS. Arnold Chiari, or "Cruveilhier Cleland Chiari" malformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 13-16.
- 21- Schanker BD, Walcott BP, Nahed BV, Kahle KT, Li YM, Coumans JVCE. Familial Chiari malformation: case series. *Neurosurg Focus* 2011; 31(3):E1.
- 22- Schijmann E. History, anatomic forms, and pathogenesis of Chiari I malformations. *Childs Nerv Syst* 2004; 20:323-328.
- 23- Stevenson KL. Chiari type II malformation: Past, present and future. *Neurosurg Focus* 2004; 16(2): E5.
- 24- Stovner LJ, Rinck P. Syringomyelia in Chiari malformation: relation to extent of cerebellar tissue herniation. *Neurosurgery* 1992; 31: 913-917.
- 25- Strahle J, Muraszko KM, Kapurch J, Bapuraj JR, Garton HJ, Maher CO. Chiari malformation type I and syrinx in children undergoing magnetic resonance imaging. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 8: 205-213.
- 26- Şekerci Z, Oral N, Arda N, Er U. Results of surgical treatment of symptomatic Chiari I malformations in adults. *Turk Neurosurg* 1999; 9: 123-128.

- 27- Tubbs RS, Cohen-Gadol AA. Hans Chiari (1851-1916). *J Neurol* 2010; 257: 1218-1220.
- 28- Williams B. Syringomyelia. *Neurosurg Clin North Am* 1990; 1: 653-685.
- 29- Zhang ZQ, Chen YQ, Chen YA, Wu X, Wang YB, Li XG. Chiari I malformation associated with syringomyelia: a retrospective study of 316 surgically treated patients. *Spinal Cord* 2008; 46: 358-363.
- 30- Zhao JL, Li MH, Wang CL, Meng W. A Systematic Review of Chiari I Malformation: Techniques and Outcomes. *World Neurosurgery* 2016; 88: 7-14.

6.2. Gergin Omurilik Sendromu

Selçuk ÖZDOĞAN, Ali Haluk DÜZKALIR

GİRİŞ:

Gergin omurilik sendromu (GOS) omuriliğin anormal gerilmesine bağlı nörolojik, ortopedik ve ürolojik semptomların oluştuğu motor ve duyuşal nöron fonksiyon bozuklukları ile karakterizedir ⁽²⁴⁾. Genellikle aşağı yerleşimli konus ile birlikte anılsa da günümüzde normal yerleşimli konus olmasına rağmen servikal veya torakal kaynaklı gerginlikten de bahsedilmektedir ^(8,28). GOS etyolojisinde spinal disrafizmler, travma, enfeksiyon ve maligniteler gibi geniş bir spektrumdan bahsedilebilir ⁽³¹⁾.

İlk defa 1910 yılında Fuchs, miyelomeningosel hastalarındaki üriner inkontinansın sebebinin omuriliğin uç kısmındaki artmış gerilmeye bağlı olabileceğini belirtmiştir ⁽⁶⁾. 1940 yılında Lichtenstein omurilik disfonksiyonunun gerilmeye sebep olan lezyonlar olduğunu açıklamış ⁽²⁰⁾, 1953 yılında Garceau omurilik semptomlarının sıkı bağlı bir filum terminale sendromu olarak raporlamıştır ⁽⁷⁾. İlk cerrahi vaka serisi 1976 yılında Hoffman ve arkadaşları tarafından 31 hastada yapılan çalışma ile bildirilmiş ve GOS olarak tanımlanmıştır ⁽¹⁰⁾. 1990 yılında Khoury ve arkadaşları radyolojik olarak normal fakat semptomları ve cilt bulguları ile GOS tanısı almış hastaları okült GOS olarak adlandırmışlardır ⁽¹⁵⁾.

GOS ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda kesin bir görülme sıklığından bahsedilememektedir. Buna sebep olarak GOS etyolojisinin çok geniş bir spektruma dağılmış olması ve radyolojik bulgusu olup semptomu olmayan olgulara da rastlanması gösterilmektedir ⁽³⁰⁾.

EMBRİYOLOJİ VE PATOGENEZ:

Nöral tüpün gestasyonun 18-28. günler arasında oluşmasına nörilasyon denir. Notokord üzerinde yer alan ektoderm nöral plak oluşturmak üzere çoğalmaya başlar ⁽⁵⁾. Takiben notokordun orta hattında ilerde omurgayı oluşturacak olan somitler sklerotom hücrelere farklılaşmak üzere belirirler. 22-23. günlerde servikal bölgeye ve sakruma doğru nöral tüp kapanmaya başlar. Kaudal uç 26-27. günlerde en son kapanır ⁽⁵⁾.

Nöral tüpü sadece nörilasyon oluşturmaz. Kaudal tüpün 28-48. günler arasında kanalizasyon oluşturması da bu oluşumun içindedir. Primitif düğümünden gelen farklılaşmamış hücreler kaudal hücre topluluğunu oluşturur. Bu hücrelerin konus medullaris, kauda ekuina ve filum terminaleyi oluşturduğu düşünülmektedir ⁽¹⁾.

43-48. günlerde kaudal ucun sonunda kistik bir yapı oluşur ve bu yapıya terminal ventrikül denir. Bu yapı konusun yerini belirler. Devam eden gestasyonel süreçte terminal spinal kord retrogresif farklılaşmaya gider. Bu farklılaşma sonucu filum terminale, kauda ekuina, konus ve omurga kemikleri ile olan ilişkili bölümleri oluşur ⁽³¹⁾. Terminal ventrikül filumun fibröz band kısmını oluşturarak koksikse kadar tutunmasını sağlar.

Omurga büyüme hızı omurilikten fazla olduğu için konus seviyesi yukarı doğru çıkar ve filum uzar. Aynı zamanda omurilikten çıkan ve omurga kemiklerinden çıkan köklerde bu büyümeye paralel uzarlar ve kauda ekuina da bu şekilde oluşur. Bu işlem doğum sonrası da devam eder. Konus medullaris doğumdan yaklaşık 2 ay sonra normal yeri olan L1-L2 seviyeleri arasına yerleşir ⁽²⁹⁾.

Nörilasyonun tamamlanmasında oluşacak herhangi bir defekt sonucu nöral tüp kapanamaz ve açık spinal disrafizmler oluşur ⁽³⁶⁾. Bu tip anomalilerde omurilik ve diğer nöral elemanların üzeri deri ile örtülmemiş ve açıktır. Bu tip disrafizmlere spina bifida aperta denir ve meningosel,

meningomiyelosele, hemimiyelomeningosele ve miyeloşizis anomalilerini kapsar. Kapanma defekti ne kadar erken olursa tablo o kadar ağırlaşır (Şekil-1) ⁽¹⁹⁾.

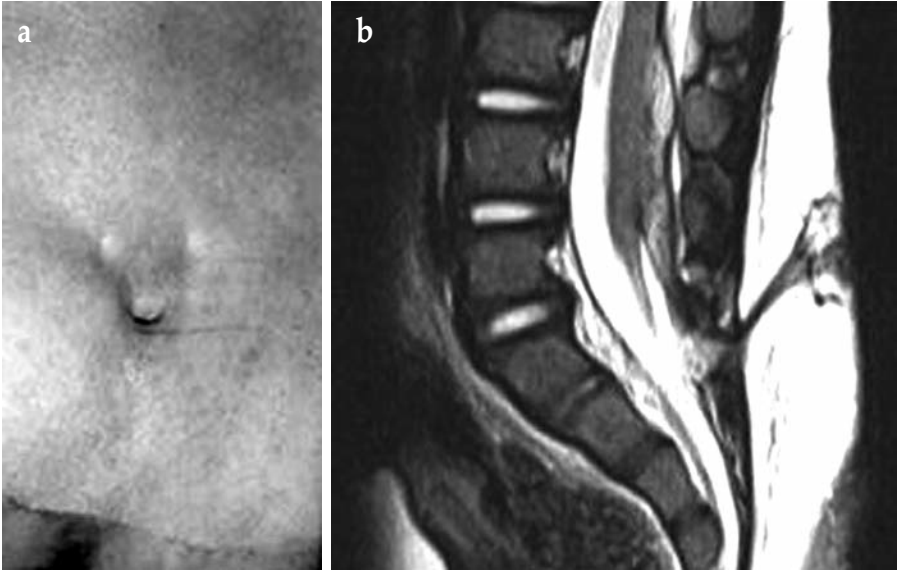


Şekil-1. Meningomiyelosele kesesi

Dura tabakası ve vertebraların arka arkları kapanamaz tüm sinir dokuları orta hatta üzeri araknoid ile kaplı olarak görülür.

Nörilasyonun tamamlanmasından sonra oluşan anomalilere kapalı spinal disrafizmler denir ve spina bifida okülta olarak sınıflanır ⁽⁵⁾. Spina bifida okülta dermal sinüs, kalın filum terminale, lipomiyelomeningosele, lumbosakral lipom ve ayrıık omurilik malformasyonu gibi anomalileri kapsar ⁽¹⁾. Nörilasyonun tamamlanmış olması sebebiyle bu defektlerin üzeri cilt ile örtülmüştür.

Dermal sinüs cilt ve nöral kanal arasında kapanmayan küçük bir kanal sebebi ile oluşur ve bu seviyede filum yapışarak GOS meydana gelir. Sinüs dışarıya beyin omurilik sıvısını ağızlaştırdığı zaman ciddi menenjit tehlikesi yaratır. Bu sinüsün omuriliğe bağlandığı yerde genellikle epidermoid yada dermoid tümörler bulunabilir. Bu tümörler de yapışıklık ve bası ile GOS'a yol açabilirler (Şekil-2).



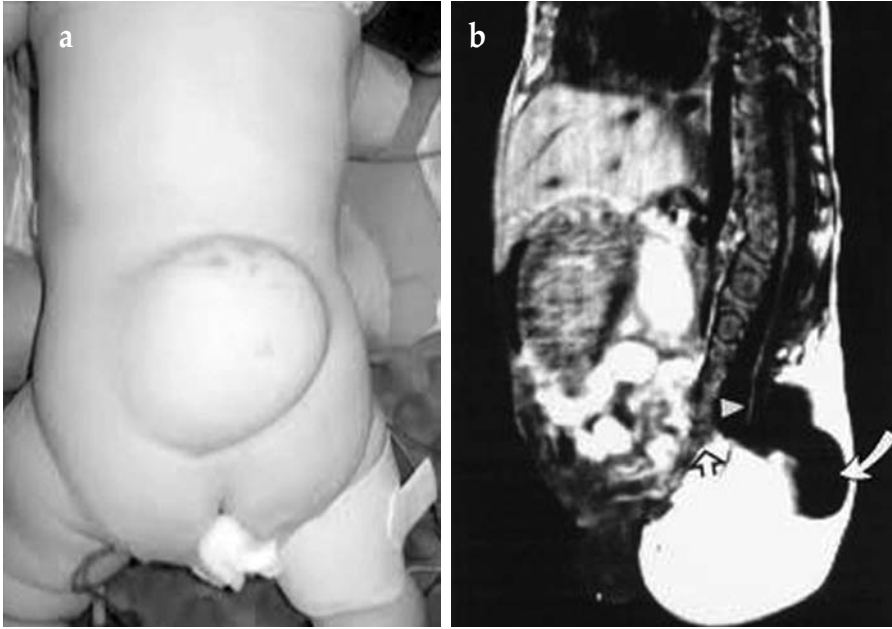
Şekil-2. a) Dermal sinüsün lumbosakral bölgede yerleşmiş fistül ağzı, b) Dermal sinüsün manyetik rezonans görüntüleme sagittal kesit görüntüsü

Kalın filum terminale kısa kalın veya ucunda lipom ile yapışıklık yaratabilen intradural adezyon oluşturan bir patolojidir. Bu patolojiden retrogresif farklılaşma aşamasındaki defektlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir⁽²⁷⁾. Bu aşamada nöral tüp kapanır fakat konus normal seviyesine çıkamaz (Şekil-3).



Şekil-3. Kalın gergin filum terminale operasyon görüntüsü

Lumbosakral lipom ve lipomeningomiyelosele kanalizasyon ve retrogresif farklılaşma aşamalarındaki defektler sonucu oluşur⁽⁹⁾. Kaudal hücre topluluğu gerektiği gibi farklılaşamaz ve lipomatöz doku ciltaltı yağ dokusuna kadar ilerler. Lipomeningomiyeloselede ise süreç daha karmaşıktır çünkü nöral yapılar yağ dokusu ile beraber dura defektinden ciltaltına kadar ilerleyebilir ve daha ağır bir tablo yaratır⁽⁹⁾. Bu yağ kitlesi basısı veya yapışıklık ile aşağı yerleşimli konus ve GOS oluşur (Şekil-4).



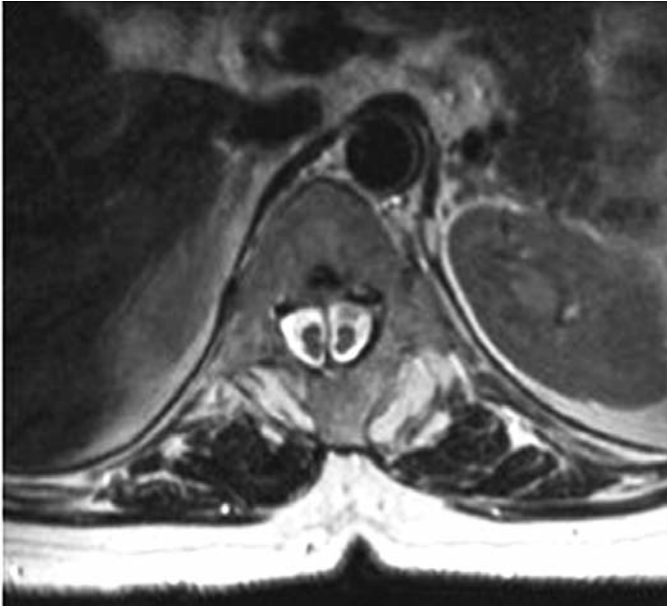
Şekil-4. a) Lipomeningomyeloselin lumbosakral bölgede görüntüsü, b) Lipomeningomyeloselin manyetik rezonans görüntüleme sagittal kesit görüntüsü

Ayrık omurilik malformasyonunda gestasyonun 16-18. günlerinde notokord ve nöroenterik kanal oluşumunda defekt meydana gelir fakat nörilasyonu genelde etkilemez ve spinal kanal kapanır⁽²⁵⁾. Bu yüzden spina bifida okült sınıfında yer alır. Omurilik iki ayrı hat şeklinde gelişir ortada yumuşak dokudan, kıkırdak yada kemikten oluşmuş bir septum olabilir. Omurilikteki ayrışma genellikle lomber bölgede daha fazla görülür ve GOS'a neden olur (Şekil-5).



Şekil-5. Gergin omurilik sendromuna yol açan lumbosakral lipomun manyetik rezonans görüntüleme sagittal kesit görüntüsü

Ayrık omurilik malformasyonu genellikle skolyoz, vertebra anomalileri, kalın filum terminale ve yaygın intradural adeziv bantlar ile birliktelik gösterir (Şekil-6) ⁽²⁶⁾.



Şekil-6. Ayrık omurilik malformasyonu manyetik rezonans görüntüleme aksiyel kesit görüntüsü

Gelişimsel anomalilerin dışında intradural inflamasyon sonucu oluşabilecek yapışıklıklar nedeni ile de GOS oluşabilir. Spina bifida operasyonları, omurga ve omurilik tümörlerinin çıkartılması sonrası dura tamiri ve travmaya bağlı bu inflamasyon yapışıklığa neden olabilir⁽¹⁹⁾.

Gelişimsel anomaliler ve diğer sebepler sonucu oluşan gergin omurilikte semptomları yaratan disfonksiyonun mekanizmasını anlamaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Yamada ve arkadaşları, Kang ve arkadaşları kediler ile, Koçak ve arkadaşları kobay fareler ile yaptıkları çalışmalar ile bu mekanizmalara ışık tutmuşlardır^(14,16,39). Yapılan çalışmalar ile görülmüş ki gerginlik arttıkça omurilik beslenmesi bozulmakta, oksidatif metabolizma zarar görmekte, ödem oluşmakta, nörofilaman hasarı ve aksonal hasar meydana gelmektedir⁽³⁵⁾. Gerginlik arttıkça lomber bölgede daha çok hasar meydana gelmekte çünkü üst seviyelerdeki dentat ligamanlar gerginliği göğüsleyip yükü alarak gerilimi azaltmaktadırlar⁽³⁵⁾. Hasarlanmanın gerginliğin şiddeti ve süresi arttıkça arttığı ve süre arttıkça opere edilse dahi hasarlar geri dönüşsüz olduğu bildirilmiştir.

KLİNİK:

GOS klinik bulguları hastanın yaşına göre farklılık gösterebilmektedir. Yenidoğan döneminde omurga dikkatlice izlenmeli ve gelişimsel anomalilerin bulguları gözden kaçırılmamalıdır. Bu bulgulara sırtta nevüs, kıllanma, lipom, hemanjiom ve dermal sinüsü örnek olarak verilebilir. Skolyoz, ayak deformiteleri ve anorektal malformasyonlar da farkedilebilir^(21,24,31).

Çocukluk çağında ve adölesan döneme doğru motor fonksiyon ve duyu bozuklukları farkedilmeye başlar. Defekasyon yaparken ağrı, koşarken rahatsızlık hissi, mesane kontrol bozukluğu, skolyoz, ayak deformiteleri, sırt ağrısı ve alt ekstremitelerde duyu kaybı farkedilen semptomlar arasındadır⁽³⁶⁾.

Yetişkinlik döneminde de gecikmiş tanı ile skolyoz, ağrı ve idrar yapmada problemler öne çıkan bulgulardır^(26,33). Sırt ağrısı fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinde artış gösterir. Farkedilmeyen duyu kusurları nedeniyle bu bölgelerde yara ve skar oluşumları gözlenebilir.

Hastaların fizik muayenesinde öncelikle orta hat anomali cilt bulguları, şekil bozuklukları ve deformiteler değerlendirilir. Daha sonra nörolojik muayene ile motor ve duyu kusurları varsa anlaşılmasına çalışılır ve anorektal muayene de yapılmalıdır. Duyu muayenesinde ağrı, yüzeysel duyu ve proprioseptif duylara mutlaka bakılmalıdır. Duyu muayenesinde dermatomların haricinde rastgele de bakılmalıdır çünkü dermatom bölgesinde değil parçalı tutulum olur. Derin tendon refleksi farklılık gösterebilir. Spastisite, pozitif klonus ve Babinski belirtileri görülebilir.

Radyolojik tetkik olarak altın standart manyetik rezonans görüntülemesidir ⁽¹⁹⁾. Tüm GOS patolojilerine tanı koyma ve operasyona hazırlanmada vazgeçilmez tetkiktir. Konusun yerini belirlemede, kalınlığını ölçmede ve altta yatan gelişimsel anomali yada maligniteyi belirlemede rakipsizdir. Bilgisayarlı tomografi ayrık omurilik malformasyonunda septumun yapısını belirlemede yol göstericidir. Ultrasonografi 2 aya kadar yenidoğanda konus yerleşimi için bilgi verebilir ⁽²³⁾.

Ürodinamik testler çok değerlidir. Patolojik olmasa dahi takipte önemlidir. Patolojik değerler hem tanı koydurucudur hem de operasyon sonrası bulguların düzelmesine göre postoperatif bir başarı belgesidir ⁽²⁾. En sık görülen ürodinami bulgusu detrusor hiperrefleksisidir. Diğer bulgulara örnek olarak mesane komplians bozukluğu, eksternal detrusor sfinkter uyumsuzluğu, azalmış idrar hissi ve uyarılabilirliği azalmış detrusor fonksyonu verilebilir ⁽⁴⁾. Ürodinami testi tüm GOS hastalarından istenmelidir. Üriner sistem patolojilerine erken tanı koymak gelişebilecek renal komplikasyonları da önleyecektir.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

Asemptomatik sadece radyolojik olarak tanı konulan hastaların tedavisi tartışmalıdır. Semptomatik olana kadar beklenmesi veya profilaktik olarak opere edilmesi tartışmaları halen sürmektedir. Radyolojik olarak normal fakat semptom ve disrafizm bulguları olan hasta serileri de bulunmaktadır. Selçuki ve arkadaşları, Nazar ve arkadaşları ve Wehby ve arkadaşları bu serileri ve cerrahi takip sonuçlarını bildirmişlerdir ^(22,32,38). Hastaların büyük çoğunluğu operasyondan fayda görmüşlerdir.

GOS' unda konservatif tedavi hasta semptomları ile şekillenir. İlerleyen nörolojik defisit veya ürolojik problemler yoksa hasta semptomatik olarak medikal tedavi verilerek izlenebilir. Medikal tedavide kas gevşeticiler ve ağrı kesiciler kullanılabilir (37). Medikal tedaviye ek olarak fizik tedavi programları da verilebilmektedir. Erişkin semptomatik olmayan hastalara, lumbosakral bölgeyi zorlayıcı ağırlık kaldırma ve tekrarlayıcı fleksiyon-ekstansiyon hareketlerinden kaçınmaları önerilebilir.

Cerrahi tedavinin zamanlamasında hastanın yakın nörolojik ve ürolojik muayenelerle izlenmesi, defisitnin geliştiği düşünüldüğü zaman ise gerekli tetkikler (elektrofizyolojik ve ürodinamik testler) yapılarak incelenmesi dikkate alınmalıdır (31,36). Cerrahi tedavide amaç gerginliği ve baskıyı ortadan kaldırarak semptomların gerilemesini ve kaybolmaya başlayan fonksyonların kazanılmasını sağlamaktır. Her ne kadar amaç aynı olsa da GOS'un altta yatan patolojisine yönelik yaklaşımlar yapılacağı için operasyonlarda farklı teknikler kullanılabilir.

Aşağı yerleşimli kısa kalın filum terminalenin neden olduğu gerginliği yok etmek için tek seviye laminotomi veya laminektomi ile filum kesilerek serbestleşme sağlanabilir (34).

Spina bifida aperta olgularda ise yenidoğan enfeksiyondan korumak ve defekti kapatmak ilk amaç iken tamir bölgesinde yapılacak dikkatli onarım ve yapışıklıkların iyi açılması, hastanın büyümesi ile ortaya çıkacak GOS'ndan korunmada yardımcı olabilir. Onarım bölgesinde oluşabilecek yapışıklıkları çocuk büyüdükçe semptomatik hale gelirse tekrar serbestleştirmek için opere etmek gerekecektir.

Spina bifida okülta cerrahisindeki yaklaşım aperta ile benzerdir. Operasyon tekniğinde ise dermal sinüste fistül tümü ile varsa sonunda kitle ile beraber çıkarılmalı ve omurilik serbestleştirilmelidir. Ayrık omurilik malformasyonunda septum çıkarılıp omurilik serbestleştirilerek dura tamiri yapılır. Sakral lipom ve lipomeningomiyeloselde amaç mümkün olan en fazla yağ dokuyu nöral yapılara zarar vermeden çıkarmak ve yapışıklıkları gidererek omuriliği serbestleştirmektir (9). Lipom eksizyonlarında mikrocerrahi lazer uygulamalarının başladığı ve kısa dönem sonuçlarında fayda sağladığı bildirilmiş fakat kesin sonuçlar için geniş çapta araştırmalara ihtiyaç duyulduğu da eklenmiştir (12).

Operasyon esnasında nöromonitörizasyon kullanılması bazı merkezlerde standart haline getirilmiştir. Motor ve duyu uyarılmış potansiyellerinin devamlı veya eş zamanlı kullanılması ile doğru yapının kesilmesi ve operasyon sırasında hastaya ek nörolojik defisit yüklenmemesi sağlanabilmektedir⁽¹⁷⁾.

Operasyon sonrası dura tamiri ve insizyonun kapatılması en az operasyon kadar önem taşımaktadır. Tekrarlayan yapışıklıkların önlenmesi için değişik teknikler denense de birbirlerine üstünlüğü yada kesin işe yaradığı yönünde literatür çalışmaları bulunmamaktadır. Dura kapatılırken dura ile omurilik arasına Gore-Tex veya Silastic gibi greftler koyulması ve anti-adeziv yapıştırıcıların sıkılması bu tekniklere örnek olarak verilebilir^(3,11). Cerrahi komplikasyon olarak yapışıklıkların tekrarlaması % 5-50 arasında bulunmuştur.

Cerrahi tedavi semptomatik hastalarda yüz güldürücüdür. Yapılan çalışmalarda ağrıların % 75-100 oranında geçtiği saptanmıştır⁽¹³⁾. Motor defisitlerin düzelleme oranı yaklaşık % 80 oranında raporlanmıştır. Spastisitesi olan hastalarda da omurilik serbestleştirilmesi sonrası iyileşme oranı ortalama % 60 olarak bulunmuştur. Ürolojik fonksiyonların geri kazanılma oranı ortalama % 60 olarak hesaplanırken, bazı çalışmalarda spina bifida apertada düzelleme ortalama % 30 ve okültada ise ortalama % 60 olarak bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

Skolyoz hastalarında stabilizasyon ve omurilik serbestleştirilmesini takiben semptomlarda gerileme oranının % 40-60 arasında olduğu bildirilmiştir⁽²⁶⁾. 40 dereceden daha fazla açığa sahip skolyotik hastalarda ve torakal miyelomeningosel defekti olan hastaların stabilizasyon ve omurilik serbestleştirilmesine ek olarak füzyon cerrahisine de ihtiyacı olduğu görülmüştür⁽²⁶⁾.

Sonuç olarak GOS omuriliğin gerilmesine bağlı ortaya çıkan klinik belirti ve bulgularla kendini gösterir. Etyolojinin büyük kısmını disrafizmler oluştursada her yaşta görülebilmektedir. Aniden ortaya çıkmış veya progresif nörolojik ve ürolojik klinik semptom ve belirtileri olan hastalar ne kadar erken opere edilirse kaybedilen fonksiyonların geri kazanımı hızlı ve semptomların düzelmeye o kadar iyi olmaktadır.

KAYNAKLAR:

- 1- Barson AJ. The vertebral level of termination of the spinal cord during normal and abnormal development. *J Anat* 1970; 106: 489–497.
- 2- Basar H, Aydoğanlı L, Yuksel M, Basar M, Akdemir G, Kaptanoğlu E. The outcome of urological findings in operated tethered cord patients. *Int Urol Nephrol* 1997; 29: 167–171.
- 3- Boop FA, Chaddock WM. Silastic duraplasty in pediatric patients. *Neurosurgery* 1991; 29: 785–787.
- 4- Fone PD, Vapnek JM, Litwiller SE, Couillard DR, McDonald CM, Boggan JE, Stone AR. Urodynamic findings in the tethered spinal cord syndrome: does surgical release improve bladder function? *J Urol* 1997; 157: 604–609.
- 5- French BN. The embryology of spinal dysraphism. *Clin Neurosurg* 1983; 30: 295–340.
- 6- Fuchs A. Über Beziehungen der Enuresis nocturna zu Rudimentärformen der Spina bifida occulta (Myelodysplasie). *Wien Med Wochenschr* 1910; 80: 1569–1573.
- 7- Garceau GJ. The filum terminale syndrome (the cord-traction syndrome). *J Bone Joint Surg* 1953; 35-A: 711–716.
- 8- Henry A, Tunkel R, Arbit E, Ku A, Lachmann E. Tethered thoracic cord resulting from spinal cord herniation. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 530–533.
- 9- Herman JM, McLone DG, Storrs BB, Dauser RC. Analysis of 153 patients with myelomeningocele or spinal lipoma reoperated upon for a tethered cord. Presentation, management and outcome. *Pediatr Neurosurg* 1993; 19: 243–249.
- 10- Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP. The tethered spinal cord: its protean manifestations, diagnosis and surgical correction. *Childs Brain* 1976; 2: 145–155.
- 11- Inoue HK, Kobayashi S, Ohbayashi K, Kohga H, Nakamura M. Treatment and prevention of tethered and retethered spinal cord using a Gore-Tex surgical membrane. *J Neurosurg* 1994; 80: 689–693.
- 12- Jallo GI, Kothbauer KF, Epstein FJ. Contact laser microsurgery. *Childs Nerv Syst* 2002; 18: 333–336.
- 13- Kang JK, Lee KS, Jeun SS, Lee IW, Kim MC: Role of surgery for maintaining urological function and prevention of retethering in the treatment of lipomeningomyelocele: experience recorded in 75 lipomeningomyelocele patients. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 23–29.
- 14- Kang JK, Kim MC, Kim DS, Song JU. Effects of tethering on regional spinal cord blood flow and sensory-evoked potentials in growing cats. *Childs Nerv Syst* 1987; 3: 35–39.

- 15- Khoury AE, Hendrick EB, McLorie GA, Kulkarni A, Churchill BM. Occult spinal dysraphism: clinical and urodynamic outcome after division of the filum terminale. *J Urol* 1990; 144: 426-428.
- 16- Koçak A, Kilic A, Nurlu G, Konan A, Kilinc K, Cirak B, Çolak A. A new model for tethered cord syndrome: a biochemical, electrophysiological, and electron microscopic study. *Pediatr Neurosurg* 1997; 26: 120-126.
- 17- Kothbauer KF, Novak K. Intraoperative monitoring for tethered cord surgery: an update. *Neurosurg Focus* 2004; 16: E8.
- 18- Lee GY, Paradiso G, Tator CH, Gentili F, Massicotte EM, Fehlings MG. Surgical management of tethered cord syndrome in adults: indications, techniques, and long-term outcomes in 60 patients. *J Neurosurg Spine* 2006; 4: 123-131.
- 19- Lew SM, Kothbauer KF. Tethered cord syndrome: an updated review. *Pediatr Neurosurg* 2007; 43: 236-248.
- 20- Lichtenstein B. 'Spinal dysraphism'. Spina bifida and myelodysplasia. *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 44: 792-809.
- 21- Morimoto K, Takemoto O, Wakayama A. Tethered cord associated with anorectal malformation. *Pediatr Neurosurg* 2003; 38: 79-82.
- 22- Nazar GB, Casale AJ, Roberts JG, Linden RD: Occult filum terminale syndrome. *Pediatr Neurosurg* 1995; 23: 228-235.
- 23- Nelson MD. Ultrasonic evaluation of the tethered cord syndrome. In: Yamada S (ed). *Tethered Cord Syndrome*. American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge 1996; pp: 71-78.
- 24- O'Neill BR. Neural tube defects and encephaloceles. In: Harbaugh RE, Shaffrey C, Couldwell WT, Berger MS (Eds). *Neurosurgery Knowledge Update*. Thieme, New York 2015; pp: 401-406.
- 25- Pang D, Dias MS, Ahab-Barmada M. Split cord malformation. Part I: A unified theory of embryogenesis for double spinal cord malformations. *Neurosurgery* 1992; 31: 451-480.
- 26- Pierz K, Banta J, Thomson J, Gahm N, Hartford J. The effect of tethered cord release on scoliosis in myelomeningocele. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 362-365.
- 27- Pinto FC, Fontes RB, Leonhardt Mde C, Amodio DT, Porro FF, Machado J. Anatomic study of the filum terminale and its correlations with the tethered cord syndrome. *Neurosurgery* 2002; 51: 725-729.
- 28- Roth-Vargas AA, Rossitti SL, Balbo RJ, Oliveira MA. So-called tethered cervical spinal cord. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1989; 32: 69-71.
- 29- Sahin F, Selcuki M, Ecin N, Zenciroglu A, Unlu A, Yilmaz F, Mavis N, Saribas S. Level of conus medullaris in term and preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: F67-F69.

- 30- Selçuki M. Gergin Omurilik Sendromu. In: Baykaner K, Erşahin Y, Mutluer S, Özek M (Eds). *Pediatric Nöroşirurji*. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, Ankara 2014; pp:253-261.
- 31- Selçuki M. Spinal orta hat birleşim anomalileri. In: Korfalı E, Zileli M (Eds). *Temel Nöroşirurji*. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, Ankara 2010; pp: 1883-1898.
- 32- Selcuki M, Vatansever S, Inan S, Erdemli E, Bagdatoglu C, Polat A. Is a filum terminale with a normal appearance really normal? *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 3–10.
- 33- Selcuki M, Unlu A, Ugur HC, Soygur T, Arıkan N, Selcuki D: Patients with urinary incontinence often benefit from surgical detethering of tight filum terminale. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 150–154.
- 34- Selcuki M, Coskun K: Management of tight filum terminale syndrome with special emphasis on normal level conus medullaris (NLCM). *Surg Neurol* 1998; 50: 318–322.
- 35- Tani S, Yamada S, Knighton RS: Extensibility of the lumbar and sacral cord. Pathophysiology of the tethered spinal cord in cats. *J Neurosurg* 1987; 66: 116–123.
- 36- Tubbs RS, Pugh J, Wellons JC. Tethered Spinal Cord: Fatty filum terminale, meningecele manque and dermal sinus tracts. In: Winn HR (Ed.). *Youman's Neurological Surgery*. Sixth Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia 2011; pp: 2227-2232.
- 37- Van Der Meulen WD, Hoving EW, Staal- Schreinemacher A, Begeer JH. Analysis of different treatment modalities of tethered cord syndrome. *Childs Nerv Syst* 2002; 18: 513–517.
- 38- Wehby MC, O'Hollaren PS, Abtin K, Hume JL, Richards BJ. Occult tight filum terminale syndrome: results of surgical untethering. *Pediatr Neurosurg* 2004; 40: 51–57.
- 39- Yamada S, Zinke DE, Sanders D. Pathophysiology of 'tethered cord syndrome'. *J Neurosurg* 1981; 54: 494–503.

6.3. Duchenne Musküler Distrofi

Ayhan ULUSOY

GİRİŞ:

Duchenne muskuler distrofi (DMD); iskelet kaslarının genetik geçişli, ilerleyici bir hastalığıdır. Hastalık X kromozomuna bağlı çekinik resesif kalıtım gösterir. Bu nedenle erkek çocuklar etkilenirken, kız çocuklar taşıyıcıdır. Yaklaşık 1/3500 doğumda görülür.

Muskuler distrofiler olarak bilinen kas fibrillerinin etkilendiği, kas innervasyonunun ve periferik sinirlerin korunduğu bir grup hastalığın en sık görülen tipidir. DMD hakkında ilk ipuçları Meryon tarafından 1852'de ortaya çıkarılmışsa da literatürde ilk tanım Duchenne tarafından 1868 yılında yapılmıştır. Gowers kendi adıyla anılan 'bacaklara tutunarak ayağa kalkma'yı 1879 yılında tanımlamıştır.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Distrofin, çeşitli hücre tiplerinde pek çok hücrenel fonksiyona sahiptir. Kas hücrelerinde ise hücre zarı stabilizasyonuna katkıda bulunur. Kas hücrelerinde sarkolemma içinde dört parçadan oluşan kompleks bir yapıya sahiptir. Bu kompleks yapı sayesinde hücre zarı stabilitesini sağlarken, aynı zamanda kas hücresi ve ekstrasellüler matrix arasında bir köprü görevi görür. Bu fonksiyonu sayesinde kas hücresinin kasılabilir parçalarının düzenlenmesini sağladığı ve kas fibrillerini, kas kontraksiyonunun neden olabileceği hasardan koruduğu kabul edilmektedir (24,26). Moleküler genetik araştırmalar göstermiştir ki DMD'den sorumlu olan gen X kromozomunun Xp21 gen bölgesinde lokalizedir ve iki milyon temel çifte sahiptir (18).

X kromozomunun bu Xp21 gen bölgesi iskelet, düz ve kalp kasları ile beyinde bulunan 400 kilo daltonluk distrofin proteinini kodlamaktadır (14). DMD'li erkek çocuklardaki mutasyonlar DNA'nın translasyonel okuma yapılarını ya da düzenleyici bölgelerini bozarak distrofin eksikliğine yol açarlar (15).

Distrofini kodlayan genin mutasyonu sonucu distrofin oluşmaz, hücre zarı devamlılığı sağlanamadığı için kas hücreleri ölür. Bu hücre ölümü sonrasında gelişen inflamatuvar süreç neticesinde kas hücrelerinin yerini fibröz yağlı bir doku alır (26). Histolojik olarak en önemli bulgu segmental nekroz nedeniyle kas liflerinin kaybıdır. Kas liflerinin bu nekroza histiyositik proliferasyon ve fagositoz eşlik eder. Sonuçta kas liflerinin segmental nekrozu, ayrılma, fagositoz, intersitisyel doku artışı ve eşlik eden yaygın yağ dokusu infiltrasyonu temel histolojik tabloyu oluşturur. Kas biyopsi örneklerinden yapılan distrofin analizi, muskuler distrofinin tanısı ve değerlendirilmesi için gereklidir. Distrofin molekülüne karşı gelişmiş antikoları kullanarak yapılan immunfloresan boyama ile kas biyopsi materyalindeki distrofin tespit edilir. Ayrıca ELISA testi kullanılarak da distrofin miktarı tespit edilebilir. Distrofin düzeyinin belirlenmesi, hastalığın fenotipi, klinik özelliği ve hastanın yürüme kabiliyetini kaybettiği yaşla direkt ilişkili olduğu için önemlidir.

KLİNİK BULGULAR:

DMD iskelet ve kalp kaslarında ilerleyici distrofik değişikliklerle karakterizedir. İlerleyici kas güçsüzlüğü, etkilenen çocuklarda ortalama 9,5 yaş civarında bağımsız olarak yürüme yeteneğinin kaybedilmesiyle sonuçlanır. Solunum kaslarındaki güçsüzlüğe ikincil olarak gelişen ilerleyici kardiomyopati vardır. Solunum desteği sağlanamazsa ortalama yaşam süresi 19,5 yıldır. Hastaların % 90'ı solunum yetmezliğinden, % 10'u kardiyak yetmezlikten kaybedilir (7).

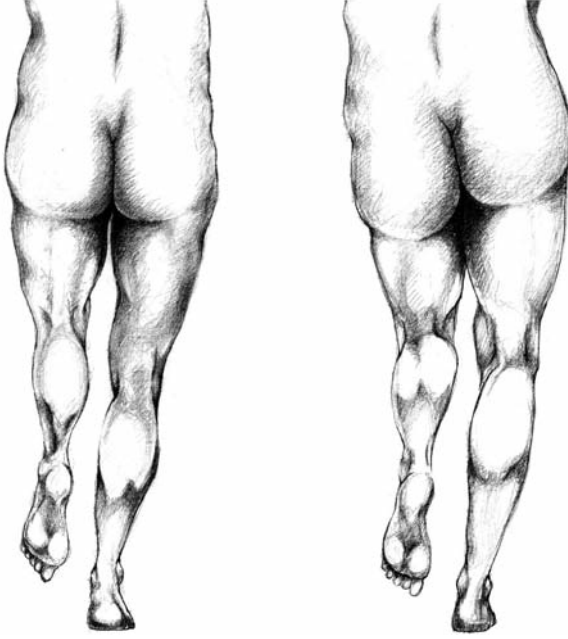
Hastalar doğumda klinik olarak normaldir. Kas güçsüzlüğü sinsi seyrettiği için ilk bulgular genellikle 3-6 yaş arasında saptanır. Hastalığın erken evrelerinde parmak ucuna basarak yürüme ilk bulgu olabilir. Yürüme gecikmesi ve gelişme geriliği bulunabilir. Ördekvari ve hantal yürüyüş, merdiven çıkmada zorluk sıklıkla görülen bulgulardır. Kas tutulumu simetriktir ve öncelikle alt ekstremitelerde başlar. Alt ekstremitedeki tutulumda proksimal kaslar özellikle de kalça ekstansörleri etkilenir.

Eklem ve kas kontraktürleri hastalık ilerledikçe tabloya eklenir. Kas güçsüzlüğüne kontraktürler eklenince duruş ve yürüyüş yeniden şekillenir. Ayak bileği ekinusu bu hastalarda genellikle ilk bulgudur. Bu, parmak ucuna basarak yürümeye ve dizin hiperekstansiyonuna yol açar. Kuadrisepteki zayıflık ancak dizin hiperekstansiyonda kilitlenmesi ile aşılabılır. Bu pozisyonda dengenin sağlanabilmesi için gövde geriye doğru yönelir. Kalça ekstansörlerindeki zayıflık nedeniyle pelvis öne doğru eğilir ve lomber lordoz artarak hastalığın tipik duruşu ortaya çıkar (Şekil-1).



Şekil-1. Kalça ekstansörlerindeki zayıflık nedeniyle pelvis öne doğru eğilir ve lomber lordoz artarak hastalığın tipik duruşu ortaya çıkar.

Hastalığın erken safhalarında kas güçsüzlüğü gluteal kasları etkiler ve trendelenburg yürüyüşüne neden olur. Kalça abduktörlerinin zayıflığı sonucunda yürümenin duruş fazında yere basan kalça, salınım fazına geçen karşı kalçayı nötral pozisyonda tutamaz. Bunu kompanse etmek için gövde yere basan tarafa doğru eğilir (Şekil-2).

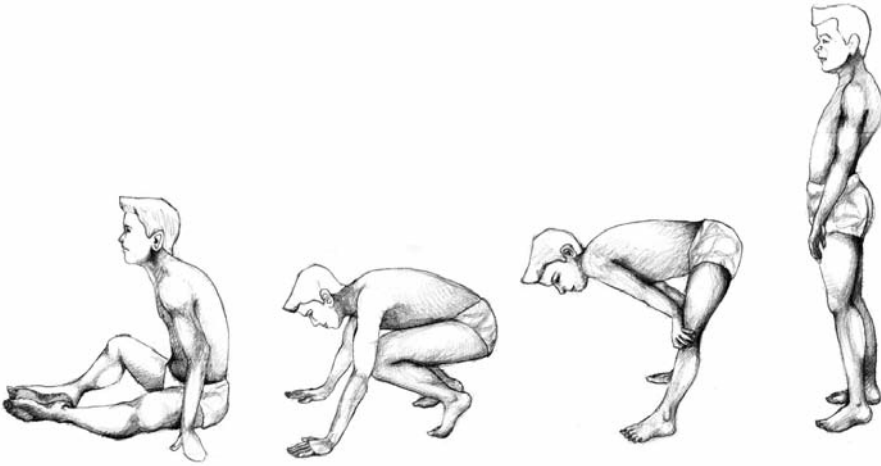


Şekil-2. Kalça abduktör gücü hasta tek ayak üzerinde dururken değerlendirilir. Muayene eden kişi tek ayak üzerinde duran hastaya arkadan baktığında yük almayan tarafta pelvik düşüklüğü tespit eder.

Gövdenin, durma işlevindeki kalçanın üzerine eğilmesi ile oluşturduğu yürüyüş şekli ördekvari yürüyüş olarak bilinir. Bu yürüyüşü dengeli hale getirmek için yürüme tabanı genişler, hastalık ilerledikçe ortaya çıkan iliotibial bant gerginliği bu genişlemeye katkıda bulunur. Kalça abduktörlerindeki zayıflık sonrası gelişen bu yürüyüşte tek ayak üzerinde durmak gittikçe zorlaşacağından her iki ayak yere basar şeklindeki süreç uzamaya başlar. Hastalık sinsi başlayıp, ilerleyici olduğundan fizik muayene bulguları başlangıçta silik olabilir. Hastalığın ilk bulgusu sadece parmak ucuna basarak yürüme şeklinde görülebilir. Eğer hastada geç yürüme öyküsü de varsa dikkatli bir fizik muayeneye öncelikli olarak

etkilenen proksimal kas güçsüzlüğü tespit etmek önemlidir. Kalça abduktör gücü hasta tek ayak üzerinde dururken değerlendirilir. Muayene eden kişi tek ayak üzerinde duran hastaya arkadan baktığında yük almayan tarafta pelvik düşüklüğü tespit eder (Şekil-2).

Proksimal kas güçsüzlüğünün tespiti için ayrıca hastanın yerde oturur pozisyonundan destek almadan hızla ayağa kalkması değerlendirilir. DMD'li hastalar bu hareketi yaparken zorlanırlar ve kollarıyla alt ekstremitelerini iterek gövdelerini dikey pozisyona getirebilirler. Buna Gowers bulgusu denir (Şekil-3).



Şekil-3. Proksimal kas güçsüzlüğünün tespiti için ayrıca hastanın yerde oturur pozisyonundan destek almadan hızla ayağa kalkması değerlendirilir. DMD'li hastalar bu hareketi yaparken zorlanırlar ve kollarıyla alt ekstremitelerini iterek gövdelerini dikey pozisyona getirebilirler. Buna Gowers bulgusu denir.

İlk olarak Richard Gowers tarafından tanımlanmıştır⁽¹²⁾. Klasik tanımlamada hasta supin yatar ya da oturur pozisyonundan önce pron pozisyona döner, sonra gövdesini ekstansiyondaki üst ve alt ekstremiteler üzerinde tutar. Elleriyle yerden aldığı desteği ekstansiyondaki dizlere aktarır ve buradan aldığı destekle gövdesini ekstansiyondaki alt ekstremitelerin gerisine doğru yönlendirerek dengesini sağlar⁽²⁷⁾. Bu klasik tanımlama aslında hastalığın geç bulgusudur. Yeni çalışmalar Gowers bulgusunun hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 evresi olduğunu, hastalığın

başlangıcında ayağa geç kalkmayla başlayıp önce tek el sonra iki el desteğiyle ayağa kalkabilme ve sonuçta ayağa kalkamamaya kadar giden bir sürece yayıldığını bildirmektedir⁽²⁸⁾. Bu nedenle muayeneyi yapan ortopedist ayağa kalkarken gecikme, bir ya da iki el desteği alma, zorlanma derecesi gibi bulguları dikkatlice gözlemeli ve not etmelidir. Gowers bulgusu DMD için tipik bir bulgudur ancak patognomonik değildir.

Diğer muskuler veya nöromuskuler hastalıklarda (Becker muskuler distrofi, konjenital muskuler distrofi, Gullian Barre Sendromu vs) da gözlenebilir. Alt ekstremitedeki kontraktürler hastalığın morbiditesine katkıda bulunur. İlk olarak gastroknemius kasında ortaya çıkan kontraktür, hastalığın başlangıç safhasında vardır. Hacmi artan Gastrosoleus kasında nekroze olan kas kitlesinin yerini işgal eden fibroadipoz doku vardır (Pseudohipertrofi).

Muayenesinde sert kauçuk kıvamında hissedilir. İliotibial bant gerginliği kalça abduksiyon kontraktürüne neden olur. Ayak bileği ekinusu zamanla artar, tibialis posteriodaki gerginlik arttıkça arka ayakta varus gelişir. Gelişen bu kontraktürler çocuğun ayakta durma kabiliyetini gittikçe sınırlar. Hasta daha sık tekerlekli sandalye kullanmaya başladığında kalça ve dizde fleksiyon kontraktürleri gelişir. Kalça fleksiyon kontraktürünü ölçerken kalça adduksiyonda iken ölçüm yapılmalıdır. Mevcut abduksiyon kontraktürü fleksiyon kontraktürünü maskeleyebilir. Üst ekstremitelerdeki kontraktürler hastalığın ileri evre bulgularıdır. Dirsek sıklıkla etkilenirken, el bileklerinde fleksiyon, omuzlarda abduksiyon kontraktürü sıktır. Üst ekstremitte problemleri için nadiren cerrahi girişim gerekir. DMD'li hastaların normal zeka düzeyine göre bilişsel bozukluğa sahip oldukları artık bilinmektedir. Santral sinir sistemi yapısında anormallikler, nöron kaybı ve EEG (Elektroensefalografi) bozuklukları olabilir.

Kas güçsüzlüğü ilerledikçe hastalar 10'lu yaşların başında desteksiz yürüme yeteneklerini kaybederek tekerlekli sandalyeye daha fazla ihtiyaç duyarlar. Bu noktadan sonra solunum ve kardiyak kasların zayıflaması, ilerleyen skolyoz, oturma dengesinin bozulması sonucunda tamamen tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelirler. Pulmoner ve kardiyak yetmezlik bulguları görülmeye başlar. Hastalar çoğunlukla solunum yetmezliğine bağlı olarak yirmili yaşlarda kaybedilirler.

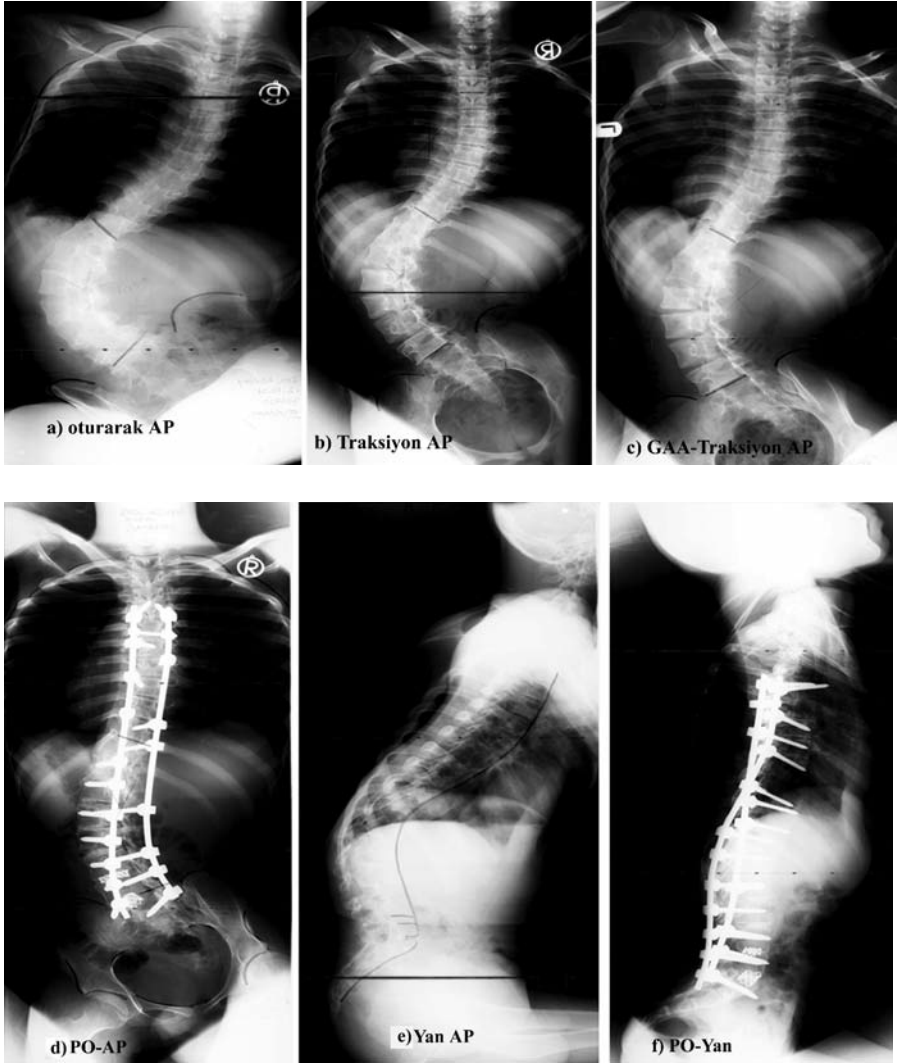
LABORATUVAR BULGULARI:

Kreatinin kinaz (CK) seviyeleri yükselmiştir. Hastalık semptom vermeden önce yükselmeye başlar, klinik tablo ağırlaştıkça seviyesi düşer. Aldolaz düzeyi de CK'ye benzer şekilde seyrederek. Bu iki enzim diğer kas distrofilerinde de yükselebildiği için DMD'ye özgün değildir. Serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT) ve laktat dehidrogenaz (LDH) da hastalığın seyri sırasında yükselebilir. Günümüzde moleküler genetik testler biopsinin yerini büyük ölçüde almışlardır. Yine de bazı hastalarda tanı için vastus lateralis kasından alınan biopsiye ihtiyaç duyulur. Kas dokusunun ışık mikroskopisiyle incelenmesinin yanında, kastaki distrofin miktarı, distrofin molekülüne karşı gelişen antikörlerin immunfloresan boyaması, Westernblot ve ELISA testleriyle anlaşılabilir. İntrauterin fetal kas biopsisi, özellikle DMD'li erkek çocuk sahibi olan ailelere gen delesyonunun tespiti için yardımcı olabilir.

Elektromyelografi (EMG) hastalığın nöromusküler hastalıklarla ayırıcı tanısında kullanılabilir. Sinir iletim hızı DMD'li hastalarda normaldir ancak fizyolojik olarak erişkin sinir iletim hızına 6 yaş civarı ulaşabildiği unutulmamalıdır.

OMURGA TUTULUMU:

Medikal olarak tedavi edilmeyen hemen her DMD'li çocukta skolyoz gelişir. Uzun ve geniş bir eğrilik ile birlikte pelvik eğiklik görülme sıklığı artmıştır. Eğrilik modeli idiyopatik skolyozdan daha çok nöromusküler skolyozdakine benzer⁽¹⁵⁾. Özellikle yürüyemez hale gelen çocukların çoğunda skolyoz gelişir ve zamanla ilerler. Ayrıca tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelme zamanı, yaştan bağımsız olarak skolyotik eğriliğin büyüklüğünün en belirleyici nedenidir. Bu tabloya sagittal plan deformiteleri, kifoz ve lomber lordoz yüksek oranlarda eşlik eder⁽²⁹⁾. Tedavi edilmeden kendi seyrine bırakılan eğriliklerin çoğu 90 dereceden fazla ilerler. Bu deformite çocuğun rahat oturmasına engel olur ve ciltte ülserler veya yaralar meydana gelir. Deformitedeki artış ağrının artmasına, kardiyak ve solunum fonksiyonlarının bozulmasına neden olur.



Şekil-4. Sadece oturma kapasitesini artırmak üzere operasyon planan Duchen Musküler Distrofi hastanın a) preoperatif P-A, b) traksiyonda oturarak P-A ve c) GAA traksiyonda P-A ve d) postoperatif PA, e) preoperatif yan ve f) postoperatif yan grafileri (Doç. Dr. Çağatay Öztürk'ün izniyle arşivinden alınmıştır).

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

- *Steroid tedavisi:*

Günümüzde DMD'li hastaların tedavisinde steroid kullanımı en umut verici sonuçlara sahiptir. Steroidle tedavi edilen ve uzun süre takip edilen hastalarda anlamlı derecede düşük ölüm oranı, daha iyi pulmoner fonksiyon ve daha uzun desteksiz yürüme süreleri saptanmıştır. Özellikle yüksek doz kullanılan steroid protokolü, düşük dozda kullanılan protokollere göre daha etkindir⁽¹⁹⁾. Uzun süre steroid kullanımı skolyozun ilerlemesini yavaşlatırken cerrahiye olan ihtiyacı azaltmaktadır⁽⁹⁾.

Steroid, etkisini kas hücrelerinde membran bütünlüğünü koruyarak ve parçalanmış hücrelerin oluşturduğu inflamatuvar cevabı baskılayarak gösterir. Özellikle bir prednizon derivativesi olan deflazacort, prednizon kadar etkinliğe sahip iken yan etkisi daha azdır. Prednizonun en sık görülen yan etkileri arasında kilo artışı, boy kısalığı, katarakt formasyonu ve osteopeni sayılabilir.

Osteopeni uzun kemik kırıklarına ve vertebrada kompresyon kırıklarına neden olabilir. Bifosfonat ve D vitamini ekstrelerinin kullanımı osteopeninin neden olduğu bu etkileri azaltabilir. Boy kısalığı sadece steroide bağlı bir yan etki değildir. Duchenne hastaları bir süre sonra immobil hale geldikleri için boy kısalığı esas olarak beklenen bir durumdur. Diğer yan etkiler cushingoid yüz görünümü, akne, hirsutizm, arteriel hipertansiyon, davranış bozukluğu, gecikmiş puberte, immunsupresyon ve gastrointestinal sorunlardır.

Yaşam süresini uzatması, daha iyi pulmoner fonksiyon sağlaması, ilerleyici skolyoz deformitesini yavaşlatması ve bu nedenle daha iyi bir yaşam kalitesi sağlaması nedeniyle hastalara tanı konulduktan sonra veya en geç immobilizasyondan sonra steroid tedavisi başlanması önerilmektedir.

- *Gen tedavisi:*

Eksik distrofin proteinini genetik tedaviyle yerine koyma, teorik olarak ilgi çekici olsa da distrofin geninin çok büyük hacimde olması ve bu gene karşı oluşan hücrel immun reaksiyon, günümüzde bu tedavinin önünde

en büyük engeli oluşturmaktadır. Farelere, patojen olmayan virüslerle enjekte edilen daha küçük distrofin genleri parsiyel olarak proteini üretmiş olsa da insan üzerinde yapılmış bir çalışma henüz yoktur⁽¹⁵⁾. Bir aminoglikozid olan gentamisin hayvan deneylerinde distrofin ekspresyonunu arttırdığına yönelik çalışmalar vardır. Ataluren, oral kullanılabilen yeni bir ilaçtır. Gentamisine benzer şekilde etki gösterir. Kas kütlelerini regüle eden ve TGF- β (Transforming Growth Factor-Beta) ailesine benzer bir protein olan Myostatin ve başka bir protein olan Utrophin'le yapılan hayvan deneyleri umut verici sonuçlara sahiptir. Bu moleküllerle yapılan çalışmalar ve yeni tanımlanan exon skipping gibi özel distrofin mutasyonları, gelecekte sorunsuz distrofin üretimiyle DMD'nin kesin tedavisine yardımcı olabilir⁽²⁾.

- Cerrahi tedavi:

DMD'li çocuklarda gelişen skolyozun en uygun tedavi şekli cerrahidir. Skolyozun cerrahi olarak düzeltilmesi, deformitenin ilerlemesinin geciktirilmesini sağlar ve daha iyi bir oturma dengesi kazanımıyla yaşam kalitesini artırır⁽⁶⁾. Ayrıca cerrahi tedavinin breys kullanımına ihtiyacı ortadan kaldırması, hasta bakımını kolaylaştırması, ağrı kontrolü ve kozmetik görünümü iyileştirmesi potansiyel avantajlardır⁽⁷⁾.

Cerrahinin endikasyonu ve zamanlaması tartışmalı olsa da günümüzde ortak nokta, cerrahinin solunum fonksiyonları bozulmadan yapılması gerektiğidir⁽⁵⁾. Cerrahi olarak tedavi edilmeyen skolyoz vakalarında vital kapasitenin geçen zamana ve eğriliğin artan derecesine bağlı olarak düştüğü bilinmektedir⁽¹⁰⁾.

Cerrahinin hasta yürüyemez duruma geldikten ve eğrilik 30 dereceyi aştıktan sonra yapılması önerilmekle birlikte güncel çalışmalar DMD'li skolyoz hastalarında erken cerrahi ile daha küçük eğriliklerin düzeltilmesinin yeni bir eğilim olabileceğini göstermiştir. Daha az postoperatif solunumsal komplikasyon ve pediatrik yoğun bakımda kalma süresi bu yaklaşımın avantajıdır⁽¹⁾.

Eğriliğin neredeyse tüm hastalarda ilerleyici olması ve yürüyemez durumdaki çocuklarda solunum fonksiyonlarının daha hızlı bozulması nedeniyle solunum fonksiyonları bozulmadan yapılacak erken cerrahi tercih edilmelidir.

Teknik olarak çoğunlukla posterior spinal enstrümantasyon uygulanmaktadır. Sublaminar tellerle uygulanan Luque enstrümantasyonu ya da segmental pedikül vidası ve kancaların kullanıldığı modern uygulamalarda, teller ve vidalar bir çift çelik ya da titanyum roda adapte edilir. Uygun olarak bükülen rodlar yardımıyla deformite düzeltilir⁽⁷⁾.

Modern uygulamalar olarak bilinen segmental pedikül vidaları biomekanik avantajları nedeniyle daha güçlü düzeltici kuvvet ve dayanıklılığa sahiptirler. Ayrıca segmental pedikül vidaları özellikle erken cerrahide kullanıldığında pelvik deformite gelişimini engelleyebilirler. Enstrümantasyon pelvik bölgeye uzanmadığı için cerrahi süre daha kısa ve kan kaybı daha az olmaktadır⁽¹⁾. Ayrıca segmental pedikül vidaları, sublaminar teller veya hibrid sistemlere göre cerrahi süre, kanama miktarı, postoperatif enfeksiyon gelişiminde daha avantajlı sonuçlara sahiptir⁽⁸⁾. Öte yandan eğrilik ilerleme göstermeden yapılan tek rod enstrümantasyonu çift rodla yapılan düzeltmeye alternatif görünmektedir⁽⁴⁾.

Füzyonun pelvise uzatılması nadiren gerekmektedir. Proksimal deformitenin düzeltilmesinin pelvik enstrümantasyon olmadan pelvik oblikliği düzeltebildiği tanımlanmış olsa da⁽²⁰⁾ eğer pelvik obliklik 15 derecenin üzerindeyse pelvik fiksasyon önerilmektedir⁽²²⁾. Ancak bu işlem operasyon süresini uzatmakta ve kan kaybı miktarını arttırmaktadır^(21,23).

Pelvik eğrilik 15 derecenin üzerindeyse bozulan oturma dengesi ve ciddi cilt problemlerinin önüne geçmek için lomber fiksasyonun kaudale uzatılması kaçınılmazdır. Pelvik fiksasyon gerekli ise bu Galveston rodlarıyla ya da iliak vidalarla yapılabilir. Yeni tanımlanan, füzyonun vida kullanılmadan lomber bölgeden sakruma uzatılması, benzer stabilite sonuçlarıyla pelvik uzatmaya alternatif olabilir⁽³⁾.

Sonuç olarak, yürüyemez durumdaki DMD hastalarında skolyotik eğrilik ilerlemeden yapılan erken cerrahi pek çok avantaja sahiptir. Özellikle segmental pedikül vidaları kullanılarak yapılan düzeltme, oluşabilecek pelvik eğriliği engelleyebilir. Daha az kan kaybı ve daha kısa cerrahi süre bu tekniğin diğer avantajlarıdır. Alt ekstremitedeki kontraktürler giderek yürümeyi zorlaştıracığından kalçada ve hamstringlerde gevşetme, aşıl tendonunda uzatma ve tibialis posterior transferleri uygun hastalara uygulanmalıdır.

SONUÇLAR VE KOMPLİKASYONLAR:

Skolyozun cerrahi olarak düzeltilmesinin solunum fonksiyonlarına ve yaşam beklentisine olan etkisi halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalar yapılan cerrahinin DMD'li hastalarda solunum fonksiyonlarına etki etmediğine ve yaşam beklentisini değiştirmediğini savunurken^(17,30) bazıları ise opere olan hastalarda vital kapasitenin daha stabil ve mortalitenin daha az olduğunu bildirmişlerdir⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Füzyon yapılmayan hastalarda skolyoz, tekerlekli sandalyede oturma dengesini bozarak yaşam kalitesini ciddi şekilde bozmaktadır. Skolyoz operasyonundan sonra sağlanacak konforlu bir oturma dengesi hastanın yatağa bağımlı hale gelmesini engelleyecektir. DMD'li hastalarda yapılan skolyoz cerrahisinin komplikasyonları ve yan etkileri seyrek değildir. Operasyon sırasında ciddi kan kaybı gelişebilir. DMD'li hastalarda tanımlanan trombosit adezyon defekti kan kaybını arttırabilir. Bu nedenle operasyon öncesinde yeterli kan transfüzyon hazırlığı yapılmalıdır. İntravenöz bir antifibrinolitik ajan olan tranexamik asit uygulamasının bu grup hastalarda kanamayı azalttığı gösterilmiştir⁽³¹⁾.

Uzamış bir spinal cerrahi, oluşan hipoterminin de etkisiyle postoperatif mekanik ventilasyon ihtiyacını arttırır⁽¹³⁾. Bu da kardiyak outputun düşmesi ve artmış nazokomiyal pnömomi riskiyle ilişkilidir⁽²⁵⁾.

Güncel çalışmalarda operasyon öncesinde noninvaziv pozitif ventilasyon uygulamasının postoperatif solunum fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Görölme sıklığı kanama ve pulmoner komplikasyonlar kadar olmasa da, anestezi sırasında ortaya çıkan kardiyak sorunlar, malign hipertermi, ani kalp durması, lateks alerjisine bağlı anaflaktik reaksiyon, postoperatif dönemde yara enfeksiyonları, pseudoartroz, fiksasyon yetmezliği, cilt ülserleri görülebilecek komplikasyonlardandır.

DMD'li hastalar pekçok nedenden dolayı kemik kırıklarına eğilimlidirler. Öncelikle yürüyemez durumdaki hastalarda gelişen kemik dansitesi düşüklüğü kırık insidansını arttırır. Steroid kullanımı bu artışı tetikler. DMD li hastalarda gelişen kas güçsüzlüğü düşme riskini, bu da yeni kırık oluşumunu arttırır. Skolyoz cerrahisi sonrasında hasta başını eğemediği için ortaya çıkabilecek beslenme sorunları için aileler bilgilendirilmeli gerekirse beslenme uzmanından görüş istenmelidir.

DMD henüz kalıcı tedavisi olmayan ilerleyici bir hastalıktır. Hastalar halen solunum ve kalp yetmezliğinden genç yaşlarda kaybedilmektedirler. Özellikle uzun süre, yüksek doz steroid tedavisiyle yaşam beklentisi 30'lu yaşların üzerine çıkmış olsa da, hasta tanı aldıktan sonra uzun ve zorlu bir tedavi sürecine başlar. Bu süreçte pek çok sorunla karşılaşır. Bu sorunların rahat atlatılması, daha konforlu ve uzun bir yaşam için ortopedik muayene ve tedavinin yanı sıra, nöroloji, fizik tedavi, endokrinoloji, kardioloji, göğüs hastalıkları ve beslenme uzmanlarının multidisipliner yaklaşımı gereklidir. Oluşacak sorunlar, beklentiler, komplikasyonlar ve sonuçlar aileyle paylaşılmalı, kararlar birlikte alınmalıdır.

KAYNAKLAR:

- 1- Arun R, Srinivas S, Mehdian SMH. Scoliosis in Duchennes muscular dystrophy: A changing trend in surgical management: A historical outcome study comparing sublaminar, hybrid and pedical screw instrumentation systems. *Eur Spine J* 2010; 19(3): 376-383.
- 2- Beytía Mde L, Vrij J, Kirschner J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: Available evidence and perspectives. *Acta Myol* 2012; 31(1): 4-8.
- 3- Bui T, Shapiro F. Posterior spinal fusion to sacrum in non-ambulatory hypotonic neuromuscular patients: sacral rod /bone graft onlay method. *J Child Orthop* 2014; 8(3): 229-236.
- 4- Cawley DT, Carmody O, Dodds MK, McCormack D. Early limited instrumentation of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: is a single-rod construct sufficient? *The Spine J* 2015; 15: 2166-2171.
- 5- Cervellati S, Bettini N, Moscato M, Gusella A, Dema E, Maresi R. Surgical treatment of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy: a long term follow-up study. *Eur Spine J* 2004; 13(5): 441-448.
- 6- Chataigner H, Grelet V, Onimus M. Surgery of the spine in Duchenne's muscular dystrophy. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1998; 84(3): 224-230.
- 7- Cheuk DK, Wong V, Wraige E, Baxter P, Cole A. Surgery for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: 1-10.
- 8- Debnath UK, Mehdian SMK, Webb JK. Spinal deformity correction in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Comparing the Outcome of Two Instrumentation Techniques. *Asian Spine J* 2011; 5(1): 43-50.

- 9- Dooley JM, Gordon KE, MacSween JM. Impact of steroids on surgical experiences of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 2010; 43(3): 173-176.
- 10- Galasko CSB, Delaney C, Morris P. Spinal stabilisation in Duchenne muscular dystrophy. *JBJS* 1992; 74-B(2): 210-214.
- 11- Galasko CSB, Williamson JB, Dalaney CM. Lung function in Duchenne muscular dystrophy. *Eur Spine J* 1995; 4: 263-267.
- 12- Gowers WR. Clinical lecture on pseudo-hypertrophic muscular paralysis. *Lancet* 1879; 2: 1-2, 37-39, 73-75, 113-116.
- 13- Gurajala I, Ramachandran G, Iyengar R, Durga P. The preoperative and intraoperative risk factors for early postoperative mechanical ventilation after scoliosis surgery: A retrospective study. *Indian J Anaesth* 2013; 57(1): 14-18.
- 14- Inui K, Okada S, Dickson G. Gene therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev* 1996; 18: 357-361.
- 15- Karol LA. Muscle Diseases. Chapter 39 In: Herring JA (Ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*. Fifth Edition. Elsevier, Philadelphia 2014; pp: e320-347
- 16- Khirani S, Bersanini C, Aubertin G, Bachy M, Vialle R, Fauroux B. Non-invasive positive pressure ventilation to facilitate the post-operative respiratory outcome of spine surgery in neuromuscular children. *Eur Spine J* 2014; 23(supp.-4): S 406-411.
- 17- Kinali M, Messina S, Mercuri E, Lehovsky J, Edge G, Manzur AY, Muntoni F. Management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: a large 10-year retrospective study. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48(6): 513-518.
- 18- Kunkel LM. Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy. *Nature* 1986; 322-373.
- 19- Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, Biggar WD, Alman BA. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: Long-term follow-up. *JBJS* 2013; 95-A: 1057-1061.
- 20- Mehta SS, Modi HN, Srinivasalu S, Suh SW, Yi JW, Cho JW, Song HR. Pedicle screw-only constructs with lumbar or pelvic fixation for spinal stabilization in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Spinal Disord Tech* 2009; 22: 428-433.
- 21- Miladi LT, Ghanem IB, Draoui MM, Zeller RD, Dubousset JF. Iliosacral screw fixation for pelvic obliquity in neuromuscular scoliosis. *Spine* 1997; 22: 1722-1729.
- 22- Modi HN, Suh SW, Song HR, Yang JH, Jajodia N. Evaluation of pelvic fixation in neuromuscular scoliosis: a retrospective study in 55 patients. *Int Orthop* 2010; 34: 89- 96.

- 23- Mubarak SJ, Morin WD, Leach J. Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy: Fixation and fusion to the sacropelvis? *J Pediatr Orthop* 1993; 13: 752-757.
- 24- Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multipl phenotypes. *Lancet Neurol* 2003; 2: 731-740.
- 25- Mutlu GM, Factor P. Complications of mechanical ventilation. *Respir Care Clin N Am* 2000; 6(2): 213-252.
- 26- O'Brien KF, Kunkel LM. Dystrophin and muscular dystrophy: Past, present, and future. *Mol Genet Metab* 2001; 74: 75-88.
- 27- Pearce JM. Gowers sign. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 68: 149.
- 28- Richard F, Chang MD, Scott J, Mubarak MD. Pathomechanics of Gowers Sign. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470(7): 1987-1991.
- 29- Shapiro F, Zurakowski D, Bui T, Darras BT. Progression of spinal deformity in wheel chair dependent patients with Duchenne muscular dystrophy who are not treated with steroids: Coronal plane (scoliosis) and sagittal plane (kyphosis, lordosis) deformity. *Bone Joint J* 2014; 96: 100-105.
- 30- Shapiro F, Sethna N, Colan S, Wohl ME, Specht L. Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy: a multidisciplinary approach. *Muscle Nerve* 1992; 15(5): 604-614.
- 31- Shapiro F, Zurakowski D, Sethna NF. Tranexamic acid diminishes intraoperative blood loss and transfusion in spinal fusions for duchenne muscular dystrophy scoliosis. *Spine* 2007; 32(20): 2278-2283.

6.4. Artrogripozis Multipleks Konjenita

Mehmet AYVAZ, Gökhan DEMİRKIRAN

GİRİŞ:

Artrogripozis terimi ilk kez, proksimal ve distal eklemlerde simetrik tutulum yapan, ileri derecede hareket kısıtlılığının eşlik ettiği çoklu konjenital kontraktürleri tanımlamak için kullanılmıştır. Hastalığın günümüzde en bilinen tanımlaması olan '*Artrogripozis multipleks konjenita*' (AMK) ilk kez 1923'de Stern tarafından tanımlanmıştır⁽⁹⁾. Artrogripozisin en sık görülen tipi ise kuadriseps tutulumu ve iskelet kasının fibröz ve yağ doku ile yer değiştirmesi ile karakterize olan '*amiyoplazi*' dir. AMK'daki eklem kontraktürlerinin özelliği doğumdan itibaren varolup, ilerleyici olmamasıdır⁽⁵⁾.

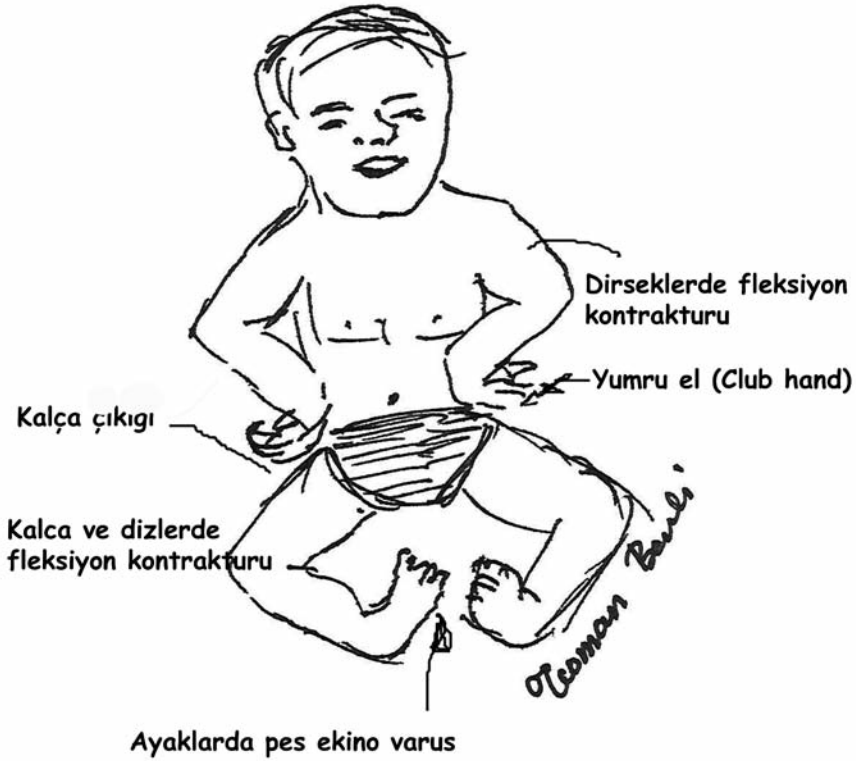
Günümüzde AMK, 150'den fazla farklı sendromun yol açtığı ortak bir fenotipi tanımlamak için kullanılmaktadır⁽⁴⁾ (Tablo-1). Artrogripozis yaklaşık 3000 doğumda bir görülmektedir. Hastalığın sporadik mutasyon, otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı veya mitokondrial geçiş gösteren türleri tanımlanmıştır⁽⁵⁾. Bu hastalarda embriyolojik hayatın erken dönemlerindeki gelişim normal olup, nörolojik hastalıklar, bağ doku hastalıkları veya fetal hareketin kısıtlanması gibi sebeplerle normal eklem gelişimi için gerekli olan hareketler engellenmiştir. Sebebi ne olursa olsun, intrauterin hareketlerin azlığı (fetal akinezi) artrogripozise yol açabilir.

Tablo-1. Artrogripozis Multiplex Konjenitaya sebep olan sendromlar.**Artrogripozis Multipleks Konjenita Sendromları**

- Larsen sendromu
- Escobar sendromu
- Freeman-Sheldon sendromu
- Beals kontraktural araknodaktili
- Diastrofik displazi
- TAR sendromu
- Steinert miyotonik distrofi
- Spinal muskuler atrofi
- Konjenital muskuler distrofi
- Moebius sendromu
- Metatropik displazi
- Sakral agenezi

- Nörojenik hastalıklar
- Miyopatiler
- Bağ dokusu hastalıkları
- Mekanik deformasyonlar (bantlar, oligohidramniyos, bicornuate uterus)
- Endokrin bozukluklar
- İntrauterin enfeksiyonlar olarak sayılabilir. Kas tonusundaki azalma ve fetal akinezinin bazı genel klinik sonuçları pektus ekskavatum, yüksek damak, laryngeal diafram, hidramnios ve akciğer hipoplazisidir.

Kas-iskelet sistemi bulguları ise hastaların % 80-90'ında üst ve alt ekstremiteleri birlikte tutan deforme edici eklem kontraktürleri şeklindedir⁽⁷⁾. Bu hastalarda eklem bölgelerinde gamzeleşme, dirsek, el bileği, kalça ve dizlerde kontraktürler ve ankiloz, parmak aralarında ve eklemlerde perdeleşme görülebilir (Şekil-1).



Şekil-1. Artrogripozisli hastanın tipik klinik bulguları; Buda Duruşu (Çizim: Prof. Dr. İ. Teoman Benli).

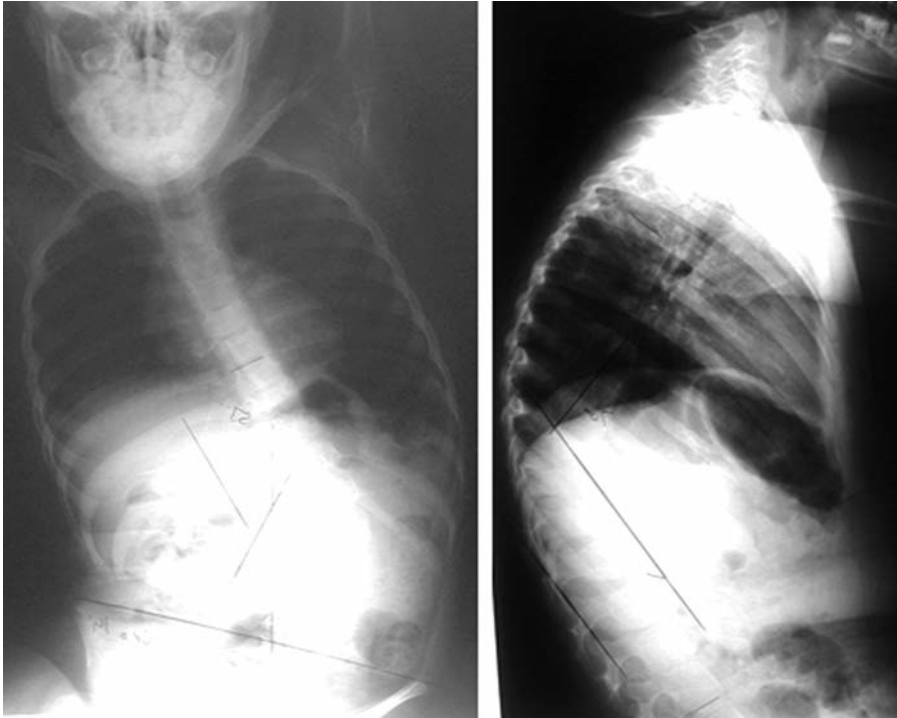
TANI:

AMK'yı nöromusküler sistem hastalıklarından ayırabilmek için dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Aile öyküsü, prenatal öykü, gebelik ve doğum öyküsünü içeren detaylı bir öykü almak gerekmektedir. Artrogripozis şüphesi bulunan bir bebeğin fizik muayenesinde detaylı bir nörolojik muayene yapılmalı, karakteristik eklem deformasyonları ve eşlik eden diğer anomaliler araştırılmalıdır. Radyografiler spinal disrafizm ve gelişimsel kalça dislokasyonunu ekarte etmek için gereklidir. İntraabdominal anomalileri değerlendirmek için abdominal USG; kardiyak anomaliler için ekokardiografi, spinal kord ve beyini değerlendirmek için ise manyetik rezonans görüntüleme yardımcıdır. Eşlik eden miyopatilerin tanısı kas biyopsisi ile konur. Altta yatan genetik hastalıkların tanısı ise kromozom analizi ile konur.

OMURGA TUTULUMU:

AMK'da genellikle doğumda spinal deformite bulunmaz. Ancak çocukluk çağında hastaların % 30-67'sinde skolyoz görülmektedir ⁽¹⁰⁾. Bu nedenle hastaların büyüme çağı boyunca omurga deformitesi gelişimi yönünden takip edilmesi önerilmektedir ⁽¹⁾. Artrogripoziste omurga eğrilikleri genellikle bir yaşından önce başlayıp oldukça sert ve progresiftir. Yılda 6 dereceden fazla deformite progresyonu bildirilmiştir ⁽⁶⁾. Artrogripozisli hastalarda birçok farklı patern görülebilir.

Özellikle bağımsız yürüyemeyen hastalarda pelvik oblisite ve lomber hiperlordoz sıktır. Hastalarda tek bir deformite paterni yoktur. Drummond ve Mackenzie, 50 artrogripozisli olguda % 28 oranında skolyoz olduğunu bildirmiş olup, hastaların büyük çoğunluğunda, nöromusküler skolyozdaki klasik torakal ve lomber omurgayı kapsayan uzun C tipi bir deformite bulunmaktadır ⁽²⁾. Bu deformite paterni artrogripozisli hastalarda en sık görülen omurga deformitesidir (Şekil-2).



Şekil-2. Artrogripozis hastalarında genellikle "C" tipi skolyoz görülür. AMC'li hastanın a) PA ve b) lateral grafileri (Prof. Dr. İ. Teoman Benli'nin izniyle arşivinden alınmıştır).

Artrogripozisli hastalarda skolyoz sendromla ilişkili diğer kas-iskelet tutulumu bulgularıyla birleştiğinde vücut postürü ileri derecede bozulur ve bu durum hayat kalitesini olumsuz etkiler. Artrogripozisteki omurga deformiteleri sert ve hızlı progresyon gösterme eğiliminde olduklarından, bu hastalarda yakın radyolojik takip elzemdir. Erken yaş, paralitik eğrilik paterni ve eşlik edet pelvik oblisite kötü prognostik belirteçler olarak tanımlanmıştır ⁽¹⁾.

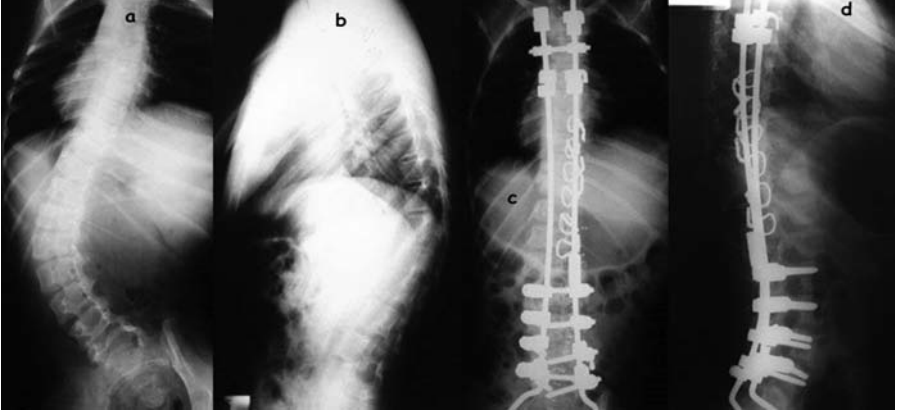
TEDAVİ:

Artrogripozise eşlik eden diğer deformitelerin tedavisinde olduğu gibi, omurga deformitelerinin tedavisinde de ana hedef; hastanın günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak gerçekleştirebilmesi için gereken bağımsız ambulasyonu sağlamaktır.

Artrogripozisteki omurga defomitelerinde konservatif tedavinin yeri artışımalıdır. Bu hastalarda omurga deformitelerinin rijid ve progresif olduğu bilinmektedir. Bu nedenle breysleme ve alçılama ile etkin ve kalıcı bir korreksiyon elde etmek zordur. Herron ve arkadaşları çalışmalarında 88 artrogripozisli hastanın 18'inde skolyoz tespit etmişlerdir ⁽⁸⁾. Hastaların büyük bir kısmında ortalama 7 yıl breysleme tedavisi uygulanması sonucunda yıllık ortalama 5 derece deformite progresyonu rapor etmişlerdir. Bu nedenle artrogripozisli hastalarda breysleme tedavisinin doğal gidişatı değiştirmede için etkin bir tedavi yöntemi olmadığını ve bu hastalarda erken cerrahi yaklaşımın tercih edilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Ancak yine de çok erken yaşta ve çok küçük cesametteki çocuklarda cerrahiye erteleyici bir yöntem olarak denenebilir ⁽¹⁾.

Artrogripozisle birlikte olan omurga deformitelerinin cerrahi tedavisi konusunda literatür oldukça kısıtlı olup, cerrahi sonuçlarını değerlendiren çalışmalar sınırlı vaka serilerinden oluşmaktadır. Cerrahi tedavide karar, deformite progresyonu, hasta yaşı ve gövde imbalansının varlığına göre verilmelidir (Şekil-3).

Siebold ve arkadaşları, 5 olgudan oluşan deneyimi sonucunda spinal füzyonun deformite korreksiyonu ve deformite progresyonunun önlenmesinde etkin olduğunu belirtmişlerdir ⁽⁸⁾.



Şekil-3. AMC'li hastanın a) preoperatif PA ve b) yan ve c) postoperatif PA ve d) yan grafileri. Hastanın cerrahi tedavisi için sublaminar telleme ile çengel ve vida kombinasyonundan oluşan enstrümantasyon ile spinopelvik fiksasyon uygulanmıştır. (Prof. Dr. İ. Teoman Benli'nin izniyle arşivinden alınmıştır).

Yingsakmongko ve arkadaşları, bağımsız yürüyebilen ve Cobb açısı 30°nin altında olan olgularda ilk basamak tedavi yöntemi olarak breyslemeyi önermektedir. Progresif deformitelerde ise en iyi sonuçların kombine anterior ve posterior yaklaşımla elde edilebildiğini savunmuşlardır⁽¹⁰⁾. Gregg ve arkadaşları ise özellikle 40°yi aşan ve ciddi hiperkifoz, hiperlordoz veya pelvik oblisitenin eşlik ettiği agresif deformitelerde cerrahi tedavinin ertelenmeden uygulanması gerektiğini savunmaktadır⁽³⁾.

KAYNAKLAR:

- 1- Bernstein RM. Arthrogyrosis and amyoplasia. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; 10: 417-424.
- 2- Drummond DS, Mackenzie DA. Scoliosis in arthrogyrosis multiplex congenita. *Spine* 1978; 3: 146-151.
- 3- Gregg T, Martikos K, Pipitone E, Lolli F, Vommaro F, Maredi E, Cervellati S, Silvestre MD. Surgical treatment of scoliosis in a rare disease: arthrogyrosis. *Scoliosis* 2010; 5: 24.
- 4- Hall JG, Reed SD, Driscoll EP. Amyoplasia: a common, sporadic condition with congenital contractures. *Am J Med Genet* 1983; 15: 571-590.
- 5- Hall JG. Arthrogyrosis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. *J Pediatr Orthop B* 1997; 6: 159-166.

- 6- Herron LD, Westin GW, Dawson EG. Scoliosis in arthrogyrosis multiplex congenital. *J Bone Joint Surg* 1978; 60-A: 293-299.
- 7- Sells JM, Jaffe KM, Hall JG. Amyoplasia, the most common type of arthrogyrosis: the potential for good outcome. *Pediatrics* 1996; 97: 225-231.
- 8- Siebold RM, Winter RB, Moe JH. The treatment of scoliosis in arthrogyrosis multiplex congenita. *Clin Orthop Relat Res* 1974; 103: 191-198.
- 9- Stern WG. Arthrogyrosis multiplex congenita. *JAMA* 1923; 81:1507-1510.
- 10- Yingsakmongkol W, Kumar SJ. Scoliosis in arthrogyrosis multiplex congenita: results after nonsurgical and surgical treatment. *J Pediatr Orthop* 2000, 20: 656-661.

6.5. Friedreich Ataksi

Mehmet AYVAZ

GİRİŞ:

Friedreich ataksisi (FA, FRDA, Friedreich ataksisi) ilk kez Alman tıp profesörü Nikolaus Friedreich Heidelberg tarafından 1863 yılında tanımlanmıştır. 9. kromozomda bir mutasyon sonucu oluşan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. FRDA diğer lökomotor ataksilerden ayırt edilmelidir. Kalıtsal ataksi erken dönemde oluşur ve otozomal resesif ataksilerin en yaygın olanıdır ^(8,10). En geniş serilerde kalıtsal ataksi vakalarının en az % 50 sini oluşturmaktadır. Belirgin özellikleri ilerleyici ekstremit ve yürüme ataksisi, dizartri, propriosepsiyon ve vibrasyon duyusu kaybı, bacaklarda tendon refleksi yokluğu ve ekstensör plantar yanıtları içerir.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Friedreich ataksisi, en yaygın kalıtsal ataksi olarak, yaklaşık 1 / 29.000 bireyi etkileyen otozomal resesif, multisistemik bir hastalıktır ve Kafkas kökenli bireylerde 85 de 1 bir taşıyıcı frekansı vardır ^(8,10). FRDA'nin tipik nörolojik özellikleri ilerleyici afferent ve serebellar ataksi, dizartri, denge bozukluğu, bozulmuş vibrasyon ve propriosepsiyon duyusudur.

Etkilenen bireylerde en sık alt ekstremitte reflekslerinin yokluğu görülmekle beraber, bazı refleksler korunmuş olabilir. Skolyoz, diyabet, ayak deformiteleri ve kardiyomiyopati hastalığa sıklıkla eşlik eden diğer patolojilerdir ^(11-12,24).

FRDA'de asıl patoloji dorsal kök gangliyonlarının ve omurilik arka kolonunun dejenerasyonudur ⁽¹⁹⁻²⁰⁾. FRDA FXN geninde mutasyon ile oluşur. 9. kromozomun uzun kolunda (9q13) lokalize olan FXN geni 1. intronundaki GAA triplet tekrarlarının artışına bağlı ortaya çıkar ⁽⁶⁾. FXN geninde normal olarak kabul edilen GAA triplet tekrar sayıları 5-33 aralığında olup; tekrar sayıları toplumun % 80-85'inde 12'nin altında, % 15'inde ise 12-33 aralığındadır.

Premutasyon olarak adlandırılan ve sonraki nesiller için risk taşıyan kişilerde gözlenen GAA tekrar sayısı 34-65'dir. Hastalık 66-1700 arasındaki tekrar sayısına sahip kişilerde gözlenir ve bu durum tam mutasyon olarak değerlendirilir ^(6-7,13).

Frataksin proteininde bir azalma, demir kükürt protein üretimi, depolanması ve taşınmasında yer alan bir mitokondriyal membran proteininin azalması ile sonuçlanır ^(21,23).

Friedreich ataksisinin önemli patofizyolojik bulgusu periferden başlayarak nöronların nihai kaybı ve ikincil gliozisdir. Bu değişikliklerin başlıca yerleri omurilik ve spinal köklerdir. Bu hasar yaş ve hastalık süresi ile artar, periferik sinirlerin büyük miyelinli aksonlarının kaybı ile sonuçlanır. Duyusal kökler ve periferik sinirlerdeki duyuşal miyelinsiz lifler korunmuştur. Arka kolonlar ve kortikospinal ventral ve lateral spinoserebellar yollar farklı ölçüde demiyelinizasyon gösterir ve büyük miyelinli sinir liflerinin azalması ile sonuçlanır. Bu kaybolan liflerin yerine fibröz gliosis oluşur.

Genel olarak omurilik ince olur ve ön-arka çap ve torakal spinal kord enine çapı azalır. Dorsal spinal ganglionlarda küçülme nöronların nihai kaybı ve kapsül hücrelerinin çoğalması görülür. Posterior kolon dejenerasyonu pozisyon ve titreşim duyularının kaybına ve duyuşal ataksi oluşumuna neden olmaktadır. Duyusal ganglionlardaki büyük nöronların kaybı tendon reflekslerinin kaybına neden olur ^(6-7,11-12,19-20,24).

Özellikle Clarke sütunu ve lumbosakral dorsal kök ganglionundaki büyük nöronların sayısı azalır. Posterior kökler incelik. Dentat çekirdeklerde nöron kaybı ve orta ve üst serebellar pediküllerde hafif ve orta şiddette küçülme meydana gelir. Beyinciğin üst vermisindeki Purkinje hücrelerinin ve alt olivary çekirdeklerin ilgili bölümlerine denk gelen nöronların kısmi kaybı tipiktir (6-7,19-20).

Pontin, medullar çekirdekler ve optik yollarda hafif dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar. Serebellar ataksi; lateral ve ventral spinoserebellar yolların kaybına Clarke sütunu, dentat nükleus, üst vermis ve dentatorubral yolların katılımı ile açıklanabilir. Kortikospinal yollar servikomedüller kavşak seviyesine kadar nispeten korunmuştur. Bu noktadan sonra, kortikospinal yolların dejenerasyonu daha şiddetli hale gelmektedir. Bu da hastalığın geç döneminde oluşan bilateral ekstensör plantar yanıtları ve zayıflık bulgularını açıklamaktadır.

Miyokard kas lifleri de dejenerasyon gösterir ve makrofajlar ve fibroblastlar ile yer değiştirir. Esasen, kronik interstisyel miyokardit kalp kası liflerinin hipertrofisi ile oluşur; lifler hipertrofik hale gelir ve çizgilerini kaybederler. Sonrasında şişlik, vakuolizasyon ve interstisyel fibrozis oluşur. Çekirdekler çoğunlukla hiperkromatik ve bazen vakuole görünür. Sitoplazma sık lipofuskin depoları nedeniyle granüler görüntülenir. Kifoskolyoz spinal müsküler dengesizliğe sekonder olarak oluşur (6-7,12,19-20).

KLİNİK:

Friedreich ataksisinde yürüme ataksisi en erken semptomdur. Tipik olarak, her iki alt ekstremitte eşit olarak etkilenir. Bazı hastalarda belirtiler yaygın hale gelmeden önce başlangıçta hemiataksi olabilir. Bazı durumlarda, alt ekstremitte ataksisi aniden ateşli bir hastalık sonrası bir ekstremitte daha fazla etkilenecek şekilde başlar. Ataksik yürüyüş normal yürüyüş sonrası gelişir; genellikle giderek yavaş ve beceriksiz yürüme şeklinde kendini gösterir (21). Bu ataksi ayakta durmada zorluk ve koşma ile ilişkili olabilir. Ataksi hem serebellar hem de duyuşal türdedir. Bu kombinasyon tabeto serebellar yürüyüş olarak adlandırılır.

Duyusal veya serebellar özelliklerin baskın olup olmadığı konusunda çelişkili bilgiler vardır. FA'nin serebellar özelliklerinde yürüme dengesini korumak için sürekli pozisyon değiştiren, geniş tabanlı bir yürüyüş vardır. Oturma ve ayakta durma sendeleme ile ilişkilidir. Eklem pozisyon hissi kaybından kaynaklanan duyuşsal ataksi, geniş tabanlı duruş ve yürüyüşe katkıda bulunur. Ancak ayak tabanının zemine dengesiz ve düzensiz çarpıcı hareketi ile karakterize zıplar tarzda –steppage- yürüyüş de mevcut olabilir. Dengesizliği düzeltmek için yapılan herhangi bir girişim genellikle ani ve abartılı hareketlerle sonuçlanır.

Hastalık ilerledikçe ataksi gövde, bacaklar ve kolları da etkiler. Kollar daha dengesiz hale geldikçe, hem eylem hem de niyet tipi titreme gelişebilir. Gövdede sendeleme görülebilir. Yüz, yanak ve kol kasları titrek olur ve bazen koreiform hareketler görülebilir. Hastanın çabuk yorulma şikayeti vardır. Parkinson ve arkadaşlarına göre erken başlangıçlı vakalarda hızla ilerleme ve diyabet, kardiyomiyopati, skolyoz ve pes kavus gibi nörolojik olmayan patolojilerin daha sık görülür. Geç başlangıçlı olguların daha küçük GAA açılımları vardır ve yavaş ilerleme eğilimindedir ^(17,21).

İlerlemiş FA ile hasta yatağa bağımlı hale gelmeden önce kollarda ciddi zayıflık nadir olsa da bacak ve ayak kaslarında zayıflık olabilir. İlerleyici zayıflık ve ataksi sonrasında hasta yürüyemez, tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlı hale gelir. Hastalığın ilerlemesi ile dizartri ve disfaji görünür.

Konuşma güçlüğü oluşur ve sonunda anlaşılmaz konuşma haline gelir. Hastalarda yutma güçlüğü gelişebilir. Nefes alma, konuşma, yutma koordinasyon bozukluğu, gülerken, konuşurken neredeyse boğulma hissi olabilir ⁽¹⁸⁾.

- Fiziksel özellikler:

FA'nin temel özellikleri aşağıdaki gibidir:

- İlerleyici ekstremiteler ve yürüyüş ataksisi 30 yaşından önce gelişir.
- Alt ekstremiteler tendon refleksi yoktur.
- Duyusal aksonal nöropati belirtileri vardır.

Eklem pozisyon ve vibrasyon duyuları alt ekstremitelerde ekstansör plantar yanıt, dizartri, arefleksi, motor zayıflık tüm hastalarda, ilk 5 yıl içinde bulunmasa da; hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar.

Ayak deformitesi, skolyoz, diyabet, kalp tutulumu diğer ortak özellikleridir. Ventrikül hipertrofisi, sistolik ejeksiyon üfürümü ve üçüncü veya dördüncü kalp sesleri klinik bulgulardır.

FA hastalarında fiziksel bulgularında başlangıçta, ayakları ve elleri etkileyen vibrasyon ve pozisyon duyularının kademeli kaybı vardır. Hastalığın ilerlemesi ile hafif dokunma, ağrı ve sıcaklık hissi de azalmış olabilir. İki nokta ayırımı erken durumlarda etkilenebilir. Tendon refleksleri neredeyse her hastada kaybolmuştur ama eğer hasta erken dönemde teşhis edilirse zayıf olarak mevcut olabilir. Diz ve ayak bileği refleksleri en çok etkilenir.

Fleksör spazmlar tendon refleksleri olmasa bile vardır ve arefleksinin duyuusal kökenli olduğunu gösterir. Plantar refleksler geri kalan hastaların % 90'ında ekstansördür ve diğerlerinde de yoktur. Karın refleksleri genellikle hastalık sürecinin geç dönemlerine kadar korunur.

Öncelikle üst ekstremitede distal atrofi, hastaların % 50'sinde görülür. Kas tonusu genellikle normal ya da azalmıştır. Sfinkter kontrolü genellikle sağlamdır ama şiddetli olmayan idrar aciliyeti ve kabızlık durumları görülebilir.

Kifoskolyoz şiddetli olabilir ve sık görülen ancak nonspesifik bir bulgudur. Erken başlangıçlı ağır skolyoz sınırlı solunum fonksiyonu nedeniyle önemli kardiyopulmoner hastalık ve ölüm nedeni olabilir. Alt tarafta periferik siyanoz görülür.

Pes kavus, ayak inversiyonu ve çekiç parmak gibi ayak deformiteleri yürüyüş ataksisinden önce başlayabilir. Tipik olarak, hastaların % 50'sinde bir ya da iki ayakta pes kavus veya varus deformiteleri görülür.

OMURGA TUTULUMU:

Friedreich ataksisi olan hastalarda skolyoz insidansı yapılan çalışmalarda % 80-% 100 arasında, yüksek oranda olduğu gösterilmiştir. FA tanı kriterleri geliştirildikten sonra yayınlanan serilerde başka tip ataksilerin dışlanmasıyla hemen her hastanın skolyozu olduğu görülmüştür. Skolyoz ataksi gelişmesinden sonraki birkaç yıl içinde gelişir. Nöromüsküler skolyoz idiopatik skolyoza göre daha erken yaşta gelişmektedir. Nöromüsküler skolyozların büyük çoğunluğu ise progresif olmaktadır.

İdiopatik tiplerin aksine, FA de görülen deformitelere hiperkifozda eşlik etmekte sol torakal skolyozlar daha sık görülmekte ve erkek hasta predominansı bulunmaktadır. Nöromusküler skolyozlarda görülen tipik C tipi torakolomber eğrilikler FA hastalarının yaklaşık % 25 inde görülür ve büyük çoğunluğuna pelvis ve sakrum oblisitesi eşlik etmektedir.

Pelvik oblisitenin artması gövde stabilitesini bozmaktadır. Bu hastalar genellikle breys tedavisine yanıt vermemektedirler. Bu hastalara uygulanan spinal cerrahide riskler artmış kanama oranı, uzun füzyon alanı ile karakterizedir. Bu faktörler de cerrahi süresini uzatmaktadır. Cerrahi komplikasyonlar idiyopatik skolyozdaki cerrahi prosedürlere göre de daha sık görülmektedir (% 30).

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

Friedrich ataksisi olan hastalardaki skolyoz eğrilik paterni nöromusküler skolyozdan ziyade idiyopatik skolyoza benzemektedir (Şekil-1).



Şekil-1. 14 yaşında Friedrich ataksisi nedeniyle skolyozu mevcut olan hastanın ön-arka ve yan klinik görüntüsü.

Labelle ve arkadaşları yaptıkları çalışmada eğriliklerin % 57'sinin double torasik ve lomber, % 14'nün torakolomber, % 7'sinin torasik ve torakolomber, % 4'nün lomber ve % 11'inin multipl küçük eğrilikler şeklinde olduğunu göstermiştir (14). Yazarlar aynı zamanda eğriliklerin bir kısmının progresif olmadığını belirtmişlerdir. 36 hastada 60 dereceden fazla eğriliği olan 20 hastanın progresif olduğu, geriye kalan eğriliği 40 dereceden az olan 16 hastanın ise eğriliğinin progresif olmadığını göstermişlerdir.

Tsirikos ve arkadaşlarının 31 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların üçte birinde eğriliğin ilerleyici olmadığını ya da yavaş ilerlediği; ayrıca cerrahi tedavi gerektirmediği görülmüştür. Hastalarda ortez tedavisinin % 87.5 hastada başarısız olduğu görülmüş ve hızlı progresyon gösteren hastalarda posterior spinal füzyon önerilmiştir (5). İdiopatik skolyoza benzer şekilde; eğer hastanın skolyozu erken başlangıçlı olmuşa ve gövde büyüme beklentisi varsa progresyon gösterme ihtimali artmıştır. İlginç olarak kas zayıflığı ve eğrilik progresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır (15,26).

İdiopatik skolyozun aksine breys tedavisinin başarısız olduğu gösterilmiştir (5). Breysin yürüme imkanlarını da kısıtladığı belirtilmiştir. Erken başlangıçlı, skeletal matüriteye erişmemiş hastalarda definitif cerrahi girişimler önerilmektedir.

İdeal skolyoz cerrahi prosedürü mükemmel koronal korreksiyon, optimal sagittal korreksiyon, en az X-ray, kısa süre ve en az kan transfüzyonu gibi parametreleri karşılamalıdır.

Friedrich ataksisi olan hastalarda skolyoz tedavisi ölümcül komplikasyonlarından dolayı her zaman endişe verici olmuştur. Günümüzde segmental spinal enstrümantasyonun ve postoperatif cerrahi bakım kalitesinin artmasından dolayı bu hastalarda cerrahiden daha az korkulmaktadır. Deformite genellikle kendini pelvik oblisitenin de eşlik ettiği uzun 'C' şeklinde ve ilerleyici bir eğrilik şeklinde göstermektedir.

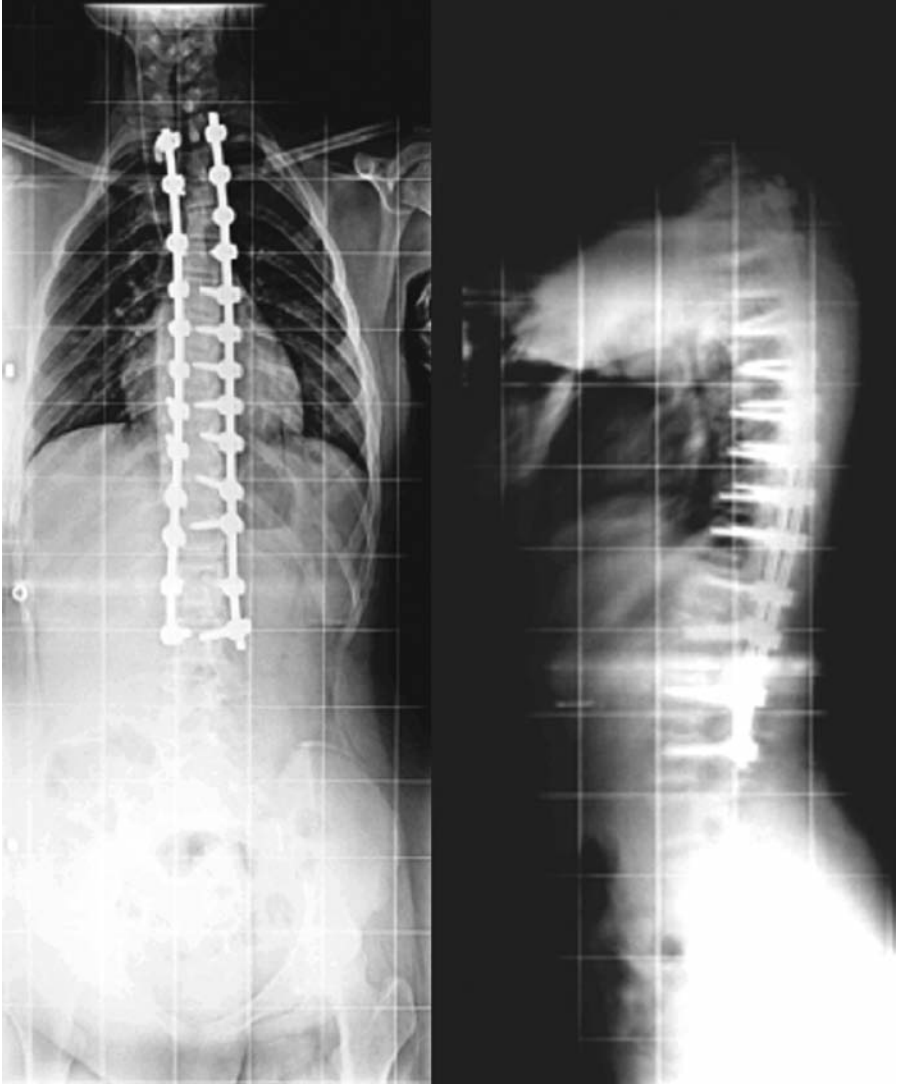
Bu hastalara eşlik eden kalp sorunları, kemik kalitesinin azalması, solunum disfonksiyonları, mobilizasyon ve oturma sorunları, cilt problemleri ve beslenme sorunları gibi komorbiditeler tedaviyi daha da zorlaştırmaktadır. Bu komorbiditeler hastanın preoperatif değerlendirmesinde dikkatle incelenmeli ve cerrahi plan bu doğrultuda multidisipliner yaklaşımla yapılmalıdır. Oturmada zorluk, gövde

dengesinin bozulması, göğüs kafesinin pelvik kemiklere değmesi ve eğriliğin progresif artması cerrahi endikasyon teşkil etmektedir.

Friedreich ataksisinde görülen skolyozun cerrahi tedavisinde idiopatik skolyozda olduğu gibi lomber eğriliğin düzeltilmesinde pedikül vidalarının kullanılmasının konvansiyonel hook enstrümantasyonuna göre daha avantajlı olduğu; aynı zamanda torasik pedikül vidalarının kullanılmasının da kısa füzyon alanları oluşturmaya olanak sağladığı gösterilmiştir. Pedikül vidalarının osteoporotik omurgada yetersizliğinden dolayı vida çaplarının daha büyük olması önerilmekte; aynı zamanda stabilitenin sağlanması ve daha büyük düzelme elde etmek için bütün seviyelerde enstrümantasyon yapılması önerilmektedir (Şekil-2,3).



Şekil-2. 14 yaşında bayan hasta; Friedreich ataksisi; preoperatif ön- arka, yan skolyoz grafileri.



Şekil-3. 14 yaşında bayan hasta; Friedreich ataksisi; postoperatif ön- arka, yan skolyoz grafileri ve korreksiyon.

Füzyon için endikasyonlar AIS ile benzer şekildedir. 60 dereceden büyük ve progresyon gösteren eğriliklere posterior spinal enstrümantasyon ve füzyon işlemi uygulanması önerilmektedir. 40-60 derece arasında ve iskelet matüritesine ulaşmamış hastalarda da definitif spinal füzyon önerilmektedir. Sublaminar teller, hook'lar ve pedikül vidaları gibi segmental enstrümantasyon elemanları kullanılabilir.

Amaç eğriliğin progresyonunu durdurmak ve dengeli omurga ortaya çıkarmaktır. Mevcut eğriliklerin hepsi enstrümantasyona dahil edilmelidir, selektif füzyona yer yoktur. Pelvis, eğriliğe katkıda bulunmuyorsa ve hasta mobil ise enstrümantasyona dahil edilmemektedir. Komşu segment kifoz gelişme riski yüksek olduğu için füzyon T2-3 seviyesine kadar uzatılmalıdır. Non-mobilize, pelvik oblikliği olan, nöromusküler tip deformitesi olan hastalarda pelvis füzyona dahil edilmelidir. Bu daha iyi oturma dengesi sağlayacaktır. Bui ve arkadaşları yaptıkları çalışmada non-ambulator hipotonik nöromusküler hastalarda, sakropelvik bileşkeye uzanan spinal füzyonun stabilite açısından ve deformite ilerlemesini sınırlandırılması yönünde önemini göstermişlerdir (4).

Spinal cerrahi planlanması için çok iyi preoperatif değerlendirme yapılmalıdır. Hastaların kardiyomiyopati geliştirme riski yüksektir ve bu durum anesteziğin intraoperatif sağaltımını komplike edebilmektedir. Hastaların preoperatif solunum fonksiyon testinden geçirilmesi önerilmektedir. Kas zayıflığı ve skolyoz kombinasyonu hastanın pulmoner rezervini azaltabilmekte restriktif tip pulmoner yetmezlik görülebilmektedir.

Friedreich's ataksisi olan hastalarda aynı zamanda diyabet görülme sıklığı yüksektir ve bu hastaların glukoz seviyeleri gözönünde bulundurulmalıdır (1). Postoperatif hastalara TLSO önerilmektedir. Bu hastalarda ataksiye ve denge bozukluğuna sekonder implant yetmezliği görülebilmektedir. Pulmoner komplikasyonları azaltmak için erken mobilizasyon önerilmektedir. Kardiyomiyopati geliştirme riski olan ve düşük akciğer kapasitesi olan hastalar postoperatif dönemde monitorize edilmelidir. Ciddi hipertrofik kardiyomyopatisi ve sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda ise cerrahi kontraendikedir.

Ameliyat öncesi mobilize olan hastalar ameliyat sonrası erken dönemde tekrar mobilize edilmelidir. Nörolojik komplikasyonların erken saptanmasında ve önlenmesinde preoperatif elektrofizyolojik değerlendirme ve intraoperatif nörofizyolojik monitorizasyon kullanılması önerilmektedir (3,28). Birkaç çalışmada ise nöromonitorizasyonun Friedrich ataksisi olan hastalarda efektif olmadığı gösterilmiştir (22). Sonuç olarak, Friedrich ataksisi olan hastalarda skolyoz sık görülmekte ve çoğunlukla eğriliğin progresyonunu önlemek için spinal füzyon gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Alper G, Narayanan V. Friedreich's ataxia. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 335-341.
- 2- Arkader A, Hosalkar H, Dormans JP. Scoliosis correction in an adolescent with a rigid spine syndrome: case report. *Spine* 2005; 30: E623-E628.
- 3- Benli S, Benli T, Kış M, Akalın S, Varlı K, Aydın E. Electrophysiological evaluation and surgical treatment result of scoliosis patient with Friedreich ataxia. *J Turk Spinal Surg* 1996; 3-7.
- 4- Bui T, Shapiro F. Posterior spinal fusion to sacrum in non-ambulatory hypotonic neuromuscular patients: sacral rod/bone graft onlay method. *J Child Orthop* 2014; 8 (3): 229-236.
- 5- Cady RB, Bobecko WP. Incidence, natural history, and treatment of scoliosis in Friederich's ataxia. *J Pediatr Orthop* 1984; 4 (6): 673-676.
- 6- Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271:1423.
- 7- Cossee M, Drr A, Schmitt M, Dahl N, Trouillas P, Allinson P, Kostrzewa M, Nivelon-Chevallier A, Gustavson KH, Kohlschutter A, Muller U, Mandel JL, Brice A, Koenig M, Cavalcanti F, Tammara A, De Michele G, Filla A, Coccozza S, Labuda M, Montermini L, Poirier J, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. *Ann Neurol* 1999; 45: 200-206.
- 8- Cossee M, Schmitt M, Campuzano V, Reutenauer L, Moutou C, Mandel JL, Koenig M: Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94.
- 9- Daher YH, Lonstein JE, Winter RB, Bradford DS. Spinal deformities in patients with Friedreich ataxia: a review of 19 patients. *J Pediatr Orthop* 1985; 5: 553-557.
- 10- Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet* 2000, 37: 1.
- 11- Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ, Nicholson GA, Nassif N, Storey E, MacMillan JC, Collins V, Williamson R, Forrest SM. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet* 1999; 87: 168.
- 12- Drr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, Mandel JL, Brice A, Koenig M. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Eng J Med* 1996; 335: 1169.
- 13- Evans-Galea MV, Corben LA, Hasell J, Galea CA, Fahey MC, du Sart D, Delatycki MB. A novel deletion-insertion mutation identified in exon 3 of FXN in two siblings with a severe Friedreich ataxia phenotype. *Neurogenetics* 2011; 12.
- 14- Labelle H, Tohme S, Duhaime M, Allard P. Natural history of scoliosis in Friedreich's ataxia. *J Bone Joint Surg* 1986; 68-A: 564-572.

- 15- Labelle H. Spinal deformities in Friedreich's ataxia. In: Weinstein SL (ed) The pediatric spine principles and practice, 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2001; Philadelphia.
- 16- Modi HN, Hong JY, Mehta SS, Srinivasalu S, Suh SW, Yi JW, Yang JH, Song HR. Surgical correction and fusion using posterior-only pedicle screw construct for neuropathic scoliosis in patients with cerebral palsy: a three-year follow-up study. *Spine* 2009; 34:1167-1175.
- 17- Nieto A, Correia R, de Nóbrega E, Montón F, Hess S, Barroso J. Cognition in Friedreich Ataxia. *Cerebellum* 2012; 11 (4): 834-844.
- 18- Noval S, Contreras I, Sanz-Gallego I, Manrique RK, Arpa J. Ophthalmic features of Friedreich ataxia. *Eye (Lond)* 2012; 26 (2): 315-320.
- 19- Pandolfo M. Friedreich ataxia. *Semin Pediatr Neurol* 2003; 10 (3): 163:172.
- 20- Pandolfo M. Friedreich Ataxia: the clinical Picture. *J Neurol* 2009; 256: 3: 8.
- 21- Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, Mariotti C, Giunti P. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem* 2013; 126 Suppl 1:103-117.
- 22- Pelosi L, Lamb J, Grevitt M, Mehdian SM, Webb JK, Blumhardt LD. Combined monitoring of motor and somatosensory evoked potentials in orthopaedic spinal surgery. *Clin Neurophysiol* 2002; 113 (7): 1082-1091.
- 23- Santos R, Lefevre S, Sliwa S, Seguin A, Camadro J, Lesuisse E. Friedreich ataxia: molecular mechanisms, redox considerations, and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2010; 13: 651.
- 24- Schulz JB, Boesch S, Brk K, Drr A, Giunti P, Mariotti C, Pousset F, Schls L, Vandan P, Pandolfo M. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 222.
- 25- Shapiro F, Specht L. The diagnosis and orthopaedic treatment of childhood spinal muscular atrophy, peripheral neuropathy, Friederich's ataxia, and arthrogyposis. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75 (11): 1699-1714.
- 26- Tsirikos AI, Smith G. Scoliosis in patients with Friedreich's ataxia. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94 (5): 684-689.
- 27- Watanabe K, Lenke LG, Dabus MD, Watanabe K, Bridwell KH, Stobbs G, Hensley M. Is spine deformity surgery in patients with spastic cerebral palsy truly beneficial?: a patient/ parent evaluation. *Spine* 2009; 34: 2222-2232.
- 28- Wilson-Holden TJ, VanSickle D, Lenke LG. The benefit of neurogenic mixed evoked potentials for intraoperative spinal cord monitoring during correction of severe scoliosis: a case study. *Spine* 2002; 27 (10): E258-E265.

VII. BÖLÜM

SINIFLANDIRILAMAYAN NADİR SENDROMLAR

7.1. Aarskog Sendromu

Fatih DİKİCİ, Kerim SARIYILMAZ, Okan ÖZKUNT

GİRİŞ:

Aarskog-Scott Sendromu (ASS) veya fasyo-dijital-genital displazi genetik olarak heterojen gelişimsel bir hastalık grubudur. Hastalık ilk olarak 1970 yılında Aarskog⁽¹⁾ tarafından, 1971 yılında ise Scott'ın⁽⁷⁾ tanımlamasıyla son şeklini almıştır. Genelde orta hattı ve ürogenital sistemi tutan sendromda hipertelorizm, umbilikal herni, skrotum anomalileri, hypospadias gibi semptomlar görülür. Displazi iskelet sistemini tutarsa vertebralarda ve parmaklarda defektler, ayrıca boy kısalığı görülebilir.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Aarskog sendromunun birçok alt tipi bulunmakla beraber hastalığın X'e bağlı formu FGD1 (faciogenital dysplasia type-1) genindeki mutasyonlar sebebiyledir. Gen Xp11.21'e haritalanmıştır. Sendromun kadınlarda yalnızca minor bulgularla sınırlı kalması X'e bağlı resesif veya semi-dominant bir kalıtımı düşündürür. Diğer bulgularına da cinsiyete bağlı etki gösteren otozomal dominant kalıtımı düşündürmektedir. FGD1 geni küçük GTP bağlayıcı protein yapımını kodlayan guanine nükleotid değişim faktörünün (GEF) yapımında rol alır. GTP bağlayıcı protein kinazı aktive edip sinyal

transduksiyonunu sağlayan Cdc42 proteininin GDP-GTP değişimiyle aktive olmasını sağlar. Çalışmalar FGD1/Cdc42 sinyal yolunun tutulumunda iskelet sistemi hücrelerinin organizasyonunun etkilendiğini ve iskelet formasyonunun ve morfogenezinin bozulduğunu göstermiştir ^(3,6).

KLİNİK:

Aarskog sendromu, ilk olarak 1970’te Aarskog tarafından, çeşitli yapısal anomalilerin eşlik ettiği ailesel bir boy kısalığı sendromu olarak tanımlanmıştır. Bu anomaliler esas olarak yüz, distal ekstremiteler ve eksternal genital sistemi ilgilendirir (fasio- dijito-genital sendrom). Esas özellikleri kısa boy, oküler hipertelorizm, brakidaktili ve erkeklerde atkı skrotumdur. Kadınlar daha çok sendromun yüz ve ellerdeki minör bulgularına sahiptir. Yüzdeki bulgular yuvarlak yüz, alına uzanan saç perçemi (widow’s peak), geniş alın, hipertelorizm, aşağı dönük palpebral fissürler, kısa antevort burun, geniş filtrum ve alt dudak altında oluğu içerir (Şekil-1). Göz ve kulak anomalileri bildirilmiştir. Ekstremitte bulguları kısa ve geniş eller, brakidaktili, hafif deri sindaktilisi, proksimal interfalangeal eklem laksitesiyle beraber distal interfalangeal eklemlerde hareket kısıtlılığı olarak özetlenebilir (Şekil-2). Genital anomaliler karakteristiktir ve atkı skrotum, kriptorşidizm ve inguinal herni olabilir ⁽⁵⁾. Bazı çalışmalar sendromlu hastalarda sınır zeka geriliği



Şekil-1. Aarskog sendromunda fasiyal özelliklerin önden görünümü



Şekil-2. Metakarpofalangeal eklemden laksite artışı

(IQ 70-84 arası) görüldüğünü bildirseler de Logie ve arkadaşları, 21 erkek Aarskog sendromlu çocukta yaptıkları çalışmada zeka düzeylerini normal olarak saptamışlardır (IQ 68-128 arası) (4).

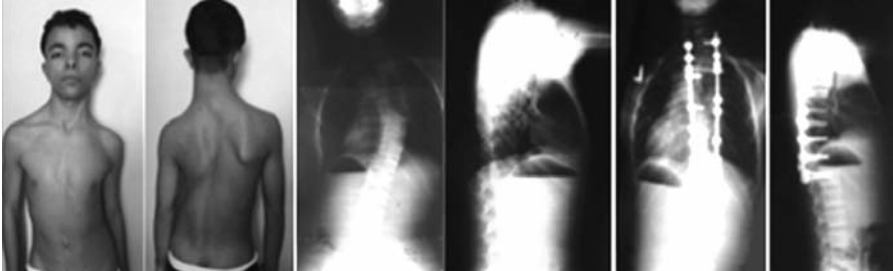
OMURGA TUTULUMU:

ASS'de karakteristik iskelet sistemi malformasyonları görülebilmektedir. Bunlardan başlıcaları orantısız boy kısalığı, geniş, kısa el ve ayaklar, brakidaktili, klinodaktili, hiper mobil parmak eklemleri, düz tabanlık ve pektus ekskavatum sayılabilir (2).

Bu hastaların % 50'ye yakınında spinal anormallikler saptanmaktadır. Spina bifida, servikal vertebralarda füzyonlar, odontoid hipoplazileri ve skolyoz bildirilmiştir.

TEDAVİ VE YAKLAŞIM:

Spinal tutulumun tedavi gerektirip gerektirmediği ve tedavi seçeneği hastadan hastaya göre değişebilmektedir. Literatürde skolyoz deformitesinin doğal seyri hakkında bilgi yoktur bu yüzden bu hastaların yakın takibi gerekmektedir. Yine literatürde cerrahi tedavi edilmiş ASS skolyoz hastası bulunmadığı için, kendi tecrübemize dayanarak, cerrahide tek farklı özelliğin füze vertebralar olması nedeni ile korreksiyonun zor olabileceği yönündedir (Şekil-3).



Şekil-3. 16 yaşında erkek ASS hastası. Hastanın başvuru şikayeti 1 yıldır mevcut olan omuz asimetrisi. Fizik muayenede kısa boy (145 cm), makrosefali, uzun filtrum, okuler hipertelorizm, şal skrotum, brakidaktili, sağ torasik hump mevcut. Preoperatif X ray' de 52°lik sağ torasik eğrilik mevcut. Hastaya posterior enstrumantasyon ve füzyon ameliyatı yapıldı. Postoperatif Cobb açısı 18°.

KAYNAKLAR:

- 1- Aarskog D. A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. *J Pediatr* 1970; 77: 856-861.
- 2- Gorski JL, Estrada L, Hu C, Liu Z. Skeletal-specific expression of Fgd1 during bone formation and skeletal defects in faciogenital dysplasia (FGDY; Aarskog syndrome). *Dev Dyn* 2000; 218: 573-586.
- 3- Lebel RR, May M, Pouls S, Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. Non-syndromic X-linked mental retardation associated with a missense mutation (P312L) in the FGD1 gene. *Clin Genet* 2002; 61: 139-145.
- 4- Logie LJ, Porteous ME. Intelligence and development in Aarskog syndrome. *Arch Dis Child* 1998; 79: 359-360.
- 5- Orrico A, Galli L, Cavaliere ML, Garavelli L, Fryns JP, Crushell E, Rinaldi MM, Medeira A, Sorrentino V. Phenotypic and molecular characterisation of the Aarskog-Scott syndrome: a survey of the clinical variability in light of FGD1 mutation analysis in 46 patients. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 16-23.
- 6- Orrico A, Galli L, Falciani M, Bracci M, Cavaliere ML, Rinaldi MM, Musacchio A, Sorrentino V. A mutation in the pleckstrin homology (PH) domain of the FGD1 gene in an Italian family with faciogenital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome). *FEBS Lett* 2000; 478: 216-220.
- 7- Scott CI. Unusual facies, joint hypermobility, genital anomaly and short stature: a new dysmorphic syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971; 7: 240-246.

7.2. Conradi Hünermann Happle Sendromu (CHONDRODYSPLASIA PUNCTATA 2, X-LINKED DOMINANT; CDPX2; CDPXD)

M. Kürşat BAYRAKTAR, İ. Teoman BENLİ

GİRİŞ:

Conradi- Hünermann- Happle sendromu, heterojen bir displazi grubu olan ve epifiz içerisinde punktata kalsifikasyonla karakterize "kondro displazi punktata"nın en sık görülen alt formudur. Klinik olarak iskelet, cilt ve göz tutulumu ön plandadır ve silik belirtilerden ölümcül forma kadar geniş yelpazede bulgular ile kendini gösterebilir. Canlı doğan olguların % 95'i kadın cinsiyettedir. Omurga tutulumu olan olgularda genellikle cerrahi tedavi gerekir ve komplikasyon oranları yüksektir.

TARİHÇE:

Hastalık, literatürde ilk olarak Dr Conradi (1914) ve Dr Hünermann (1931) tarafından radyografi ile infantil başlangıçlı kondro displazi punktata olarak tanımlanmıştır^(6,15). 1971 yılında Spranger hastalığı, kondrodysplazi

punktatanın daha hafif bir klinik formu olarak tanımlamış⁽²⁵⁾, 1979'da Rudolph Happle tarafından da X'e bağlı dominant geçiş tarif edilmiştir⁽¹⁰⁾. 1999 yılında hastalıktan sorumlu EBP geni tespit edilmiştir^(3,8). 2001 yılında Sheffield bu hastalığın tanımlanmasında en çok emeği geçen Conradi- Hünermann- Happle isimlerinin birlikte verilmesini önermiş ve yaygın kabul görmüştür⁽²²⁾.

EPİDEMİYOLOJİ:

Prevelansı 1:400.000 doğum olarak tahmin edilmektedir. Kesin bir oran belirtilememesinin nedeni hafif seyirli olguların doğumda tanısının konulamamasıdır. Yaşam beklentisi normal pupülasyondan farklı değildir. Fakat ciddi kifoskolyozun eşlik ettiği olgularda kalp ve akciğer fonksiyonlarının daha erken bozulabileceği ve sürvinin etkilenebileceği unutulmamalıdır^(7,14).

GENETİK:

X'e bağlı dominant geçiş gösterir. X kromozomunun kısa kolunda (p), Xp11.22-Xp11.23 bölgesinde yerleşimli Emapomil Bağlayıcı Protein (EMP) geninde mutasyon sonucu 3β -hidroksi steroid $\Delta 8, \Delta 7$ izomeraz (sterol $\Delta 8$ izomeraz) enzim eksikliğine bağlı kolesterol biyosentezinde bozukluk sonucu oluşur. Bu aksama nedeni ile toksik etkili sterol (kolesterol biyosentezinin prekürsörü) birikimi ile klinik tablo ve semptomlar ortaya çıkar^(3,5,7,8,18). Kolesterol mekanizmasındaki bu bozukluğun iskelet displazisi gelişiminde nasıl rol oynadığı halen belirsizliğini korumaktadır. Konuyla ilgili "Hedgehog proteinlerinin" indirekt etkisi araştırılmaktadır^(5,7,27).

X'e bağlı dominant geçiş nedeni ile hastalık çok büyük oranda kızlarda görülür. Hasta Kadınlardan çocuklarına kalıtsal aktarım ihtimali % 50'dir. Hemizigot erkeklerde (tek X kromozomu mutasyon genini taşıyorsa hastalık tümüyle ekprese olur), erken gestasyonel veya doğumda ölüm görülmektedir^(14,22).

Literatürde az sayıda da olsa, canlı doğan erkek hasta bildirilmiştir^(1-2,26). Canlı doğan erkeklerde klinik belirtiler en sık postzigotik (somatik) mosaisizme bağlı görülmektedir. Burada mutasyon embriyonik hayat esnasında kazanılmış, ebeveynlerinden aktarılmamıştır. Bu nedenle bazı

hücreler normal iken bazılarında mutasyon görülür⁽¹⁻²⁾. Ek olarak erkeklerde, nörolojik tutulumla karakterize farklı bir fenotip de bildirilmiştir^(9,21).

Canlı doğan erkeklerde yaşayabilmesinin diğer bir nedeni de XXY kromozomuna sahip olması ve ikinci X kromozomun baskınlığı sonucu hastalık belirtilerinin daha zayıf görülmesi olarak açıklanmıştır⁽²⁶⁾.

Kadın hastalarda klinik olarak çok değişken şiddette semptomların ortaya çıkmasının nedeni, rasgele X kromozomu inaktivasyonudur. İki X kromozomundan bir tanesi aktive olarak gen ekspresyonunda bulunur. Rasgele X kromozomu inaktivasyonu her hücrede bağımsız olarak, blastosit evresinde başlar. Bu rasgele inaktivasyon farklı dokularda farklı şekillerde ortaya çıkabileceğinden dolayı, klinik tablo, çok silik belirtilerden çok şiddetli belirtilere kadar uzanan geniş bir yelpazede dağılım göstermektedir^(5,7,23).

Genetik geçişle ilgili diğer bir durum ise gonadal mosaizmdir. Ebeveynlerinde hastalık hikayesi olmayan birden çok kardeşte hastalık ortaya çıktığında akla gelmelidir. Burada ebeveynlerin bazı germ hücreleri mutasyonu taşıırken diğerleri normaldir (asemptomatik taşıyıcı)⁽⁷⁾.

BULGU VE SEMPTOMLAR:

Aynı ailenin bireyleri arasında dahi bulgular çok değişken olabilir. Hastalık doğumda ciddi komplikasyonlarla ortaya çıkabileceği gibi yetişkin çağa (çocuk yapana) kadar ciddi belirti vermeyen, tanınamayacak kadar hafif bulgularla da seyredebilir. Klasik olarak Conradi Hünermann sendromunda iskelet sistemi, cilt ve göz tutulumu ön plandadır. Mental durum genellikle korunmuştur. Literatürdeki en geniş serilere bakıldığında cilt lezyonları % 95, asimetrik ekstremitte kısalığı % 80 ve katarakt % 60 sıklıkta tespit edilmiştir^(4-5,7,14).

- İskelet Sistemi:

Punktat kalsifikasyonlar temel radyolojik bulgudur. genellikle uzun kemiklerin epifizlerinde yerleşir. Ayrıca skapula, klavikula, sternum, kostalar, spinal kolon, hatta larinks ve trakeanın kıkırdaklarında da

yerleşebilir. Enkondral kemik formasyonu ile yaşamın ilk senesinde punktat kalsifikasyonlar radyolojik olarak kaybolur⁽¹⁴⁾.

İskelette en sık görülen anormallik asimetrik ekstremite kısalığıdır (rizomelik, proksimal). Boy kısalığı da bu hastalarda yaygın görülür. Kısalık sadece uzun kemiklerdeki kısalığa bağlı değildir, beraberinde büyüme geriliği de vardır^(5,7).

Vertebral kolonda skolyoz ve kifoz gibi deformiteler ile konjenital anomaliler (kama vertebra vb gibi) görülebilir. Kifoskolyoz çoğunlukla konjenital veya infant başlangıçlıdır⁽²⁴⁾.

Eklem kontraktürleri özellikle kalça ve elleri tutmaktadır. Ek olarak kalça displazisi, sindaktili/polidaktili, çarpık ayak gibi patolojiler de Conradi-Hünemann -Happle sendromuna eşlik edebilir^(4,14).

- *Fasiyal dismorfizm:*

Tipik yüz şekli; çıkık alın, elmacık kemiklerde düzleşme, burun kemerinin düz ve burun deliklerinin öne ve yukarı dönük olması, seyrek kaş ve kirpikler ve displastik kulaklarla karakterizedir^(4,7).

- *Cilt bulguları:*

Yeni doğan döneminde tipik bulgu konjenital iktioziform (pullanma) eritrodermadır. Eritroderma ciltte yaygın olarak görülürken, iktioziform lezyonlar ve pigmentasyon Blaschko hatları boyunca yayılır. Ciltte kalınlaşma ve kuruluk görülür. Haftalar-aylar içerisinde pullanma kaybolur. Büyüyen çocukta hiperkeratozis saç foliküllerini tutar ve gövdede, ön kol ve el dorsalinde foliküler atrofoderma görülür. Skatrisyel alopezi; kaba, mat ve seyrek saçlar ile birlikte sıkça görülür. Hafif tırnak bulguları (düzleşme, çizgileşme gibi) da saptanabilir^(4,7,14,28).

- *Göz:*

Çoğu hastada (% 67) katarakt erken dönemde tespit edilir. Bilateral veya tek taraflı olabilir. Bunun dışında eşlik edebilecek göz anomalileri; mikroftalmi, mikrokornea, palpebral fissür, nistagmus ve optik atrofidir. Ayrıca sektöriyel katarakt varlığı mozaizmin göstergesi olabilir^(11,13-14).

- Nadir malformasyonlar (hastaların < % 10):

Nadir de olsa hasta serilerinde; işitme kaybı, yarı damak, konjenital kalp hastalıkları, renal malformasyonlar, merkezi sinir sistemi malformasyonları gibi durumların eşlik ettiği rapor edilmiştir⁽⁷⁾.

TANI:

Karakteristik semptomların araştırılması, detaylı aile ve hasta anamnezi ile başlar. Klinik muayenede özellikle kısıklık, cilt bulguları ve görme değerlendirilmelidir. Röntgenogramda noktasal kalsifikasyon görünümü yaşamın ilk yılında tespit edilebilir ve yokluğu hastalığı ekarte ettiremez⁽¹⁴⁾.

Biyokimyasal olarak plazma sterol seviyeleri ve lenfosit kültürlerinden sterol analizi tanıda kullanılabilir. Artmış "8(9) kolestenol" ve "8 dehidrokolesterol" konsantrasyonları Conradi-Hünemann- Happle sendromu için tanı koydurucudur^(5,7,18).

Ayrıca lökositlerden ekstrakte edilmiş DNA'nın moleküler genetik testler ile incelenmesiyle de spesifik gen mutasyonu tespit edilebilir^(5,7,14).

AYIRICI TANI:

Punktat kalsifikasyonlar pek çok metabolik hastalık, iskelet displazileri, kromozom anomalileri ve teratojenik etkileşimden sonra tespit edilebilir^(7,14).

Conradi- Hünemann- Happle sendromu tanısından şüphelenildiğinde; kısıklık, punktata kalsifikasyonlar, cilt ve göz bulguları olan kondro displazi punktata grubunun diğer alt tipleri de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. X'e bağlı resesif form (brakitelefalanjik tip, CDPX1), Xp22 bölgesinde yerleşimli Aril Sülfataz E (ARSE) geninde mutasyon sonucu sülfataz enzim eksikliğine bağlıdır. Rizomelik form ise Otozomal Resesif (OR) geçişlidir. Protein peroxin 7 enzimini kodlayan PEX7 geninde mutasyon sonucu oluşur. Otozomal Dominant (OD) geçişli tibial-metakarpar ve humero-metakarpar tipleri kısıklık ile karakterizedir ve tam olarak etkilenen gen bilinmemektedir. Conradi Hünemann Happle sendromu

X'e bağılı dominant geçişlidir (CDPX2) ve kızlarda görülür. Kolesterol biyosentezi ile ilişkili Emopamil Bağlayıcı Protein (EMP) geninde mutasyona bağılı oluşur^(5,7,14).

Fetal warfarin embriyopatisi ve Vitamin K yetmezliği, maternal Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE) rizomelik kısıklık ile birlikte CDPX1'i taklit eder⁽⁷⁾.

Ayrırcı tanıda akla gelmesi gereken ve Conradi-Hünermann-Happle sendromu ile karışabilecek bir diğere durum CHILD sendromudur (konjenital hemidisplazi, iktiyozis, ekstremite defekti). Bu sendrom da X'e bağılı aktarılır ve erkeklerde ölümcül seyredebilir⁽¹²⁾.

Punktat kalsifikasyonların görülebileceği diğere durumlar ise; Zellweger sendromu, Smith-Lemi-Optiz sendromu, trizomi 12 ve 18, fetal alkol ve fenitoin sendromu, intrauterin Citomegalovirus ve rubella infeksiyonudur^(7,14).

TEDAVİ:

Tedavi semptomatiktir ve hastaya göre planlanmalıdır. Bacak uzunluk eşitsizliği, polidaktili veya sindaktili, kifoskolyoz gibi ortopedik cerrahi gerektirebilecek durumlar takip edilmelidir. Katarakt ekstraksiyonu ve görmenin düzeltilmesi de önemli bir cerrahi endikasyonudur. Dermatolojik olarak cilt lezyonlarına destek tedavisi ve güneşten korunma önerilmektedir⁽¹⁴⁾.

OMURGA TUTULUMU:

Conradi-Hünermann-Happle sendromunda spinal deformiteler büyük önem taşır ve tedavinin büyük kısmında bu noktaya odaklanılması gerekir. Spinal sorunların başında kifoskolyoz gelmekle birlikte spinal stenoz ve atlanto aksiyel instabilite olguları nadir de olsa bildirilmiştir. Erken başlangıçlı skolyoz genellikle hızlı progresyon gösterir. Ayrıca yüksek postoperatif komplikasyon oranları da dikkat çekmektedir^(14,24).

Spinal problemlerin çoğu kolesterol mekanizmasında bozulma ve buna bağılı olarak embriyonik sinyal iletim proteinlerinin (Hedgehog proteinleri) fonksiyonunda bozulma sonucu gelişir⁽¹⁸⁾. Bu proteinler, ekstremitelemlerin

doğru yerleşimi, kıkırdak oluşumu, enkontral büyüme ve notokord etrafına primordial vertebral kıkırdağı oluşturmak için hücre göçü gibi temel olayları düzenlemektedir. Bu bilgilere rağmen Conradi- Hünemann-Happle sendromunda spinal deformitelerin ortaya çıkışı ve progresyonu halen belirsizliğini korumaktadır⁽²⁰⁾.

- Atlanto aksiyel instabilite:

Nadir görülmekle birlikte ilerleyici servikal myelopatiye neden olabilir. Hiperrefleksi, klonus, pozitif Babinski bulgusu ve spastisite gibi üst motor nöron bulguları eşlik edebilir. Başvuru nedeni çocukluk çağında genellikle erken yorulmadır. Lateral fleksiyon ekstansiyon grafipleri ile tanı konulabilir. Atlantodens intervali 8 mm'den büyükse veya nörolojik defisit varsa C1-C2 artrodezi endikasyonu vardır. Translasyon 5-8 mm arasında ise dinamik MR görüntülenme yapılmalı ve spinal kord basısı saptanırsa ya da spinal kord boşluğunun 14 mm ve altında olduğu saptanırsa ise artrodez yapılmalıdır⁽²⁴⁾.

- Spinal Stenosis:

Conradi Hünemann Happle sendromunda değişik seviyelerde spinal stenoz olguları bildirilmiştir. Başlangıç tedavisi konservatiftir. Progresif nörolojik semptomların varlığında cerrahi tedavi endikedir^(14,24).

- Kifoskolyoz:

Conradi- Hünemann- Happle sendromunda kifoskolyoz insidansı ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın diğer semptomlarında olduğu gibi spinal deformiteler de, kardiyak ve pulmoner yetmezliğe neden olacak kadar belirgin kifoskolyozdan hiçbir tedavi gerektirmeyen küçük eğriliklere kadar geniş yelpazede ortaya çıkabilir^(14,19).

Mason ve arkadaşları üç tip spinal deformite tespit etmiştir; servikal displazi, yavaş ilerleyen skolyoz (displastik olmayan tip) ve hızlı ilerleyen (displastik tip) skolyoz⁽²⁰⁾. Bu üç farklı görülme şekli ile spesifik genetik neden arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir⁽¹⁹⁾.

Minimal kifoz ve hafif vertebral cisim anomalilerinin görüldüğü yavaş ilerleyen tip, posterior füzyona iyi cevap vermektedir. Displastik tipte ise özellikle ileri derecede vertebra deformiteleri ve ciddi skolyoz progresyonu görülmüştür^(19-20,24). Hangi eğriliğin ne kadar ilerleyebileceğini önceden tahmin etmek zor olsa da, ilk 2 sene içerisinde ilerlemiş eğriliklerin daha sonra da hızla ilerleyebileceği düşünülebilir⁽¹⁶⁾.

Conradi- Hünemann Haple sendromunun omurga tutulumunda olguların çoğunda displazik vertebra oluşumu bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Displastik zeminde eğriliğin hızla ilerlediği ve cerrahi müdahalenin kaçınılmaz olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastaların çoğunda displazik vertebral değişiklikler yeni doğan döneminde minimal düzeydeyken, zaman içerisinde hızla ilerleyerek ciddi displazik hale dönüştüğü gözlenmiştir^(14,20,24).

Cerrahi tedavinin amacı eğriliğin ilerlemesini durdurmak, sagittal ve koronal deformiteyi düzeltmek, toraks kavitesinin ve akciğerlerin gelişimine izin vererek pulmoner problemlerin oluşumunu engellemektir^(16,20,24).

Displastik vertebra cisimleri, görüntü olarak konjenital hemivertebraya çok benzese de, daha agresif bir davranış gösterir. Cerrahi sonuçları da, tüm vertebra cisimleri potansiyel olarak displastik olduğundan dolayı konjenital kifoskolyoza benzemez. İzole posterior spinal füzyon ve komşu vertebraların büyümesine dayanan prosedürler (hemiepifizyodez, kısa segment füzyon) eğrilik progresyonunu kontrol etmekte yetersiz kalır. Cerrahi vertebral füzyon sonrasında bile spinal deformitenin progresyonu sık görülebilmektedir^(16,19-20,24). Kifotik komponentin tamamı füzyona dahil edilmelidir. Aksi halde füze edilmemiş vertebralara doğru progresyon görülecektir^(20,24).

Displastik eğriliklerde en başarılı tedavi anterior ve posterior spinal füzyon, anteriordan strut greftleme ve postoperatif alçı veya breys ile immobilizasyondur. Ancak, eğriliğin progresyonunu ve Krankşaft fenomenini en aza indiren bu yöntem, göğüs kafesinin gelişmesini engelleyebilir^(14,16,19,24).

Mason ve arkadaşları⁽²⁰⁾, kondro displazi punktata tanılı 20 hastanın 15'inde (% 75) Conradi-Hünermann- Happle sendromu tespit etmiş, bunların 2'sini yavaş ilerleyen tip, 13'ünü de hızlı ilerleyen displastik tip skolyoz olarak bildirmiştir. Displastik zeminde ortalama 2.5 kez ilave cerrahi gereksinimi saptanmıştır. Tekrarlayan cerrahi nedenleri; pseudoartroz tamiri, füzyonun uzatılması ve progresyona bağlı füzyon seviyesinden osteotomi olarak bildirilmiştir.

Lykissas ve arkadaşları⁽¹⁹⁾, Conradi-Hünermann- Happle sendromlu olgularda ilk cerrahi sonrası ilave cerrahi gereksiniminin diğer tiplerden daha fazla olduğunu bildirmiştir.

Kabirian ve arkadaşları⁽¹⁶⁾, 2.5 yaşında opere edilmiş bir olgunun 34 yıllık takibini yayınlamıştır. İki aşamalı olarak anteriordan kosta grefti ile füzyon ve posteriordan enstrümantasyonsuz füzyon yapılan bu vakada 18. ayda anterior ve posteriordan füzyon saptanmış, son takibinde torakal eğrilik 35° ve torakolomber eğrilik 53° ölçülürken kifoz açısı 40° ölçülmüştür. SRS-22 skoru 3,68 olarak bildirilen hastanın dengeli bir omurgaya sahip olduğu ve günlük aktivitelerini minimal yakınma ile yapabildiği kaydedilmiştir. Bu vakada erken torasik füzyon torasik büyümeyi bir miktar kısıtlayabilir da pulmoner fonksiyon testinde çok hafif restriktif kısıtlılık tespit edilmiştir.

Tedavinin güçlüğü displastik ve zayıf kemik kalitesindeki vertabların cerrahi tedavisinde yüksek komplikasyon riskidir. Aileler ilave cerrahi prosedürler gerekebileceği konusunda uyarılmalı ve tüm hastalar progresif kifoskolyoz ve yeni vertebral displaziler için uzun dönem takip edilmelidir^(16,20).

KAYNAKLAR:

- 1- Arnold AW, Bruckner-Tuderman L, Has C, Happle R. Conradi-Hünemann-Happle syndrome in males vs. MEND syndrome (male EBP disorder with neurological defects). *Br J Dermatol* 2012; 166(6): 1309-1313.
- 2- Aughton DJ, Kelley RI, Metzenberg A, Pureza V, Pauli RM. Xlinked dominant chondrodysplasia punctata (CDPX2) caused by single gene mosaicism in a male. *Am J Med Genet* 2003; 116-A: 255-260.
- 3- Braverman N, Lin P, Moebius FF, Obie C, Moser A, Glossmann H, Wilcox WR, Rimoin DL, Smith M, Kratz L, Kelley RI, Valle D. Mutations in the gene encoding 3 betahydroxysteroid delta 8, delta 7 isomerase cause Xlinked dominant ConradiHünemann syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 291-294.
- 4- Cañueto J, Girós M, Ciria S, Pi-Castán G, Artigas M, García-Dorado J, Hernández-Martín Á. Clinical, molecular and biochemical characterization of nine Spanish families with Conradi-Hünemann-Happle syndrome: new insights into X-linked dominant chondrodysplasia punctata with a comprehensive review of the literature. *Br J Dermatol* 2012, 166(4), 830-838.
- 5- Cañueto J, Girós M, González-Sarmiento R. The role of the abnormalities in the distal pathway of cholesterol biosynthesis in the Conradi-Hünemann-Happle syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 2014; 1841(3): 336-344.
- 6- Conradi E. Vorzeitiges Auftreten von Knochen-und eigenartigen Verkalkungskernen bei Chondrodystrophia foetalis hypoplastica. Histologische und Röntgen-untersuchungen. *J Kinderkrankheiten* 1914; 80: 86-97.
- 7- Dempsey MA, Tan C, Herman GE. Chondrodysplasia Punctata 2, X-Linked. 2011 May 31. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- 8- Derry JM, Gormally E, Means GD, Zhao W, Meindl A, Kelley RI, Boyd Y, Herman GE. Mutations in a delta 8 delta 7 sterol isomerase in the tattered mouse and Xlinked dominant chondrodysplasia punctata. *Nat Genet* 1999; 22: 286-290.
- 9- Furtado LV, BayrakToydemir P, Hulinsky B, Damjanovich K, Carey JC, Rope AF. A novel Xlinked multiple congenital anomaly syndrome associated with an EBP mutation. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 2838-44.
- 10- Happle R. X-linked dominant chondrodysplasia punctata: review of literature and report of a case. *Hum Genet* 1979; 53: 65-73.
- 11- Happle R. Cataracts as a marker of genetic heterogeneity in chondrodysplasia punctata. *Clin Genet* 1981; 19: 64-66.
- 12- Happle R, König A, Grzeschik KH. Behold the CHILD, it's only one: CHILD syndrome is not caused by deficiency of 3 betahydroxysteroid Delta 8, Delta 7 isomerase. *Am J Med Genet* 2000; 94: 341-343.

- 13- Herman GE, Kelley RI, Pureza V, Smith D, Kopacz K, Pitt J, Sutphen R, Sheffield LJ, Metzenberg AB. Characterization of mutations in 22 females with X-linked dominant chondrodysplasia punctata (Happle syndrome). *Genet Med* 2002; 4: 434-438.
- 14- Herring JA. Skeletal Dysplasias. Chapter 40. In: Herring JA (Ed.), *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*, Fifth Edition. Elsevier, Philadelphia 2014; pp: e367-e472.
- 15- Hunermann C. Chondrodystrophia calcificans congenita als abortive form der chondrodystrophie. *Z Kinderheilk* 1931; 51: 1.
- 16- Kabirian N, Hunt LA, Ganjavian MS, Akbarnia BA. Progressive Early-onset Scoliosis in Conradi Disease: A 34-Year Follow-up of Surgical Management. *J Pediatr Orthop* 2013; 33(2): e4-e9.
- 17- Kelley RI, Wilcox WG, Smith M, Kratz LE, Moser A, Rimoin DS. Abnormal sterol metabolism in patients with Conradi-Hunermann-Happle syndrome and sporadic lethal chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet* 1999; 83: 213-219.
- 18- Kelley RI. Inborn errors of cholesterol biosynthesis. *Adv Pediatr* 2000; 47: 1-53.
- 19- Lykissas MG, Sturm PF, McClung A, Sucato DJ, Riordan M, Hammerberg KW. Challenges of spine surgery in patients with chondrodysplasia punctata. *J Pediatr Orthop* 2013; 33(7): 685-693.
- 20- Mason DE, Sanders JO, MacKenzie WG, Nakata Y, Winter R. Spinal deformity in chondrodysplasia punctata. *Spine* 2002; 27(18): 1995-2002.
- 21- Milunsky JM, Maher TA, Metzenberg AB. Molecular, biochemical, and phenotypic analysis of a hemizygous male with a severe atypical phenotype for Xlinked Dominant Conradi Hunermann Happle syndrome and a mutation in EBP. *Am J Med Genet* 2003; 116-A: 249-254.
- 22- Sheffield LJ. Comment on Traupe's tribute to Rudolf Happle. *Am J Med Genet* 2001; 101: 283.
- 23- Shirahama S, Miyahara A, Kitoh H, Honda A, Kawase A, Yamada K, Mabuchi A, Kura H, Yokoyama Y, Tsutsumi M, Ikeda T, Tanaka N, Nishimura G, Ohashi H, Ikegawa S. Skewed X-chromosome inactivation causes intrafamilial phenotypic variation of an EBP mutation in a family with Xlinked dominant chondrodysplasia punctata. *Hum Genet* 2003; 112: 78-83.
- 24- Sponseller PD, Yang J. Syndromic Spinal Deformities in the Growing Child. Section II-16. In: Akbarnia BA, Yazici M, Thompson CH (Eds.). *The Growing Spine: Management of Spinal Disorders in Young Children*. Springer, Heidelberg 2011; pp: 187-196.
- 25- Spranger JW, Opitz JM, Bidder U. Heterogeneity of chondrodysplasia punctata. *Human Genet* 1971; 11: 190-212.

- 26- Sutphen R, Amar MJ, Kousseff BG, Toomey KE. XXY male with Xlinked dominant chondrodysplasia punctata (Happle syndrome). *Am J Med Genet* 1995; 57: 489-492.
- 27- Whittock NV, Izatt L, Simpson-Dent S L, Becker K, Wakelin SH. Molecular prenatal diagnosis in a case of an X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Prenatal Diag* 2003; 23(9): 701-704.
- 28- Yajima M, Muroga E, Nomura T, Arakawa A, Takahashi K, Matsubara K, Miyachi Y. Case of Conradi-Hünemann-Happle syndrome with alopecia: Histological examination of affected follicles. *J Dermatol* 2012; 39(12): 1059-1060.

7.3. Crisponi Sendromu

Mehmet Nuri ERDEM, Mehmet AYDOĞAN

GİRİŞ:

Crisponi sendromu ilk kez 1996 yılında Giangiorgio Crisponi (Crisponi, 1996) tarafından tanımlanan, nadir görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır⁽²⁾. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Çoğu hasta doğumdan sonraki ilk birkaç ayda hipertermik nöbetler nedeniyle kaybedilir. Yaşayan hastalarda ilk dekatın sonlarına doğru ciddi ilerleyici kifoskolyoz gelişir^(3,5,7).

GENETİK VE PATOGENEZ:

Beyin omurilik sıvısındaki düşük GABA (gamma amino bütirik asit) oranı etyolojide suçlanmaktadır. Moleküler çalışmalarda Cytokine Receptor-Like Factor-1 (CRLF1) geninde homozigot mutasyon bulunmuştur^(3,5,9). "Cold Induced Sweating Sendromu" (CISS) ile benzer bazı klinik bulgular göstermesi ve CISS'da da CRLF1 geninde mutasyon saptanması, iki hastalığın aynı antitelerin farklı klinik tezahürleri olduğu yönünde görüşlere neden olmuştur.

KLİNİK:

Crisponi sendromunun başlıca bulguları, dismorfik yüz bulguları, minimal uyananlarla özellikle yüzde olmak üzere yaygın kas kasılmaları, hipertoni, beslenme-yutma güçlüğü, kamptodaktili ve hipertermi ataklarıdır^(1-2,5,8). Bu hastaların tipik fizik özellikleri yuvarlak yüz, belirgin yanak kemikleri ile beraber kaba burun yapısı, öne dönük burun delikleri, uzun filtrum, düşük yerleşimli kulaklar, küçük ağız, mikrognati, kısa boyun, düşük ön ve arka saç çizgisidir. Ellerde iki taraflı kamptodaktili, parmaklarda ulnar deviasyon ve gövdeye doğru adduksiyon pozisyonu mevcuttur^(1,10).

Doğum boy, kilo, kafa çevresi persantilleri normal sınırlardadır.

Küçük uyananlarla (banyo, bez değiştirme, beslenme) masif kas kontraksiyonları olur. Göz ve dudak çevresindeki kaslarla kasılmalar belirgindir. Bu nedenle neonatal tetanoz ile karışabilir⁽⁶⁾. Orofaringeal kas kasılmaları nedeniyle yutma ve respiratuvar problemleri oluşur. Emme güçlüğüne bağlı olarak hastalar nazogastrik sonda ile beslenmek zorunda kalabilirler. Kranyal USG, BT, MR normaldir. Hastaların doğumdan sonraki birkaç haftadan itibaren beslenme güçlükleri, 38 derece üzerinde (42 derecenin üstüne çıkabilen) kasılma nöbetlerinin de eşlik edebileceği ateşleri olur. Kasılmalar sırasında yoğun tükürük salgısı gerçekleşir. Hastalarda yapılan kas biyopsi çalışmaları, EMG çalışmaları doğaldır. Ateş ile ilgili yapılan çalışmalarda herhangi bir patojen (bakteri, virüs, mantar) saptanmamıştır.

Eksternal uyarı sonrası bebek ağlamaya ve kasılmaya başlar, kasılmalar nedeniyle bebekte dispne gelişebilir, ağlama geçtikten sonra kasılmalar dakikalar içinde azalır. Uyarı olmadığında yada bebek uyuduğunda kasılmalar yoktur. Nöbetlerin sıklığı haftalar ve aylar içinde azalır fakat beslenme problemleri artarak devam eder. Ateş sıklıkla doğumdan birkaç gün yada hafta sonra başlar. Düşmeyen ateş, devamlı ağlama, yüz kaslarında spazm ile kendini gösterir. Nöbet devam ettiği taktirde taşikardi, siyanoz ve takipne ortaya çıkar, bebek şoka girebilir, kas hipotonusu gelişebilir, ardından bradipne ve apneye girebilir. Ölüm genellikle bu aşamada olur. Nöbetler farmakolojik ajanlarla kontrol altına alınamaz. Hasta yaşamına devam ettiği taktirde ateş ve kasılma nöbetlerinin sıklığı azalır ve ilerleyen yıllarda kaybolur. Hastalar sıklıkla minimal bir psikomotor beceri kaybı ile yaşamlarını sürdürürler.

AYIRICI TANI:

Ayırıcı tanıda neonatal tetanoz dışından düşünülmesi gereken başka bir hastalık da, kontraktürler, uzun kemiklerde eğrilik, kifoskolyoz, kamptodaktili, hipertermi atakları, beslenme güçlüğü ve ağız çevresinde aralıklı siyanotik speller ile yenidoğan döneminde bulgu veren Stuve-Wiedemann sendromudur⁽⁴⁾. Klinik prognoz kalıtsal hiperekpleksia, Isaacs Mertens sendromu, Freeman- Sheldon sendromu ve katı-bebek sendromuna benzerlik göstermektedir⁽¹⁻²⁾.

Bazı klinik ve laboratuvar farklılıklar ile bu hastalıklardan ayırt edilebilir. Soğuşun uyardığı "Sweating Sendromu" Tip-1 (CISS1)'de, pek çok klinik özelliği ile (infantil dönemde başlayan beslenme ve solunum güçlüğü, dismorfik bulgular, kamptodaktili, nazal ses, aşırı terleme, dirsek kontraktürü, ilerleyen yaşlarda kifoskolyoz) Crisponi sendromuna benzerlik gösterir^(1,3). Ancak CISS1'de, yüz kaslarındaki kasılmalar ve hipertermi atakları yenidoğan döneminde görülmez ve yaşam beklentisi Crisponi sendromuna göre daha yüksektir.

OMURGA TUTULUMU VE TEDAVİ:

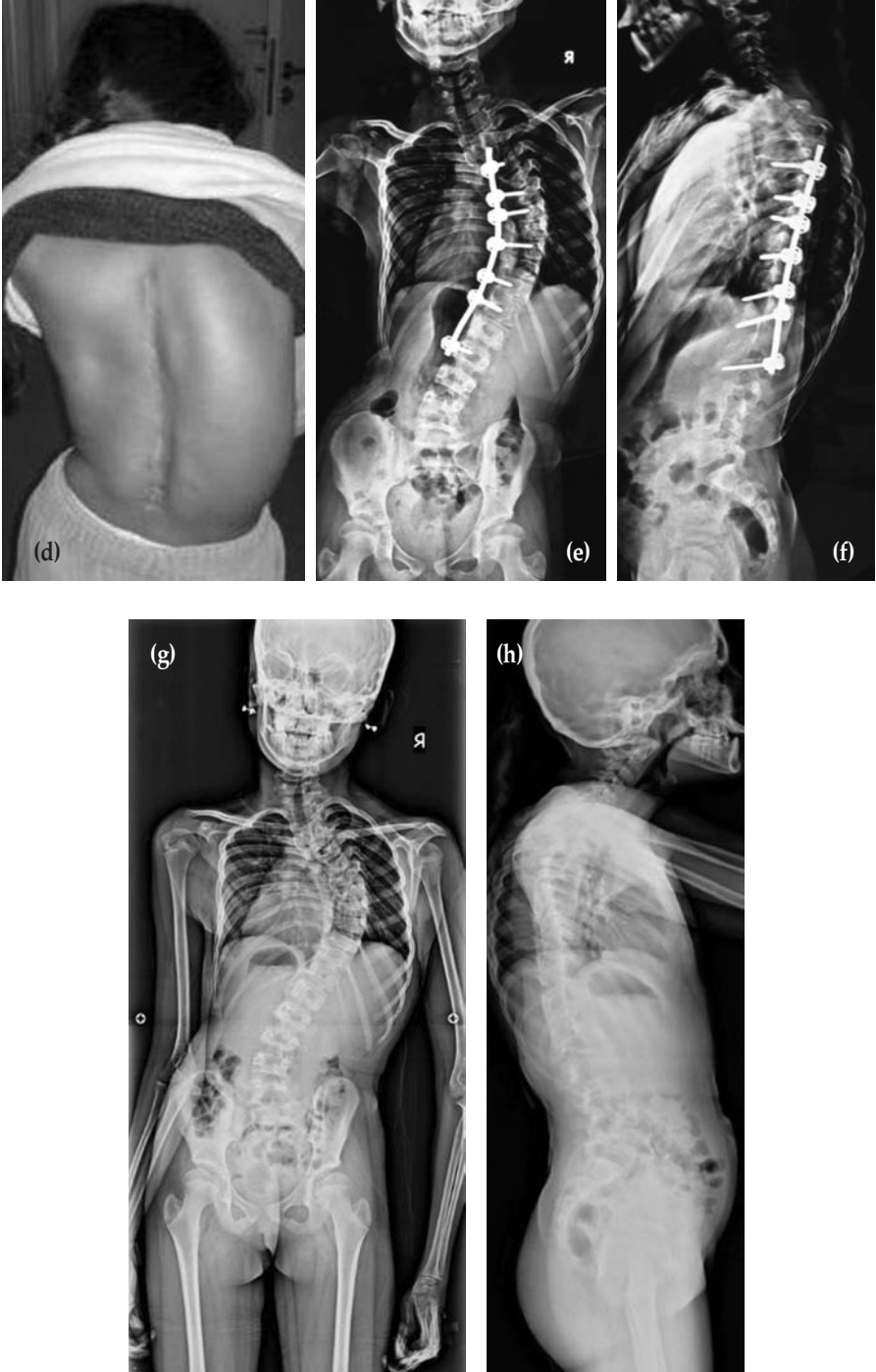
Skolyozları ilımlıdır, yaşamlarını devam ettirdikleri taktirde korse tedavisi veya cerrahi girişim ile tedavi edilirler. Uzun takipli bazı çalışmalarda ise skolyozun ilerleme gösterdiği belirtilmektedir. Bazı yayınlardaysa ağır kifoskolyoz geliştiği belirtilmektedir. Bugüne kadar literatürde 40 hastadan az hasta sayısı rapor edilmiştir. Bu sendromun ileriki yaşlardaki komponenti olan kifoskolyozun cerrahi tedavisi ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Cerrahi tedavisi yapılan bir hastanın klinik ve radyolojik bulguları burada sunulmuştur, bu hasta Crisponi Sendromu olup ilk enstrümante edilen hastadır. Skolyoz şikayeti ile başvuran ve daha önce genetik tanı almamış 10 yaşında kız hastanın mevcut tipik fizik bulguları ve kamptodaktili nedeni ile ameliyat öncesi genetik analiz yapıldı. CRLF-1 gen mutasyonu tespit edildi ve Crisponi Sendromu tanısı konuldu. İntraspinal anomali veya spinal stenoz saptanmadı. Hasta, Crisponi sendromundaki tipik yüz görünümüne ve Kamptodaktiliye sahipti. Hasta daha önce başka bir merkezde 4 kez büyüyen rod tekniği ile opere edilmişti. İlk seansta mevcut enstrümantasyonun çıkartıldı. Crisponi sendromunun bir

komponenti olan soğuga bağlı noradrenalin salgılanmasını engellemek için ameliyat boyunca hastanın vücut sıcaklığı devamlı olarak takip edildi ve hipotermi engellendi. İkinci seansta intermediate apex ve alt intermediate bölgelere Smith Peterson osteotomisi ile korreksiyon ve T1-L4 arası her seviyeye bilateral pedikül vidası ve rod ile posterior enstrümantasyon yapıldı (Şekil-1).



Şekil-1. Skolyoz şikayeti ile başvuran ve daha önce genetik tanı almamış 10 yaşında kız hastaya Crisponi Sendromu tanısı konuldu. (a) Crisponi sendromundaki tipik yüz görünümü. (b,c) Kamptodaktili (devam).



Şekil-1. (devam) (d) Hastanın ameliyat öncesi klinik görüntüsü. (e.f) Ameliyat öncesi ayakta skolyoz AP ve lateral grafileri. (g,h) Mevcut implantların çıkartılmasını takiben çekilen ayakta skolyoz grafileri (devam).



Şekil-1. (devam) (j,k) Postoperatif ayakta skolyoz AP ve lateral grafileri. (l,m) Hastanın ameliyat sonrası klinik görüntüleri.

KAYNAKLAR:

- 1- Accorsi P, Giordano L, Faravelli F. Crisponi syndrome: report of a further patient. *Am J Med Genet A* 2003; 123A(2): 183-185.
- 2- Crisponi, Giangiorgio. Autosomal Recessive Disorder With Muscle Contractions Resembling Neonatal Tetanus, Characteristic Face, Camptodactyly, Hyperthermia, and Sudden Death: A New Syndrome? *Am J Med Gen* 1996; 62: 365-371.
- 3- Crisponi L, Crisponi G, Meloni A, Toliat MR, Nurnberg G, Usala G, Masala M, Hohne W, Becker C, Marongiu M, Chiappe F, Kleta R, Rauch A, Wollnik B, Strasser F, Reese T, Jakobs C, Kurlemann G, Cao A, Nurnberg P, Rutsch F. Crisponi syndrome is caused by mutations in the CRLF1 gene and is allelic to cold-induced sweating syndrome type 1. *Am J Hum Genet* 2007; 80 (5): 971-981.
- 4- Dagoneau N, Bellais S, Blanchet P, Sarda P, Al-Gazali LI, Di Rocco M, Al-Gazali IL, Di Rocco M, Huber C, Djouadi F, Le Goff C, Munnich A, Cormier-Daire V. Mutations in cytokine receptor-like factor 1 (CRLF1) account for both Crisponi and cold-induced sweating syndromes. *Am J Hum Genet* 2007; 80(5): 966-970.
- 5- Dagoneau N, Scheffer D, Huber C, Al-Gazali LI, Di Rocco M, Godard A, Martinovic J, Raas-Rothschild A, Sigaudy S, Unger S, Nicole S, Fontaine B, Taupin JL, Moreau JF, Superti-Furga A, Le Merrer M, Bonaventure J, Munnich A, Legeai-Mallet L, Cormier-Daire V. Null leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) mutations in Stuve-Wiedemann/Schwartz-Jampel type 2 syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 74(2): 298-305.
- 6- Hakan N, Aydın M, Zenciroğlu A, Okumuş N, İpek MŞ, Demirel N, Karadağ NN. Neonatal Tetanoz ile Karışabilen Nadir Bir Klinik Durum: Crisponi Sendromu. *Turk Klin J Pediatr* 2012; 21(1): 31-33.
- 7- Herholz J, Crisponi L, Mallick BN, Rutsch F. Successful treatment of cold-induced sweating in Crisponi syndrome and its possible mechanism of action. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52(5):494-497.
- 8- Nannenber EA, Bijlmer R, Van Geel BM, Hennekam RC. Neonatal paroxysmal trismus and camptodactyly: the Crisponi syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 133A(1): 90-92.
- 9- Okur I, Tumer L, Crisponi L, Eminoglu FT, Chiappe F, Cinaz P, Yenicesu I, Hasanoglu A. Crisponi syndrome: a new case with additional features and new mutation in CRLF1. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(24): 3237-3239.
- 10- Thomas N, Danda S, Kumar M, Jana AK, Crisponi G, Meloni A, Crisponi L. Crisponi syndrome in an Indian patient: a rare differential diagnosis for neonatal tetanus. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(21): 2831-2834.

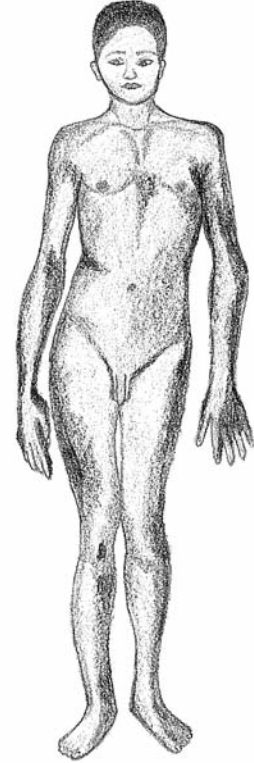
7.4. Currarino Sendromu

Tuluhan Yunus EMRE, Seçkin SARI

GİRİŞ:

İlk kez 1981 yılında ayrı bir konjenital klinik antite olarak tanımlanan Currarino sendromu (OMIM 176450), Currarino triadı ve ASP (anal atrezi, sakral anomali, presakral kitle) triadı adlarıyla da anılmaktadır ^(1,7,11). Sendromun komplet formunun üç bileşeni anorektal malformasyon, sakral defekt ve presakral kitle olmasına karşın eşlik eden renal (% 35) ve jinekolojik (% 19) malformasyonlar da nadir değildir ⁽⁷⁾ (Şekil-1).

Vakaların yakın akrabaları ya da sporadik vakalarda sendromun inkomplet formları da görülebilmektedir ⁽³⁾. Currarino sendromunun kromozom 7q36.3 ile ilişkili olduğu 1995 yılında saptanmış, klinik tablonun kaudal notokorddaki gelişim bozukluğuna bağlı olarak endodermal ve ektodermal tabakaların tam olarak ayrışmaması sonucu geliştiği öne



Şekil-1. Marfonoid görünüm

sürülmüştür^(3,7,9). Currarino sendromu genellikle yenidoğan ya da pediatrik dönemde saptanmaktadır ancak 22. gestasyonel haftadan 64 yaşına dek tanı konan vakalar bildirilmiştir^(1,10,15).

Klinikte karşılaşılan farklı fenotipler ve ileri yaşta saptanan vakalar insidans ve prevalans tahminlerini güçleştirmektedir⁽¹⁶⁾. Orphanet'te CS prevalansı 1-9 : 100 000 olarak bildirilmektedir⁽¹²⁾. Ailesel vakalarda dengeli bir cinsiyet dağılımı izlenirken sporadik vakalar, büyük olasılıkla ilişkili genitoüriner sorunlara bağlı olarak, kadınlarda altı kat daha sık görülmektedir^(10,13,17). Tanı konmayan vakalarda menenjit, nörolojik hasar ve malign dejenerasyon gibi komplikasyonların gelişme ihtimali, Currarino sendromunun önemini arttırmaktadır⁽¹⁶⁾.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Currarino sendromu, kromozom 7q36.3 pozisyonunda yer alan motor nöron ve pankreas homeobox 1 (*MNX1*, eski adıyla *HLXB9*) geninin mutasyon ya da distal delesyonuyla ilişkili haplo-yetersizliğine bağlı olarak gelişen, vakaların büyük bölümünde otozomal dominant geçiş göstermesine karşın yaklaşık % 15 vakada denovo mutasyonla ortaya çıkan bir klinik tablodur^(3,8). Belirtilen lokasyonda kodlanan *MNX1*, gerek gelişmekte olan, gerek erişkin dokularda gen ekspresyonunun kontrolünden sorumlu homeobox adı verilen genlerdendir. İnsan embryoları üzerinde yapılan çalışmalarda omuriliğin özellikle anterior boynuz bölgelerinde *MNX1* ekspresyonu saptanmıştır. Erişkinde daha çok pankreaste eksprese edilir⁽¹⁰⁾. Homeobox genlerin aktivasyon zaman ve lokalizasyonlarının, embryonik gelişimde normal morfogenez açısından büyük önem taşıdığı bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Currarino sendromu, endoderm ve ektoderm arasındaki aberan adhezyonların gelişmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır^(2,14). Embrogenezin erken döneminde somitler, anterior ve medial uzanımlarla notokordu çevreleyerek vertebral korpusları oluştururken nöral tüp ile sindirim kanalının birbirinden tamamen ayrışmasını sağlar. Bu aşamada notokordda meydana gelen ayrışma veya lateralizasyon sonucunda vertebralarda anterior füzyonun gerçekleşemediği ve omurilik ile bağırsak sistemi arasında fistüllerin oluştuğu düşünülmektedir^(4,7). Hastalığın fenotipinde

karşılaşılan farklı tabloların, genin değişik bölgelerini etkileyen mutasyonlar yanında embriyonal gelişim döneminde *MNX1* gen aktivasyon zaman ve bölgesindeki farklılıklar ve *MNX1* (HB9) proteininin hücre çekirdeğindeki miktarıyla da ilişkili olduğu düşünülmektedir⁽⁷⁾.

Currarino sendromunda fenotipik özellikler çok geniş bir yelpazede izlenmektedir. Detaylı genetik araştırmalar, Currarino sendromunda genotip ile fenotip arasında net bir ilişki ortaya koyamamıştır⁽⁷⁾. Aile serileri içinde bile aynı *MNX1* mutasyonunun farklı tablolara yol açtığı, hatta mutasyonu taşıyan bazı aile bireylerinde bulgu vermediği saptanmıştır⁽⁵⁾. Fenotipik farklılıkların değişken ifade (variable expressivity), düşük penetrans, çevresel faktörler, genetik heterojenlik, somatik mosaisizm, tanımlanmamış modifiye edici genler ve epigenetik faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir^(5,7,14).

KLİNİK:

Dominant geçişli diğer hastalıklarda olduğu gibi fenotipik özellikler oldukça geniş bir yelpazede izlenmektedir. Hastalıklı geni taşıyan bireylerin % 50'sinde cerrahi gerektiren ciddi malformasyonların, % 25'inde daha hafif malformasyonların görüldüğü, % 25'inin ise asemptomatik olduğu tahmin edilmektedir⁽⁸⁾.

Hastalık genellikle pediatrik dönemde kendini gösterse de ileri yaşlarda kliniğe başvuran Currarino sendromu olgularıyla da karşılaşılabilmektedir. En sık başvuru nedenleri arasında karında şişkinlik, bağırsak obstrüksiyonu, bel ağrısı, lomber bölgede kitle, baş ağrısı, idrar yolu infeksiyonu ya da perianal sepsise bağlı şikayetler yer almaktadır^(4,15). Ancak hastalığın en sık karşılaşılan ve kardinal belirti olarak bildirilen özelliği kronik konstipasyondur⁽⁴⁾.

Erişkinlerde çocuklara göre daha az sıklıkta rastlanan konstipasyon presakral kitle basısına, anal kanal darlığına ya da gergin omuriliğe bağlı olarak gelişebilir. Gergin omurilik aynı zamanda mesane fonksiyon bozukluğu sonucu tekrarlayan idrar yolu infeksiyonlarına da neden olabilir. Anorektal malformasyon anal stenoz, rektal stenoz, anal ektopi veya atrezi, imperfore anüs, rektouretral ya da rektovajinal fistül şeklinde görülebilir.

Currarino sendromu vakalarının % 92-100'ünde presakral kitle saptanmaktadır (16). Presakral kitle vakaların % 60'ında meningosel, % 25'inde teratom, geriye kalan % 15'inde ise enterik kist, dermoid kist, epidermoid kist, lipom, leiomyosarkom, yolak sak tümörü, pelvik hamartom ve karsinoid tümör gibi farklı yapılar olarak tanımlanmaktadır (7,16). Büyük hacimli presakral kitlelerin direk grafilerde bağırsak gazlarının dağılımını etkilediği, luminal kontrastlı incelemelerde ise sigmoid kolonu anterior ya da laterale kaydıracağı izlenebilir (6).

Currarino sendromuna eşlik eden diğer malformasyonlar arasında renal ya da üreteral duplikasyonlar, hidronefroz, at nalı böbrek ve bikornuat uterus yer almaktadır. Sendroma eşlik eden nöral tüp defektleri arasında en sık gergin omurilik, çoğunluğu filumda olmak üzere konus ve dermal sinüslerde lipoma ve diastematomiyeli bildirilmiştir (18).

OMURGA TUTULUMU:

Hastaların % 75'inden fazlasında anterior sakral kemik yapılarında deformasyon bildirilmiştir. Currarino sendromunda izlenen sakral agenezi'nin inkomplet olması ve genellikle S2-S5'i tutarak S1'i etkilememesi, bu tabloyu diğer sakral anomalilerden ayırmaktadır (14). Sakral tutulum direk grafilerin % 75'inde açıklığı laterale bakan hilal şeklinde bir kemik defekti şeklinde izlenir. Pala (*scimitar*) bulgusu adı verilen bu defekt Currarino sendromu için patognomoniktir (4). Daha nadir görülen kemik defektleri arasında bifid sakrum ve koksiks deformiteleri yer alır (10). Sakral defektin direk grafilerde kolaylıkla saptanabilmesine karşın CS tanısından şüphelenildiğinde bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme ile tüm omurganın taranması, kemik defektleri yanında gergin omurilik ve presakral oluşumlar hakkında da fikir verecektir (16).

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

Currarino sendromudan şüphelenildiği durumlarda ilişkili malformasyon ve gelişme bozukluklarına yönelik detaylı incelemelere başlanmalı, vaka ve yakınlarının genetik açıdan değerlendirilmeleri de ihmal edilmemelidir. Gelişimsel ve yapısal bozukluğu olmayan vakaların

genetik dizi analizi (sequencing), klinik tabloda gelişme geriliği ve özellikle ilişkili yapısal bozuklukların saptandığı vakaların ise kromozomal mikroarray metoduyla incelenmesi önerilmektedir⁽³⁾. Ayrıca vakanın birinci derece yakınları sakral deformite açısından direk pelvik grafi ile incelenmelidir⁽¹⁰⁾.

Currarino sendromunda tedavi yaklaşımını presakral kitle, anorektal malformasyon ve omurilik ile kolon arasında fistül varlığı ve bu defektlerin özellikleri belirler⁽¹⁶⁾. Sıklıkla izlenen yol, öncelikle anorektal malformasyonun çocuk cerrahisi tarafından vakanın özelliklerine uygun bir yaklaşımla tedavi edilmesidir⁽⁴⁾. Sindirim sistemi ile anterior sakral meningesel arasında fistül sonucu gelişen menenjit ile başvuran vakalarda cerrahi tedavi ile spinal subarahnoid boşluk ile meningesel arasındaki bağlantının kesilmesi gerekmektedir. Bu vakalarda en sık uygulanan yöntem olan posterior lomber ve/veya sakral laminektomi ile meningesel boynunun transdural ligasyonu, pedikülün daha iyi izlenmesine ve sakral sinir köklerinin korunmasına olanak sağlar. Meningesel boynunun çok geniş olduğu durumlarda anterior abdominal yaklaşım uygulanabilir. Meningesel kesesi rektum duvarına yapışık olduğunda rezeksiyonu önerilmemekte, meningesel kalıntısının zaman içinde absorbe olacağı bildirilmektedir⁽⁴⁾.

Meningesel dışı presakral kitlelerin tedavisinde vakanın özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı vakalarda lomber ya da sakral laminektomi ile kitlenin total rezeksiyonu sağlanabilmekte, hatta posterior sagittal anorektoplasti ile tek seansta kitle rezeksiyonu yanında anorektal malformasyon da tedavi edilebilmektedir. Bu yaklaşımda sakrumdan anal bölgeye doğru uygulanan median sagittal insizyon sayesinde perine bölgesi detaylı olarak incelenebilmekte, ameliyat öncesi tetkiklerde gözden kaçan kitle veya malformasyonlar saptanabilmektedir. Posterior yaklaşımla kitle rezeksiyonunun sağlanamadığı durumlarda kombine transabdominal ve posterior yaklaşımın uygulanması gerekebilir^(4,16).

Currarino sendromu ve gergin omurilik sendromu arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı kaynaklar bulguların gergin omurilikten ziyade Currarino sendromunun bir sonucu olduğu görüşünü vurgularken tedavi edilmeyen gergin omuriliğin ileri dönemlerde operasyon gerektirdiğini

savunan görüşler de bulunmaktadır. Presakral kitleye eşlik eden gergin omurilik bulguları varlığında aynı seansta cerrahi serbestleştirilmenin uygun olacağı önerilmektedir⁽⁴⁾.

Ailesel olmayan teratom vakalarının % 68'inde malign dejenerasyon izlenmesine karşın Currarino sendromunda daha sıklıkla matür ve selim presakral teratomlar görüldüğünden bu oran çok daha düşüktür. Currarino sendromunda malign dejenerasyonun beklenenden daha düşük sıklıkta seyretmesinin bir nedeninin de eski yayınlarda çok sayıda hamartomun teratom şeklinde tanımlanması olduğu düşünülmektedir⁽⁸⁾. Bu vakaların α -fetoprotein ve β -human korionik gonadotropin ile takip edilmeleri önerilmektedir.

Vakaların uzun dönem prognozu nadiren bildirilmiş, genel olarak presakral kitle rekürrensının olmaması iyi prognoz bulgusu olarak kabul edilmiştir⁽¹⁷⁾. Bazı vakalar operasyon sonrasında hayatlarına kolostomi ile devam eder⁽⁸⁾. Konstipasyon postoperative dönemde de sık karşılaşılan bir şikayettir. Uzun dönemde özellikle kadınlarda tekrarlayan idrar yolu infeksiyonu ve infertilite gibi genitoüriner sorunlarla bildirilen değerlerden daha yüksek sıklıkta karşılaşıldığı tahmin edilmektedir⁽¹⁷⁾.

KAYNAKLAR:

- 1- Crétolle C, Sarnacki S, Amiel J, Geneviève D, Encha-Razavi F, Zrelli S, Zérah M, Nihoul Fékété C, and Lyonnet S. Currarino syndrome shown by prenatal onset ventriculomegaly and spinal dysraphism. *Am J Med Genet A* 2007; 15: 871-874.
- 2- Currarino G, Coln D, and Votteler T. Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137: 395-398.
- 3- Cuturilo G, Hodge JC, Runke CK, Thorland EC, Al-Owain MA, Ellison JW, and Babovic-Vuksanovic D. Phenotype analysis impacts testing strategy in patients with Currarino syndrome. *Clin Genet* 2016; 89: 109-114.
- 4- Isik N, Elmaci I, Gokben B, Balak N, and Tosiya N. Currarino triad: surgical management and follow-up results of four [correction of three] cases. *Pediatr Neurosurg* 2010; 46: 110-119.
- 5- Kim SH, Paek SH, Kim HY, Jung SE, and Park KW. Currarino triad with Mullerian duct anomaly in mother and daughter without MNX1 gene mutation. *Ann Surg Treat Res* 2016; 90: 49-52.

- 6- Kocaoglu M, and Frush DP. Pediatric presacral masses. *Radiographics* 2006; 26: 833-857.
- 7- Kochling J, Karbasiyan M, and Reis A. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Currarino syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 599-605.
- 8- Lynch SA. Currarino syndrome. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2008; 12: 172-177.
- 9- Lynch SA, Bond PM, Copp AJ, Kirwan WO, Nour S, Balling R, Mariman E, Burn J, and Strachan T. A gene for autosomal dominant sacral agenesis maps to the holoprosencephaly region at 7q36. *Nat Genet* 1995; 11: 93-95.
- 10- Lynch SA, Wang Y, Strachan T, Burn J, and Lindsay S. Autosomal dominant sacral agenesis: Currarino syndrome. *J Med Genet* 2000; 37: 561-566.
- 11- OMIM. (Online Mendelian inheritance in Man) #176450 Currarino syndrome <http://omim.org/>. [01.22.2016, 2016].
- 12- Orpha #1552, Currarino syndrome www.orpha.net. [01.28.2016, 2016].
- 13- Monclair T, Lundar T, Smevik B, Holm I, and Orstavik KH. Currarino syndrome at Rikshospitalet 1961-2012. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2013; 133: 2364-2368.
- 14- Pavone P, Ruggieri M, Lombardo I, Sudi J, Biancheri R, Castellano-Chiodo D, Rossi A, Incorpora G, Nowak NJ, Christian SL, Pavone L, and Dobyns WB. Microcephaly, sensorineural deafness and Currarino triad with duplication-deletion of distal 7q. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 475-481.
- 15- Perez Vega-Leal C, Sainz Gomez C, Ubis Rodriguez E, Garrido-Dominguez E, Diez Fernandez A, and Rubio Viguera V. Radiological findings in Currarino syndrome. *Radiologia* 2013; 55: 233-238.
- 16- Shoji M, Nojima N, Yoshikawa A, Fukushima W, Kadoya N, Hirotsawa H, and Izumi R. Currarino syndrome in an adult presenting with a presacral abscess: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8: 77.
- 17- Yoshida A, Maoate K, Blakelock R, Robertson S, Beasley S. Long-term functional outcomes in children with Currarino syndrome. *Pediatr Surg Int* 2010; 677-681.
- 18- Zerah M, and Kulkarni AV. Spinal cord malformations. In: *Handb Clin Neurol* 2013, pp: 975-991.

7.5. Escobar Sendromu

Mehmet Bülent BALIOĞLU

GİRİŞ:

Escobar sendromu (ES) ekstremitelerde özellikle tüm fleksiyon ve katlanma bölgelerinde (diz, dirsek, interkurural aralık ve boyunda), belirgin olarak popliteal bölgede ağ şeklinde cilt yapıları ve eklem kontraktürleri ile karakterize olan genetik geçişli bir sendromdur. Bu sendrom diğer yapısal anomaliler ile birlikte olabilir; konjenital vertikal talus (KVT), pes ekinovarus (PEV), kampodaktili (parmak kontraktürleri), yarık damak, mikrognati, pitosis, kısa boy, ciddi restriktif akciğer hastalığı ve omurga deformiteleri (torasik kifoz / kifoskolyoz, lomber lordoskolyoz) sıklıkla birlikte görülebilir ^(2,6,13,15-16,18,19). Özellikle skolyoz, multiple pterygium sendromu (MPS) olan hastalar arasında yaygındır. MPS çocuklarda vertebra anomalileri ile birlikte progresif skolyoz ve yüksek intraspinal anomali insidensi görülür ^(2,18). Sıklıkla servikal bölgede füzyon eşlik edebilir. Etiyolojisi açık olmamakla birlikte, otozomal resesif geçiş gösterir. Son çalışmalarda asetilkolin reseptörlerinin embryonal subünitinde mutasyonun MPS nin lethal ve Escobar varyantlarına neden olabileceği gösterilmiştir ^(17,20). Ciddi omurga deformiteleri, eğrilik progresyonu, restriktif akciğer hastalığı ve kompleks salvaj prosedürlere ihtiyaç duyulması nedeniyle erken cerrahi tedavi gerekebilir ⁽¹³⁾.

GENETİK VE PATOGENEZ:

MPS genellikle otozomal resesif geçiş göstermekle birlikte, nadir otozomal dominant aktarımı bildirilmiş, etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Çoklu pterygium, skolyoz, bacaklarda konjenital kontraktür ile karakterize nadir fenotipik ve genetik hetorejen bir guruptur⁽¹¹⁾. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda asetilkolin reseptörlerinin (CHRNA) embriyonal subünitindeki mutasyonları gösterilerek MPS nin lethal ve Escobar variantları tanımlanmıştır^(17,20). MPS nun prenatal tanısı ve genetik analizleri yapılarak klinik tanı ve tedaviye yönelik doğru yaklaşımlar mümkün olmuştur⁽⁹⁾. Son çalışmalar ile MPS lu kişilerde vertebral füzyonlar kemik de MYH3 (embryonic myosin heavy chain) ekspresyonu kanıtları ile birlikte embriyonik myozinin iskelet gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

KLİNİK:

Ortopedik problemler sıklıkla tüm ekstremitelerde özellikle popliteal bölgede olmak üzere fleksiyon katlarında belirgin pterygia (webbing), eklem kontraktürleri ile karakterize, torasik kifoskolyoz, lordoskolyoz ve ciddi respiratuar distress ile birlikte görülebilen nadir konjenital anomalidir. Diğer değişken karakteristikleri; intrauterin ölüm, fasiokranial dismorfizm, kısa boy, pitosis, düşük kulak, araknodaktili, kriporşizim, KVT, yarık dudak / damak, tırnak anomalileridir. Doğumda normalen büyüme ile pterygiaların ilerlemesi görülür.

KVT nadir görülen bir ayak deformitesi olmasına rağmen MPS lu hastalarda yaygın görülen bir anomalidir^(2,19). Laudrin, ciddi orta ayak deformiteli çocuklarda navikülektomi önermiştir⁽¹⁹⁾. Angsanuntsukh, 1969-2009 yılları arasındaki klinik verilerine göre 14 hastanın 10'un da bilateral KVT bulmuş, MPS da KVT (% 71) ve PEV (% 14) in en sık görülen ayak deformitesi olduğunu vurgulamıştır. Çoğunlukla kızlarda karşılaşmış (% 80), 10 hastanın 7'si ambulator için cerrahi uygulamış, manipulasyon ve alçı uygulamasını takiben tek aşamalı cerrahi gevşetme ve redüksiyon ile iyi sonuç bildirmiştir⁽¹³⁾. Belirgin kontraktür varlığında posterior gevşetme önerilir.

Nörovasküler yapıların gerilmemesi için tibial kısaltma uygulanabilir. Ameliyat sonrası kalçaları içine alan, dizler ekstansiyonda, 6-10 hafta alçı sonrası rekürrensi önlemek için diz-ayakbileği-ayak ortezleri önerilir. Ayakta ciddi KVT ve PEV deformitelerinin tedavisinde diğer yöntemler yetersiz kaldığında navikülektomi önerilmiştir⁽³⁻⁴⁾.

Stabil kalça eklemi elde etmek için açık redüksiyon ve pelvik osteotomiler, kontraktürlere yönelik gevşetme operasyonları gerekebilir. Kalça eklem kontraktürlerine yönelik gevşetme operasyonlarına rağmen kalça eklemlerinde fleksiyon kontraktürleri devam edebilir⁽³⁾. Kavrama, yakalama, tutma fonksiyonları azalmış olabilir. Cerrahi tedaviden ziyade öncelikle rehabilitasyon önerilir⁽³⁾.

Bacak uzunluk eşitsizliği, karşı ekstremitenin durumu değerlendirilmelidir. Bir çok eklemden fleksiyon bölgesinde piterji görülür (boyun % 85, popliteal bölge % 60). Daha az oranda aksilla, antekubital fossa, parmaklarda olur. Subkuteneal bant – iskiumdan kalkaneusa uzanan sukutanöz fibröz bant (siatik sinirin tibial dalı ile birlikte) olabilir. Tedavisi diğer konjenital diz kontraktürlerinden daha zordur. Kuadriceps fonksiyonu kayıpsa tedavi kontrendikedir.

Ayak bileği ve kalça fleksiyon kontraktürlerine bağlı olarak diz etkilenir. Ekin deformitesinin tedavisi rekürrensin önlenmesi için gereklidir. Ambulasyonun bozulmaması için agresif tedavilerden kaçınılmalıdır. Konservatif tedavi; 30-40° de, seri manipulasyon ve alçı, ortez, yetersiz durumlara distal femoral ekstansiyon osteotomisi veya anterior fizyal tethering (stepler, vida veya plak) ile uygulanabilir. Fleksiyon kontraktürü 60° den fazla ise; komplet posterior gevşetme, femoral kısaltma ve gerekirse anterior patellofemoral eklem debridmanı, kuadriceps, veya patellar tendon kısaltması yapılabilir. Popliteal pterigiumlu hastalarda cerrahi tedavi zordur. Posterior cildin Z-plasti ile açılması, ischiokalkaneal kordun dikkatli disseksiyonu (genellikle siatik sinir dalları ile sarılıdır) yapılabilir. Eksternal fiksator tedavisinin başarısı diğer kontraktürlere göre daha düşüktür⁽³⁾.

OMURGA TUTULUMU:

MPS lu hastalarda skolyoz ile birlikte intraspinal ve omurganın kemik yapısını ilgilendiren anormallikler ile karşılaştığı gösterilmiştir. Sung ve arkadaşları Escobar Sendromlu 2 kardeş den birinde 26° skolyoz tespit etmiş, diğerinde ise herhangi bir eğrilik gözlememiştir⁽²³⁾. Escobar sendromu doğrulanmış CHRNG mutasyonlu 40 hastanın 14 de omurga deformitesi tanımlanmış, anlamlı skolyoz veya kifoz 11 de tespit edilmiştir^(1,17,20,26). Tsou, 48 hastanın 29 unda (% 60) skolyoz göstermiştir⁽¹⁶⁾.

Angsanuntsukh, 14 MPS lu hastanın 13 ünde (% 93) skolyoz ile karşılaşmıştır⁽²⁾. Bu patolojiler intraspinal anomaliler ile birlikte görülmüş; 2 hastada (% 14) tethered cord, 1 hastada (% 7) siringomyeli tespit edilmiştir. Ancak tüm hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonucu olmadığı için kesin bir oran verilmemiştir. İki olguda unilateral unsegmente bar bulunmuş, skolyoz için radyolojik değerlendirmelerinde Cobb açısı 39° (20°-75°) ölçülmüştür.

Joo ve arkadaşları MPS çocuklarda vertebra anomalileri ile birlikte görülen skolyozun progresif olduğunu, skolyoz prevalansını % 81 olarak bildirmiştir⁽¹⁸⁾. 1969-2008 yılları arasını tesbit ettikleri 19 hastadan 16 sının verilerine ulaşmış, MRG uyguladıkları 8 hastada intraspinal anomaliler ile karşılaşmış, 16 hastada 13 (% 81.3) skolyoz tesbit etmiştir. Skolyozun ilk tesbit edildiği yaş 3.3 ± 2.6 yıl (1 ay ile 8.2 yıl) olmuştur. Başlangıç Cobb açıları $37.4^\circ \pm 18.1^\circ$ (14°-75°) iken, ortalama $4.0^\circ \pm 4.9^\circ$ yıllık takip sonucunda $43.3^\circ \pm 19.1^\circ$ (20°-72°) bulunmuştur. Skolyoz eğriliğinde progresyon gözlenmiştir. Hastaların 7 sinde konjenital skolyoz (3 olguda unilateral unsegmente bar, 3 olguda servikal omurlarda füzyon, 1 olguda blok vertebra), 1 inde nöromusküler skolyoz tesbit edilmiştir. En yaygın görülen radyolojik bulgu torasik bölgede vertebra yüksekliği ile birlikte intervertebral disk aralığında azalma olarak tanımlanmıştır. Dört hastada intraspinal anomali görülmüştür (3 tethered spinal kord, 1 sirinks). Son kontrollerinde 13 hastadan 5 inin yardımsız olarak okula gidebildiği gözlemlenmiştir.

MPS da skolyozun yaygın olduğu, sıklıkla servikal füzyon ile birlikte görüldüğü, tethered kord ve siringomyeli gibi intraspinal anomalilerin birlikte yaygın bulunduğu gösterilmiştir⁽¹⁸⁾.

Vertebraların füzyonu ve unsegmentasyonu MPS li hastalarda en yaygın anomaliler olarak literatürde belirtilmiştir^(18,21,24). Ancak bunun altında yatan bu patolojilere neyin yol açtığı tam anlaşılamamıştır. Fetal

hareketin azalması veya fetal akinesia ile kısmen açıklanmaya çalışılmıştır^(17,20). Kırıkırdağın formasyonu veya fibroz bar diğer nedenler olarak belirtilmiştir⁽²⁵⁾. Daha önceki çalışmaların aksine vertebranın füzyon veya nonsegmentasyonu yaygın anomaliler olarak gösterilmiş, hastalarda intervertebral alanda daralma, endplatlerde düzensizlik ve torasik bölgede vertebra yüksekliğinde azalma bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Benzer bulgular Chen tarafından da tanımlanmıştır. MPS lu 5 hastalık çalışmasında 2 hastada servikal omurgada belirgin füzyon, disk sahasında daralma ve torasik vertebra yüksekliğinde azalma gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

Campbell, artrogripozisli hastalarda uzun konkav bar gibi intervertebral disk sahasında daralma ve kaburga başlarının birbirine bitişik olmasının konjenital skolyoz bulgularını taklit ettiğini, aslında nöromusküler bir skolyoz olduğunu vurgulamıştır⁽⁸⁾.

Uzun C-şeklinde eğriliklerin, konjenital eğriliklerin ve genç yaşta fark edilen eğriliklerin hızlı progresyon gösterdiği belirtilmektedir. Balioğlu, MPS nun Escobar tipi tanısı konulan 3 hastada görülen vertebra anomalileri ve diğer yapısal ortopedik deformitelerini incelediği çalışmasında iki olguda (2 erkek kardeş) torasik bölgede vertebra yüksekliğinde ve intervertebral disk aralığında azalma, proksimal torasik bölgede füzyon, intraspinal incelemede bir olguda tethered kord, kifoz bulunan diğer olguda ise nörolojik klinik bulgu vermeden eşlik eden siringomyeli, üçüncü olguda ise ilerleyici skolyoz görülürken, diğer iki olgudan farklı olarak kifoz deformitesi ve ek omurga anomalisi tespit edilmemiştir (Şekil-1)⁽³⁻⁴⁾.



Şekil-1. Escobar Sendromlu 2 erkek kardeş. Küçük kardeşte kifoskolyoz deformitesi ve tethered kord birlikte gözlenirken iken büyük kardeşte kifoz ve siringomyeli mevcut idi.

Özellikle MRG çalışmalarında skolyoza eşlik eden artmış torasik kifoz varlığında intraspinal anomali oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (14,27). Skolyozla birlikte görülen en yaygın intraspinal anomali CM ile veya tek başına siringomyelidir (12). Tethered cord, birlikte lipoma, diastematomyeli veya yağlı filum diğer en yaygın anomalilerdir. Konjenital skolyozda ise intraspinal anomali oranları % 20 - 58 kadar yüksek gösterilmiştir (5,7). Joe, MPS lu 4 hastada (% 30.8) intraspinal patoloji tespit etmiştir (3 tethered cord, 1 siringomyeli) (18).

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

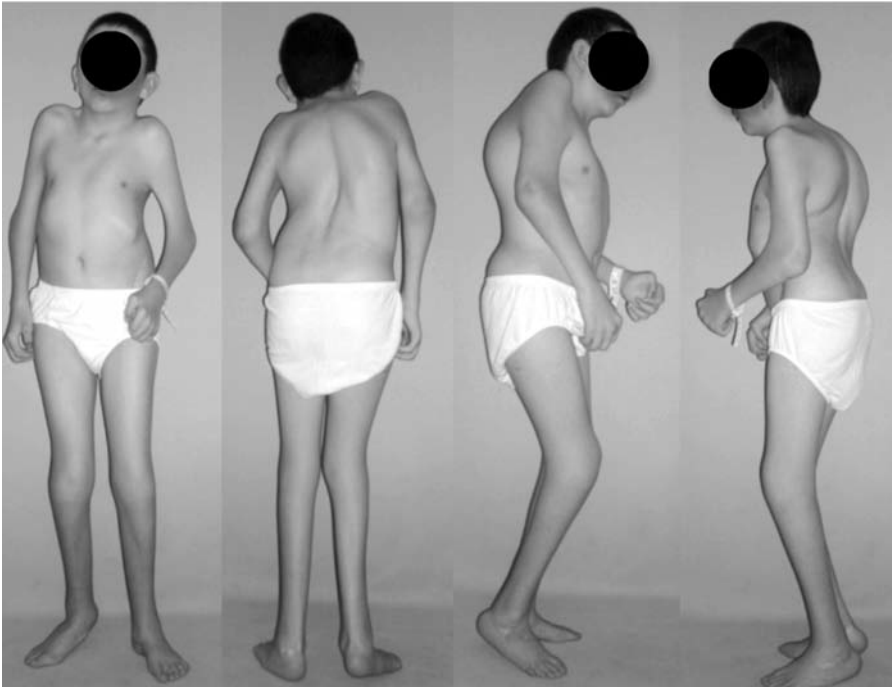
MPS da rijit omurga deformiteleri nedeniyle hastaya komplikasyon yaratmayacak şekilde cerrahi için uygun oluncaya kadar alçı tedavisi uygulanabilir. Breysleme ve alçılamanın progresyonu önleyemediği, ancak hastanın cerrahi müdehale için uygun oluncaya kadar kullanılabileceği önerilmiştir. Son yıllarda popülerize olan EBS da alçı tedavisinin bu hastaların restriktif akciğer rahatsızlıkları ve rijit omurga deformiteleri nedeniyle eksternal aplikasyonlarla kontrol altına alınmasının güç olduğu düşünülmektedir.

ES ve ciddi skolyoz deformiteli bir hastada aynı seansta anterior ve posterior cerrahi ile çok seviyeli osteotomi, kot rezeksiyonu ve vertebrektomi sonrası postop gelişen yara nekrozu için debridman, üriner sistem enfeksiyonu tedavisi ve persistan atelektazi için trakeostomi gerektiği belirtilmiş, hastanın 3 yıllık takibi sonucunda herhangi bir nörolojik sorun olmadan düzeldiği ve solunum fonksiyonlarında belirgin artış bildirilmiştir (21).

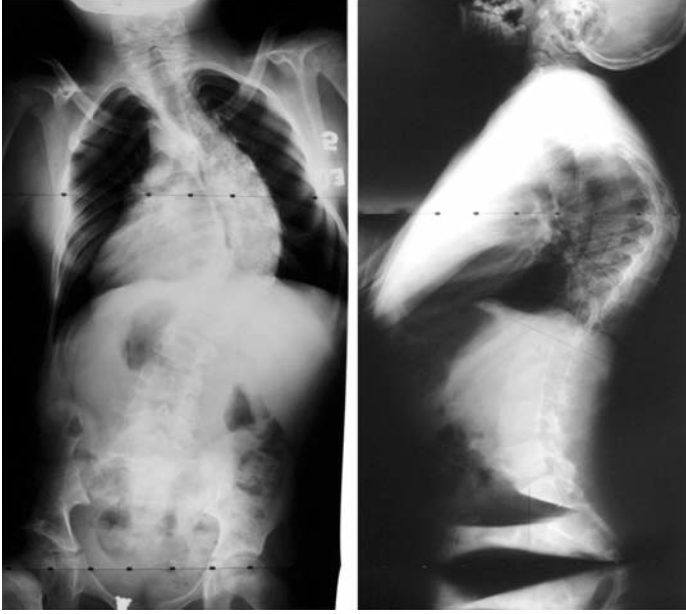
ES da ciddi omurga deformiteleri (kifoz / kifoskolyoz) eğrilik progresyonu, restriktif akciğer hastalığı ve kompleks salvaj prosedürlere ihtiyaç duyulması nedeniyle erken cerrahi tedavi önerilmektedir (13).

MPS ve skolyoz ile ilgili yakın zamanda yapılan kapsamlı bir çalışmaya göre spinal cerrahi için ideal zamanlama veya cerrahi hakkında tavsiye için yeterli verilerinin olmadığı sonucuna varılmıştır (18).

Literatürde MPS lu olgular ile ilgili skolyoz cerrahisi deneyimlerinin çok kısıtlı olması nedeniyle cerrahi zamanlama ve teknik tavsiyeler yetersiz olmaktadır. Balioğlu, ilerleyici skolyoz deformitesi için posterior füzyon ve enstrümantasyon uygulanan Escobar Sendromlu bir hastada 6 yıllık takip sonucunda; özellikle proksimal torasik omurgada eşlik eden kifoz ve füzyon deformitesi nedeniyle postoperatif erken dönemde implant yetmezliği, proksimal junctional kifoz ve implant irritasyonuna bağlı yumuşak dokuda yara problemlerine karşı dikkatli olunması gerektiğini bildirmiştir (Şekil-2-7)⁽³⁾.



Şekil-2. Hastanın preoperatif klinik görünümü. Onyediyedi yaşında, erkek hasta, erkek kardeşinde Escobar sendromu mevcut. Yapılan incelemede anne ve babası arasında akraba evliliği öyküsü ve yakın akrabalarında genetik anomali bulunmamış. İlk anormallik annenin hamileliğinin 3 üncü ayında ultrasonografi (USG) de fetusun dizlerini kıramadığı ve düz yatması ile fark edilmiş, daha sonra yapılan genetik analizlerde her iki kardeşte de otozomal resesif geçişli ES bulunmuş. İlerleyici skolyoz, kifoz, pitosis, hafif işitme kaybı, fasiokranial dismorfizm, düşük kulak, düşük saç çizgisi, mikrognati, eklem kontraktürleri (aksilla, dirsek, kalça, diz, ayakbileği, boyun), hareket kısıtlılığı, kalça çıkığı, çok sayıda pterjyumlar, vertikal talus, kampodaktili, diş eti hipertrofisi tespit edildi. Hastanın omurgasında L5 vertebrada sakralizasyon ve proksimal torasik füzyon mevcut. MRG ile kauda equina L3 seviyesinde (tethered kord) görüntülendi. Hasta çeşitli cerrahi operasyonlar geçirmişti. Geçirdiği cerrahi tedaviler; bilateral KVT için açık redüksiyon 6 ay ve 1 yaş (biri 2 kez, ayak redüksiyonu sağlanamayınca bilateral navikülolektomi uygulanmış), kalça çıkığı (tek taraflı) için açık redüksiyon ve pelvik osteotomi uygulanmış, inguinal herni (tek taraflı) için opere edilmişti. Kifoskolyoz deformitesinin ilerleme göstermesi nedeniyle posteriordan enstrümantasyon ve füzyon uygulandı.



Şekil-3. Hastanın preoperatif omurgasının radyolojik görünümü. Preop skolyoz eğriliği 78° (T5-L3) ve torasik kifoza 70° idi.



Şekil-4. Postop 2.5 yıl sonraki klinik görünüm. Postoperatif T3-L1 vertebral aralarına posterior spinal korreksiyon ve füzyon sonucu skolyoz eğriliği erken dönemde 33° (T5-L3), düzelme % 42.3 oldu. Lateral kifoz açısı 36° (T1-T3) ve 53° (T3-L1) ölçüldü. İmplant proksimalindeki kifoz ile birlikte gelişen cilt problemleri nedeniyle füzyon oluştuktan sonra postop 3 cü yılında implantları çıkarıldı. Özellikle anestezi girişimleri esnasında güçlükler ile karşılaştı.



Şekil-5. Postop 2.5 yıl sonraki radyolojik görünüm.



Şekil-6. Postop 6. yılda klinik görünüm. Postoperatif 6. yılında proksimal kifoz gelişimi ve lomber bölgede skolyoz eğriliğinde artış gözlemlendi. Son kontrolünde hasta okuluna gidebiliyor ve bağımsız olarak yaşantısını sürdürebilmektedir.



Şekil-7. Postop 6. yılda radyolojik görünüm.

Escobar Sendromlu hastalarda özellikle anestezi uygulamaları önemli sorunlar yaratabilir. Olgularımızda olduğu gibi hastaların artmış kifoza, servikal füzyon ile birlikte aşırı servikal lordoz ve kontraktürleri nedeniyle hareket kısıtlıkları anestezi işlemlerini güçleştirmektedir. MPS lu çocuklarda asetil kolin reseptör subunit anormallikleri olması ve malign hipertermi nedeniyle anestezi sırasında yakından takip edilmesi gerekliliği vurgulanmıştır^(18,22). Dodson; bu hastalarda cerrahi öncesi için pediatrik, pulmonolog ve otolaringolojist tarafından değerlendirmeyi önermektedir⁽²¹⁾.

ES olan hastalarda cerrahi sonrası en yaygın karşılaşılan komplikasyonlar; deformitelerin rekürrensi, yara problemleri, epifizyal plağın hasarı, yetersiz kısaltma, kısa segment enstrümantasyondur. Ayrıca respiratuvar sorunlar, kardiyak ve gastrointestinal problemlerde dikkat edilmelidir^(2,13). Anestezi işlemleri sırasında malign hipertermi olasılığı unutulmamalıdır⁽²²⁾.

Escobar Sendromlu hastaların doğumundan itibaren ortopedik ve spinal problemleri için yakın takip ve tedavisi gereklidir. Medulla spinalis ve tüm vertebral kolonun iyi değerlendirilmesi, skolyoz ve kifozun cerrahi tedavisi mutlaka iyi planlanmalıdır. Omurga büyümesi tamamlanmış hastalarda posterior uzun seviyeli enstrümantasyon, EBS da ise büyüme dostu sistemler tercih edilebilir. Gerekli olgularda nöromonitarizasyon eşliğinde vertebral osteotomi ile spinal enstrümantasyon ve füzyonun yoğun bakım şartları altında hastaya uygulanması gereklidir. Nadir görülmeleri nedeniyle bu hastaların tedavisine yönelik yaklaşımlar ile ilgili deneyimler kısıtlıdır⁽³⁾.

Sonuç olarak Escobar Sendromlu hastalarda spinal patolojiler sıktır. MPS'lu hastalarda skolyozun yaygınlığı % 81.3 olarak bulunmuştur. En sık karşılaşılan anomaliler; intervertebral disk aralığında daralma, endplatelerin düzensizliği ve torasik vertebraların yüksekliğinde azalma olarak gösterilmiştir. Vertebraların füzyonu veya unsegmentasyonu MPS lu hastalarda en yaygın anomalilerdir. İskelet sistemi anomalilerinin yanı sıra skolyoz ve/veya kifoz deformiteleri bulunan MPS'lu ES olan hastalarda nörolojik fonksiyonlarının, barsak ve mesane fonksiyonlarının, bağımsız yürüme ve hayatlarını idame etme kabiliyetlerinin yakın takibini gerektirmektedir.

C-şeklinde ve erken yaşta fark edilen skolyoz eğrilikleri eşlik eden intraspinal anomalilerinde etkisi ile ES da hızlı ilerleme gösterebilir. Breysleme ve alçılama yöntemleri skolyoz eğriliğini önlemek için yetersiz olabilir. Bu gibi durumlarda erken cerrahi tedavi tavsiye edilir. İntraspinal anomaliler ile birlikte omurga deformitelerinin tedavisi anestezi güçlüklerde göz önüne alınarak çok dikkatle planlanmalıdır. Tedaviye başlamadan önce Genetik ve Gelişim nörolojisi açısından değerlendirmek için ilgili branşlara danışılmalıdır.

KAYNAKLAR:

- 1- Al Kaissi A, Kenis V, Laptiev S, Ghachem MB, Klaushofer K, Ganger R, Grill F. Is webbing (pterygia) a constant feature in patients with Escobar syndrome? *Orthop Surg* 2013; 5: 297–301.
- 2- Angsanuntsukh C, Oto M, Holmes L, Rogers KJ, King MM, Donohoe M, Kumar SJ. Congenital Vertical Talus in Multiple Pterygium Syndrome. *J Pediatr Orthop* 2011; 31(5): 564-569.
- 3- Balioğlu MB. Escobar Syndrome Associated with Spine and Orthopedic Pathologies: Case Reports and Literature Review. *Hereditary Genet* 2015; 4 (1): 1-6.
- 4- Balioğlu MB, Bursalı A, Albayrak A, Tacal MT, Yavuz ÖÜ, Kaygusuz MA. İki erkek kardeşte görülen torasik kifoskolyoz ile birlikte Escobar sendromu (Multipl pterigium sendromu). *The Journal of Turkish Spinal Surgery* 2013; 24 (1): 67-80.
- 5- Belmont PJ, Kuklo TR, Taylor KF, Freedman BA, Prahinski JR, Kruse RW. Intraspinal anomalies associated with isolated congenital hemivertebra: the role of routine magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 1704–1710.
- 6- Bixler D, Gleiser S, Weaver DD, Gibbs T. Multiple pterygium syndrome. *Am J Dis Child.* 1978; 132: 609–611.
- 7- Blake NS, Lynch AS, Dowling FE. Spinal cord abnormalities in congenital scoliosis. *Ann Radiol* 1986; 29 (3-4): 377-379.
- 8- Campbell RM Jr. Spine deformities in rare congenital syndromes: clinical issues. *Spine* 2009; 34: 1815–1827.
- 9- Chen CC. Prenatal diagnosis and genetic analysis of fetal akinesia deformation sequence and multiple pterygium syndrome associated with neuromuscular junction disorders: A review. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2012; 51: 12-17.
- 10- Chen H, Chang CH, Misra RP, Peters HA, Grijalva NS, Opitz JM. Multiple pterygium syndrome. *Am J Med Genet* 1980; 7: 91–102.
- 11- Chong JX, Burrage LC, Beck AE, Marvin CT, McMillin MJ, Shively KM, Harrell TM, Buckingham KJ, Bacino CA, Jain M, Alanay Y, Berry SA, Carey JC, Gibbs RA, Lee BH, Krakow D, Shendure J, Nickerson DA, Bamshad MJ. Autosomal-Dominant Multiple Pterygium Syndrome Is Caused by Mutations in MYH3. *Am. J. Hum. Genet.* 2015; 96 (5); 841-849.
- 12- Davids JR, Chamberlin E, Blackhurst DW. Indications for magnetic resonance imaging in presumed adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 2187–2195.

- 13- Dodson CC, Boachie-Adjei O. Escobar Syndrome (Multiple Pterygium Syndrome) Associated with Thoracic Kyphoscoliosis, Lordoscoliosis, and Severe Restrictive Lung Disease: A Case Report. *HSSJ* 2005; 1: 35–39.
- 14- Eule JM, Erickson MA, O'Brien MF, Handler M. Chiari I malformation associated with syringomyelia and scoliosis: a twenty-year review of surgical and nonsurgical treatment in a pediatric population. *Spine* 2002; 27:1451–1455.
- 15- Fryns JP, Volcke P, van den Berghe H. Multiple pterygium syndrome type Escobar in two brothers. Follow-up data from childhood to adulthood. *Eur J Pediatr* 1988; 147 (5): 550-552.
- 16- Hall JG. Arthrogryposis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. *J Pediatr Orthop B* 1997; 6 (3): 159-166.
- 17- Hoffmann K, Muller JS, Stricker S, Megarbane A, Rajab A, Lindner TH, Cohen M, Chouery E, Adaimy L, Ghanem I, Delague V, Boltshauser E, Talim B, Horvath R, Robinson PN, Lochmüller H, Hübner C, Mundlos S. Escobar syndrome is a prenatal myasthenia caused by disruption of the acetylcholine receptor fetal gamma subunit. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 303–312.
- 18- Joo S, Rogers KJ, Donohoe M, King MM, Kumar SJ. Prevalence and Patterns of Scoliosis in Children With Multiple Pterygium Syndrome. *J Pediatr Orthop* 2012; 32: 190-195.
- 19- Laudrin P, Wicart P, Seringe R. Resection of navicular bone for severe midfoot deformity in children. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2007; 93(5): 478-485.
- 20- Morgan NV, Brueton LA, Cox P, Grealley MT, Tolmie J, Pasha S, Aligianis IA, van Bokhoven H, Marton T, Al-Gazali L, Morton JE, Oley C, Johnson CA, Trembath RC, Brunner HG, Maher ER. Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHRNG) cause lethal and Escobar variants of multiple pterygium syndrome. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 390–395.
- 21- Ramer JC, Ladda RL, Demuth WW. Multiple pterygium syndrome. An overview. *Am J Dis Child* 1988; 142 (7): 794-798.
- 22- Robinson LK, O'Brien NC, Puckett MC, Cox MA. Multiple pterygium syndrome: a case complicated by malignant hyperthermia. *Clin Genet* 1987; 32: 5–9.
- 23- Sung KH, Lee SH, Kim N, Cho TJ. Orthopaedic manifestations and treatment outcome of two siblings with Escobar syndrome and homozygous mutations in the CHRNG gene. *J Pediatr Orthop B* 2015; 24: 262–267.
- 24- Thompson EM, Donnai D, Baraitser M, Hall CM, Pembrey ME, Fixsen J. Multiple pterygium syndrome: evolution of the phenotype. *Journal of Medical Genetics* 1987; 24: 733-749.
- 25- Tsou PM. Embryology of congenital kyphosis. *Clin Orthop Relat Res* 1977; 128: 18-25.

- 26- Vogt J, Morgan NV, Rehal P, Faivre L, Brueton LA, Becker K, Fryns JP, Holder S, Islam L, Kivuva E, Lynch SA, Touraine R, Wilson LC, MacDonald F, Maher ER. CHRNG genotype-phenotype correlations in the multiple pterygium syndromes. *J Med Genet* 2012; 49: 21–26.
- 27- Wu L, Qiu Y, Wang, Zhu ZZ, Ma WW. The Left Thoracic Curve Pattern; A Strong Predictor for Neural Axis Abnormalities in Patients With “Idiopathic” Scoliosis. *Spine* 2010; 35 (2): 182–185.

7.6. Freeman Sheldon Sendromu

İsmail Emre KETENCİ

GİRİŞ:

Freeman-Sheldon sendromu (FSS), çoklu konjenital kontraktürlerle seyreden nadir bir sendrom olup, 1938 yılında Freeman ve Sheldon tarafından tanımlanmış⁽⁷⁾, 1963'te Burian tarafından "ıslık çalan yüz sendromu" olarak tariflenmiştir⁽²⁾. 1996'da Bamshad, sendromun distal artrogripozisin bir formu olduğunu ve distal artrogripozis Tip-2A olarak adlandırılması gerektiğini savunmuştur⁽¹⁾. Temel olarak yüz, el ve ayakların etkilendiği FSS, kranio-karpo-tarsal sendrom olarak da bilinir, birçok sinonimi mevcuttur (Tablo-1).

FSS sıklığı tanıdaki belirsizlikler nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Hastaların bir kısmı sendrom tanısı konmadan, basit artrogripozis vakaları olarak değerlendirilmektedir. Literatürde bildirilen vaka sayısı yüz civarındadır. Sıklık, cinsiyet ya da etnisiteye bağlı farklılık göstermemektedir.

Tablo-1. Freeman-Sheldon Sentromu Sinonimleri.**Freeman-Sheldon Sentromu Sinonimleri**

Kraniokarpotarsal distrofi- displazi

Distal artrogripozis tip 2A

DA2A

Islık çalan yüz sendromu

Islık çalan yüz- yel değirmeni pervanesi el sendromu

GENETİK VE PATOGENEZ:

Hastalığın genetiğinde bir heterojenite mevcuttur. Büyük oranda sporadik olarak görülen sendrom, hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtımla geçmektedir. Otozomal dominant tip daha sık görülmekle birlikte; klinik olarak normal olan, ancak muhtemelen heterozigotik taşıyıcı olan ebeveynlerin etkilenmiş çocukları, otozomal resesif kalıtımı da ortaya koymaktadır⁽¹⁴⁾.

Toydemir ve arkadaşları, hastalığın, 17p-13.1 bölgesinde kodlanan embriyonik miyozin ağır zinciri (MYH3) genindeki mutasyona bağlı oluştuğunu bildirmiştir⁽¹⁶⁾. Bu genetik defektin, MYH3'e ATP bağlanmasını engelleyip, genin oluşturduğu ürünlerde yetersizliğe neden olduğu; bunun da erken gelişim sürecinde miyofizyolojiyi etkileyerek, eklem kontraktürlerine neden olduğu düşünülmektedir. Etkilenen hastaların miyofibril incelemelerinde miyozin çapraz bağlarının azaldığı, kas gevşeme süresinin uzadığı gösterilmiştir⁽¹³⁾. Ağız çevresindeki kasların biyopsilerinde, kas liflerinde atrofi, adipoz doku infiltrasyonu ve nukleusun santrale migrasyonu görülmektedir.

KLİNİK:

FSS, patolojisi, genetiği ve kliniği hastadan hastaya büyük değişiklikler gösteren bir sendromdur. Zampino ve arkadaşları, bu nedenle FSS için sendrom yerine spektrum ifadesinin daha uygun olduğunu belirtmişlerdir⁽¹⁸⁾. Stevenson ve arkadaşları, 2006 yılında, FSS için tanı kriterleri belirlemiştir⁽¹⁵⁾. Buna göre mutlaka olması gereken kriterler küçük ağız, büzülmüş dudaklar (ıslık çalma görüntüsü), H

şeklinde çene çukurlaşması ve belirgin nazolabial kıvrımlar; iki veya daha fazlasının bulunması gereken kriterler ise el bileği ve parmakların ulnar deviasyonu, kampilodaktili, hipoplastik fleksiyon çizgileri, doğumda üst üste binmiş parmaklar, talipes ekinovarus, vertikal talus ve metatarsus varustur (Tablo-2).

Tablo-2. Freeman-Sheldon Sendromu Stevenson Kriterleri

Freeman-Sheldon Sendromu Stevenson Kriterleri

Hepsi gerekli	İki veya daha fazlası gerekli
Mikrostomi	El bileği ve parmaklarda ulnar deviasyon
Büzülmüş dudaklar (ıslık çalan yüz)	Kampilodaktili
H şeklinde çene çukurlaşması	Hipoplastik fleksiyon çizgileri
Belirgin nazolabial kıvrımlar	Doğumda üst üste binmiş parmaklar
	Talipes ekinovarus
	Vertikal talus
	Metatarsus varus

Bunların dışında baş ve yüz bölgesindeki bulgular; maskemsi sert yüz, uzun filtrum, küçük burun, nazal alalarda hipoplazi, kolobom, koanal atrezi, yarık damak, küçük çene, küçük dil, derin gömülmüş gözler, blefarofimozis, ptozis, oküler hipertelorizm, konverjan strabismus, alçak yerleşimli ve deforme kulaklar, kısa boyun, kraniosinostoz olarak sayılabilir. Hastalarda nefes almada zorlanma, işitme kaybı ve burundan konuşma görülebilir. Küçük ağız, dişlerde kalabalıklaşma ve oral hijyen problemlerine yol açabilir. Ağız yeterince açılmaması, yutma güclüğü, kusma gibi beslenme problemleri yenidoğan döneminden itibaren fiziksel gelişme geriliğine neden olabilir. Zeka gelişimi çoğunlukla normal olmakla birlikte bazı hastalarda mental retardasyon saptanabilir⁽⁵⁾. Hastalığın ileri formlarında beyin sapı anomalileri bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

Ekstremitelerde görülen diğer sorunlar; çoklu eklem kontraktürleri, yel değirmeni pervanesi şeklinde el (iki-beşinci parmaklarda metakarpofalengial eklemden fleksiyon kontraktürü ve ulnar deviasyon, başparmakta addüksiyon), proksimal falankların fleksör yüzünde ciltte

kalınlaşma, ön kol ve bacaklarda kas atrofisi, radius başı dislokasyonu, gelişimsel kalça displazisi, genu valgum, patellar subluksasyon, pes kalkaneovalgus, serpentin ayak ve alt ekstremitte uzunluk farkı olarak sayılabilir^(3,10).

Azalmış toraks ekspansiyonuna bağlı pulmoner sorunlar görülebilir. Üst solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla bronşit ve pnömoni gibi komplikasyonlara neden olabilir. Gastroözefageal reflü, inguinal herni ve kriptomşidizm FSS olan hastalarda görülebilen diğer visseral problemlerdir^(3,5).

Radyolojik olarak baş ve yüz bölgesinde, mikrosefali, sığ anterior kranial fossa, maksiller ve mandibular hipoplazi saptanır. Kafatasının anteroposterior uzunluğu artmış, yüzün yüksekliği azalmış olduğu için, kraniofasyal orantısızlık mevcuttur. El grafilerinde karpal kemiklerin falankslara göre daha matür olduğu görülür. Akciğer grafilerinde geniş, proksimale doğru gittikçe incelen kostalar göze çarpar. Pelvis grafilerinde vertikal iskium ve koksala valga görülen hastalarda genel olarak geri kalmış kemik yaşı mevcuttur^(3,5).

FSS hastalarında aspirasyon ve nefes alma problemlerine bağlı erken ölümler bildirilse de, bakımı iyi olan hastalarda yaşam beklentisi normaldir. Hastaların yaşlarına göre motor gelişimleri geri kalabilir, konuşmaları gecikebilir, ancak bilişsel aktiviteleri normaldir⁽⁸⁾.

OMURGA TUTULUMU:

Literatürde FSS ile ilgili vaka raporlarının büyük bölümü omurga dışı tutulumla ilgili olduğu için, bu hastalara özgü omurga sorunlarının seyri ve tedavisiyle ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. FSS hastalarında en sık görülen spinal deformiteler skolyoz ve kifozdur, sıklıkları % 75-85 dolaylarındadır^(3,15). Nöromusküler karakterdeki bu deformitelerin şiddeti, sendromun genel kliniği gibi, hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Hastalarda ayrıca yüksek, anteroposterior uzunluğu azalmış ya da yassılaştırmış omurlar görülebilir; okült spina bifida saptanabilir⁽³⁾. Hastaların omurga deformitelerine kosta anomalileri, pektus ekskavatum gibi göğüs duvarı deformiteleri eşlik edebilir⁽¹⁰⁾.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

FSS tanısı klinik muayenede patognomonik bulguların görülmesiyle konur. Genetik analiz her hastada mümkün olmamakla birlikte, tanıyı konfirme etmek için uygulanabilir. Prenatal tanıda ultrason faydalıdır. İkinci trimesterde ultrasonla yüz ve ekstremitte anomalileri saptanabilir, ancak normal ultrason tanıyı tamamen ekarte etmez. Prenatal ultrasonda artrogripozis düşünülen tüm hastaların yüz anomalileri açısından da değerlendirilmesi gerekir⁽⁹⁾. Ayırıcı tanıda distal artrogripozis Tip-1, Tip-2b (Sheldon-Hall sendromu), Tip-3 (Gordon Sendromu); artrogripozis multipleks konjenita ve izole nonsendromik deformiteler düşünülmelidir⁽⁴⁾.

Tedavide amaç hastaların deformitelerini mümkün olduğunca düzelterek yaşam kalitesini arttırmaktır. Ekstremitte sorunlarının tedavisi eklemlerdeki ileri derecede sertlik nedeniyle oldukça zordur. Literatürde konservatif tedavi edilen olgular bulunsa da⁽¹²⁾, genel olarak manipülasyon, alçı, ortez tedavisinin sonuçları iyi değildir. El ve ayak deformiteleri genellikle cerrahi tedavi gerektirir. Ayaklarda düzgün dizilim sağlamak çok zordur, sağlansa da sıklıkla deformite nüks eder⁽¹⁰⁾. Yürüme kalitesinin artırılması için ayak deformiteleri düzeltilmeli, disloke kalçalar redükte edilmelidir. El deformiteleri için okul çağından önce, 4-5 yaş öncesinde, cerrahi tedavi önerilir. Cilt için Z plastiler, tendon uzatma, tendon transferi ve gerekirse osteotomilerle el deformiteleri düzeltilerek, okul çağında fonksiyonel ekstremiteler sağlanmaya çalışılır. Adaptif mekanizmalar geliştiren hastalarda ameliyat sonrası bu fonksiyonların kaybolabileceği göz önünde bulundurulmalıdır⁽¹¹⁾.

Omurgadaki ilerleyici eğrilikler, oturma ve yürüme dengesini sağlamak, akciğer kapasitesini arttırmak için düzeltilir. Skolyoz ya da kifozun derecesine göre kombine anterior-posterior ya da yalnız posterior yaklaşım uygulanabilir. Hafif derecedeki eğrilikler konservatif olarak takip edilebilir.

FSS hastalarında dudakların kapanması ve ağız fonksiyonuyla ilgili problemler; yeme, içme, konuşma sorunlarının yanında, kozmetik ve psikolojik sorunlara da neden olabildiği için; bu problemlerin erken cerrahi tedavisi büyük önem taşımaktadır. Cerrahi tedavi ile mikrostomi

düzeltilir, oral sfinkter rekonstrükte edilerek fonksiyonel hale getirilir. Yarık damak varsa tedavi edilir, hipoplastik mandibulalara osteotomi ve uzatma yapılabilir⁽¹⁷⁾.

Cerrahi tedavinin zorlukları anestezideki problemlerle başlar. Hastalara deformiteler ve kalın cilt altı dokusu nedeniyle damar yolu açmak güç olduğu gibi; mikrostomi, mandibula hareket kısıtlılığı ve boyunda kısalık nedeniyle entübasyon da zordur. Bu nedenle anestezide fiberoptik bronkoskop, laringeal maske seçeneklerinin yanında rejyonel anestezi de bir opsiyon olarak değerlendirilmelidir. Perioperatif akciğer problemlerinin sık olduğu hastalarda karşılaşılabilecek başka bir sorun da, altta yatan myopati nedeniyle malign hipertermiye yatkınlıktır. Bu nedenle genel anestezi uygulanacak vakalarda Dantrolene mutlaka hazır bulundurulmalıdır⁽⁶⁾.

Hastaların malformasyonlarının ve yaşam boyu sürecek tedavi sürecinin yaratacağı psikolojik sorunlar nedeniyle, erken dönemde psikiyatrik konsültasyona başlanmalı, ebeveynler de bu konuda eğitilmelidir. FSS tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Bu çalışmanın ve iyi bir bakımın sağlanabildiği hastalar normal bir yaşam sürdürebilirler.

KAYNAKLAR:

- 1- Bamshad M, Jorde LB, Carey JC. A revised and extended classification of the distal arthrogryposes. *Am J Med Genet* 1996; 65: 277-281.
- 2- Burian F. The 'whistling face' characteristic in a compound cranio-facio-corporal syndrome. *Brit J Plast Surg* 1963; 16: 140-143.
- 3- Castriota-Scanderbeg A, Dallapiccola B. *Abnormal Skeletal Phenotypes: From Simple Signs to Complex Diagnoses*. 5th Edition, Springer- Verlag, Berlin Heidelberg 2005; pp: 712-715.
- 4- Chamberlain RL, Poling MI, Portillo AL, Morales A, Ramirez RR, McCormick RJ. Freeman-Sheldon syndrome in a 29-year-old woman presenting with rare and previously undescribed features. *BMJ Case Rep* 2015;pii:bcr2015212607
- 5- Chen H. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. First Edition, Humana Press, New Jersey 2006; pp: 427-430.
- 6- Evans TA, Flores RL, Tholpady SS, Dierdorf S. Malignant hyperthermia in a 3-year-old child with microstomia. *J Craniofac Surg* 2015; 26(1): 217-219.
- 7- Freeman EA, Sheldon JH. Cranio-Carpo-Tarsal Dystrophy: undescribed congenital malformation. *Arch Dis Child* 1938; 13: 277-283.
- 8- Gurjar V, parushetti A, Gurjar M. Freeman-Sheldon syndrome presenting with microstomia: A case report and literature review. *J Maxillofac Oral Surg* 2013; 12(4): 395-399.
- 9- Hedge SS, Shetty MS, Rama Murty BS. Freeman-Sheldon syndrome- prenatal and postnatal diagnosis. *Indian J Pediatr* 2010; 77(2): 196-197.
- 10- Herring JA. Orthopaedic Related Syndromes. Chapter 41. In: Herring JA (Ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*. Fifth Edition. Elsevier, Philadelphia 2014; pp: e473-e581.
- 11- Kozin SH, Kay SP, Griffin JR, Ezaki M. Congenital Contracture. Chapter 43. In: Wolfe SW, Pederson WC, Hotchkiss RN, Kozin SH (Eds.). *Green's Operative Hand Surgery*. Sixth Edition. Elsevier, Philadelphia 2011; pp: 1435-1457.
- 12- McCormick RJ, Poling MI, Portillo AL, Chamberlain RL. Preliminary experience with delayed non-operative therapy of multiple hand and wrist contractures in a woman with Freeman-Sheldon syndrome, at ages 24 and 28 years. *BMJ Case Rep* 2015;pii: bcr2015210935
- 13- Racca AW, Beck AE, McMillin MJ, Korte FS, Bamshad MJ, Regnier M. The embryonic myosin R672C mutation that underlies Freeman-Sheldon syndrome impairs cross-bridge detachment and cycling in adult skeletal muscle. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 3348-3358.
- 14- Sanchez JM, Kaminker CP. New evidence for genetic heterogeneity of the Freeman-Sheldon syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 25(3): 507-511.

- 15- Stevenson DA, Carey JC, Palumbos J, Rutherford A, Dolcourt J, Bamshad MJ. Clinical characteristics and natural history of Freeman-Sheldon syndrome. *Pediatrics* 2006;117: 754-762.
- 16- Toydemir RM, Rutherford A, Whitby FG, Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Mutations in embryonic myosin heavy chain (MYH3) cause Freeman-Sheldon syndrome and Sheldon-Hall syndrome. *Nat Genet* 2006; 38: 561-565.
- 17- Vyas V, Agha R, Ahmad T. Improving oral function and cosmesis in a case of Freeman-Sheldon syndrome. *BMJ Case Rep* 2013;pii:bcr2013009191.
- 18- Zampino G, Conti G, Balducci F, Moschini M, Macchiaiolo M, Mastroiacovo P. Severe form of Freeman-Sheldon syndrome associated with brain anomalies and hearing loss. *Am J Med Genet* 1996; 62(3): 293-296.

7.7. Hajdu Cheney Sendromu

Onat ÜZÜMCÜGİL, Hilmi KARADENİZ,
İ. Teoman BENLİ

GİRİŞ:

İlk olarak 1948 yılında Nicholas Hajdu ve Ralph Kauntze tarafından bir kranyo-skeletal displazi olarak tanımlanmış⁽¹⁰⁾, belirgin osteoporozla sonuçlanan kemik rezorbsiyonlarıyla seyreden, otozomal dominant bir konnektif doku hastalığıdır⁽³⁾. Eş zamanlı olarak Cheney tarafından bildirilen birkaç vakada, distal falankslarda belirgin kemik kaybı özelliği sebebiyle akro-osteolizis (acro-osteolysis) olarak anılmaya başlanmıştır^(4-5,15). Hastalık o kadar nadir görülür ki, 1948'den bu zamana kadar yalnızca 70 civarında vaka bildirimi mevcuttur.

Hadju - Cheney sendromu, yaygın osteoporoz ve buna bağlı iskelet sistemi deformiteleri, el ve ayak parmaklarının terminal falankslarındaki erime (acroosteolysis) dolikosefali, kraniyal sütürlerde geç kapanma, frontal sinüs yokluğu, kraniyoservikal displazi, dişlerde prematür kaybolma, böbrek fonksiyon bozukluğu ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Jeneralize osteoporoz, hastalığın tipik bulgusudur.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Hastalığın otozomal dominant geçiş gösterdiğini söyleyen çalışmalar (2,15) olmakla beraber literatürde sporadik vakalara rastlanmaktadır (1-2,6-7,13-14,18-19). Hastalık hücre membran reseptörü olan Notch2 reseptörünün gen defekti sonucu ortaya çıkar (16). Böylece, osteoblast ve osteoid fonksiyonları bozulması sonucu hastalığın asıl komponenti olan osteoporoz ve kemik rezorpsiyonları görülür (16).

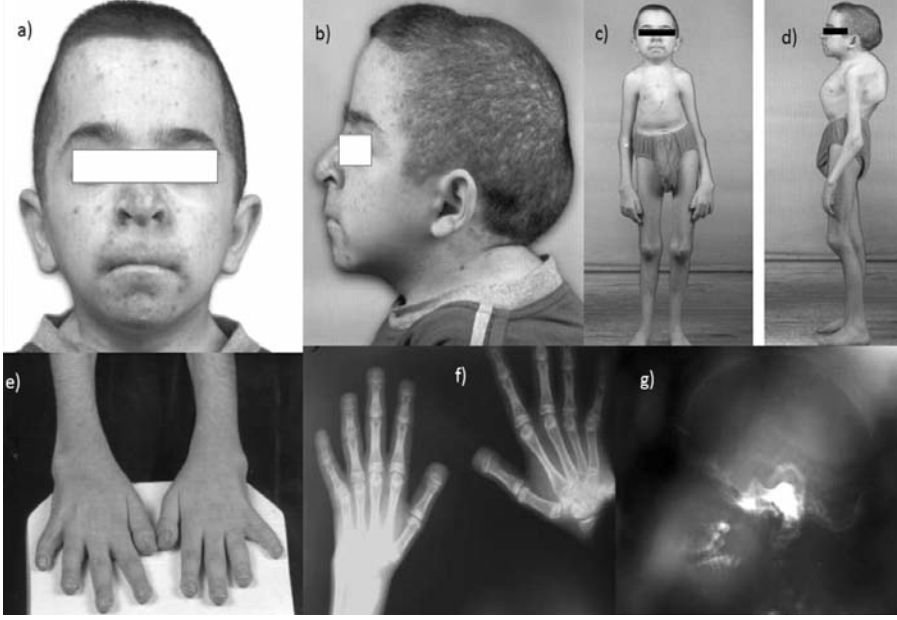
KLİNİK:

Akro-osteolizis dışında, dolikosefali, kranyal sütürlerde geç kapanma, frontal sinüs yokluğu, yaygın osteoporoza bağlı patolojik kırıklar, dişlerde prematür kaybolma, eklem laksitesi ile karakterize bir hastalıktır ve generalize osteoporoz hastalığın tipik bulgusudur (1,6). Yaygın osteoporoza bağlı kırıklar ve iskelet sistemindeki deformiteler hastalığın tanısını koymada önemlidir. Literatürde en geniş seri 6 vakalık bir seri olup geçmişteki vaka sunumlarıyla birleştirildiğinde özellikle distal falanksalarda akroosteoliz, kranyofasiyal ve kafatası deformiteleri, dental bozukluklar ve orantılı boy kısalığı hastalığın temel sistemik bulguları olarak göze çarpar. Aynı çalışmada, mikroginezi (küçük çene), hipertelorizm (ikili organlar arası mesafe artışı, özellikle gözler), düşük kulak, basık burun, yayvan yüz, dolikosefali, akroosteolizis, valgus deformiteleri (özellikle genu valgum ve fibular bowing), konuşma bozukluğu ve eklem hiperlaksitesi tespit edilen diğer sistemik bulgulardır (3). Polikistik böbrek ile birlikte görülebilir (13). Normalde eklem tutulumu olmayan bu hastalıkta, yalnızca 1 vakada kronik diz sinoviti (18) ve yine 1 vakada kalça sinoviti ortaya konmuştur (2) (Şekil-1).

Diğer kas iskelet sistemi deformitelerinin en belirginini, genu valgum, fibuler eğilme (bowing) ve akroosteolizistir (2-3,6,8,10,13-14,18-19). Brennan ve Pauli'ye göre genu valgum % 19, fibuler eğilme % 9 oranında görülmektedir (3).

Radyolojik tetkiklerde tüm kemiklerde osteoporoz en yaygın bulgu olup, sella genişlemesi, diploe kalınlaşması, platibasi, vormian kemikleri,

kafa şekil bozukluğu görülebilen bulgulardır⁽²⁾. Düz grafilerde, frontal sinüs yokluğu ve sütürlerin kapanmadığı görülür⁽²⁾. Ayrıca değişik zamanlarda ortaya çıkan kırıklar ve bunlara bağlı deformiteler izlenebilir^(2-3,6,8,10,13-14,18-19).



Şekil-1. 14 yaşında Hajdu Cheney Sendromu olan hastanın **a)** önden ve **b)** yandan baş fotoğraflarında tipik peri nazal ve perioral akneiform lezyonlar, basık burun, düşük kulaklar, hipertelorizm, kafada vormian kemikleri sonrası görülen dolikosefali, kafa şekil bozukluğu ve mikroginezi **c)** önden ve **d)** yandan ayakta fotoğraflarında, ileri derecede kifoz ve skolyoz, kaburga kırıklarına bağlı gelişen pectus ekskavatus benzeri göğüs deformitesi **e)** ellerinde akro-osteolizise bağlı kısa parmaklar ve **f)** ön-arka el grafilerinde akro-osteolizis görünümünü görmektedir. Göz muayenesinde: görme sağda 9/10 ve solda 5/10 olup, fundus incelemesi normal, görme alanı incelemesinde: fiksasyon kaybı yüksek olarak bulunmakla birlikte, spesifik bir patolojiye rastlanmadı. Kas iskelet sistemi muayenesinde, hastanın belirgin torakal kifozu, yüksek torakal 4 cm hörgücü (rib hump) olduğu saptandı. Göğüs kafesi dar, güvercin göğsü deformitesi mevcuttu. Üst ekstremiteleri, kısa gövde nedeniyle uzun görünmekteydi. Dirseklerde bilateral kubitus valgus, el bileklerinde ulnar deviasyon, ulnar stüloid çıkıntının belirginliği mevcuttu. Her iki el parmakları künt ve kısa olduğu belirlendi. Özellikle her iki el 1., 2., 3. ve 4. parmak distal falankları oldukça kısa, neredeyse yok gibiydi. Karpal kemiklerde osteoporoz, 4. ve 5. metakarplarda kısalık, trikuetrumda vertikalleşme, distal radial epifiz düzensizliği, pozitif ulnar varyans, ulnar eğilme (bowing) ve radioulnar ayrılma (seperasyon) izlenmekteydi. Hastanın iki yönlü ayak grafilerinde, tarsal kemiklerde belirgin osteoporoz, 1., 2. ve 3.metatars kısalığı, her iki ayakta, tepesi talonaviküller eklem olan pes kavus, ön ayakta, özellikle metatars kısalığı ile artmış, metatarsus adduktus deformitesi mevcuttu. **g)** Hastanın lateral kafatası ve boyun grafilerinde sella genişlemesi, diploe kalınlaşması, platibasi, vormian kemikleri ve kafa şekil bozukluğu izlendi (Prof. Dr. İ. Teoman Benli'nin izniyle).

Hastalığın en önemli bulgusu olan osteoporoz, literatürdeki tüm yayınlarda radyolojik ve fotodansitometrik incelemelerde, ortak bulgu olarak sunulmaktadır^(2-3,6,8,10,13-14,18-19). Leidig – Brucher ve arkadaşları, Hadju - Cheney Sendromlu bir anne - kızda, hızlı bir kemik turn-over'ını ve kemik formasyon yetmezliğini düşündüren bir kemik rezorpsiyonu olduğunu, buna bağlı osteoporozun geliştiğini ileri sürmüşlerdir⁽¹⁵⁾.

Sistemik olarak, Hadju - Cheney Sendromuna eşlik eden en önemli hastalıklar, kistik böbrek ve renal yetmezliktir^(3,6,8,13). Kifoza ve skolyoza bağlı solunum fonksiyonlar yetmezliği ve sık tekrarlayan bronkopömoniler hastalar için diğer önemli sorunlardır⁽²⁾.

OMURGA TUTULUMU:

Kranyoservikal bileşke anomalileri, basiller impresyon, önemli nöral problemlere ve servikal instabiliteye yol açabilir^(3,14). Faure ve arkadaşları, 7 yaşında siringomiyelisi olan bir hasta rapor etmişlerdir. Literatürde 3 hastada siringomiyeli tespit edilmiştir⁽⁹⁾. En sık görülen kırıklar omurgada olup hastaların % 49'unda vertebral kompresyon, % 37 sinde skolyoz ve % 23'ünde kifoz görülmektedir⁽³⁾ (Şekil-2).



Şekil-2. Aynı hastanın a) ön arka ve b) yan grafilerinde Torakal bölgede 40° sağ torasik rijit skolyoz izlendi. Sagittal planda T4-11 aras. patolojik kamalaşma ile 106° torakal kifoz olduğu belirlendi. L5'te belirgin anterior kompresyona bağlı L5-S1 intervertebral eklemin kaybolduğu izlendi (Prof. Dr. İ. Teoman Benli'nin izniyle).

Benli ve arkadaşlarının olgu sunumundaki ⁽²⁾, nefes darlığı ve yutma güçlüğü ile gelen hastaya transoral yaklaşımla, C-2 korpektomi, C-1 anterior arkus ve anterior proses eksizyonu ile anterior dekompresyon yapılmış olup, postoperatif nörolojik bulguları, nefes alma ve yutma sıkıntaları düzelmiştir ⁽¹⁹⁾.

Sık kırık ve kaynamalara bağlı olarak eğrilikler genellikle rijittir ⁽²⁾. Ciddi kifoz ve asimetrik kırıklara bağlı ciddi skolyoz görülebilir.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

Tanı konduktan sonra düzenli osteoporoz takibi yapılmalı ve nörolojik değerlendirilmeleri sağlanmalıdır. Hastalarda temel problem osteoporoz olduğundan tedavide bifosfonatlar (pamidronat, alendronat, strontium ranelat) kullanılır ⁽⁷⁾. Ayrıca göz ve işitme muayeneleri düzenli yapılmalıdır. Drake ve arkadaşları, jeneralize osteoporozu olan iki hastada, alendronate tedavisi ile kırık riskinin azaldığını rapor etmişlerdir ⁽⁷⁾.

Benli ve arkadaşlarının olgu sunumunda, osteoporoz tedavisi için alendronat 10 mg / gün kullanılmış ve BMD lomber bölgede 0.577 g/cm² (T : -5.1) ve kalçada 0.688 g/cm² (T: -2.46) iken, 18 ay sonraki dansitometrik incelemede lomber bölgede % 21.3 ve kalçada % 18.3 artışla kırılma riskinin önemli ölçüde azaldığı ve yeni bir kırığa rastlanmadığı belirlenmiştir.

Hastalar kas ve iskelet disfonksiyonlarının önüne geçebilmek amacıyla düzenli fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarına ihtiyaç duyarlar ^(3,6-7).

Cerrahi müdahaleler ile ilgili en önemli nokta osteoporotik kırıklarda uygulanan standart yöntemlere greftlemenin eklenmesidir. Otozomal dominant geçiş göstermesi sebebiyle diğer aile bireyleri için genetik araştırma yapılmalıdır ⁽⁵⁾. Diğer takip ve tedaviler palyatif ve semptomatiktir.

Kalça sinoviti bildirilen bir vakada, eklem immobilizasyonu için perthes hastalarında kullanılan Scottish Rite ortezi kullanılmış ve sinovit konservatif tedavi ile gerilemiştir ^(2,11-12,17).

Literatürde kifoz, skolyoz ve kifoskolyoz vakaları bildirilmiş fakat osteoporoz sebebiyle cerrahi planlanmış ve sonucu bildirilmiş vaka yayını yoktur^(1-3,6,8). İleri derecede rijit kifoskolyoz olan olgularda genellikle nörolojik defisit riski nedeniyle cerrahi tedaviden kaçınılmıştır. Ancak günümüzde çoklu posterior osteotomiler ve PVCR ile posterior enstrümantasyon ve otolog greflerle posterior füzyon ile başarılı sonuçlar elde edilmesi olası görülmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Allen CM, Claman L, Feldman R. The acro osteolysis (Hajdu Cheney) syndrome. Review of the literature and report of a case. *J Periodontol* 1984; 55 (4): 224-229.
- 2- Benli İT, Üzümcügil O, Kaya A, Dönmez T. Kifoskolyoz ve bilateral toksik sinovite eşlik eden hajdu Cheney Sendromu Vaka Takdimi ve Ortopedik - Nöroşirurjik tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *J Turkish Spinal Surg* 2006; 17 (1): 25-39.
- 3- Brennan AM, Pauli RM. Hajdu Cheney syndrome: evolution of phenotype and clinical problems. *Am J Med Gen* 2001; 100: 292-310.
- 4- Brown DM, Bradford DS, Gorlin RJ, Desnick RJ, Langer LO, Jowsey J, Sauk JJ. The acroosteolysis syndrome: morphologic and biochemical studies. *J Pediatr* 1976; 88: 573-580.
- 5- Cheney WD. Acro-osteolysis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1965; 94: 595-607.
- 6- Diren H, Kovanlıkaya I, Süller A, Dicle O. The Hajdu Cheney syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Radiol* 1990; 20: 568-569.
- 7- Drake WM, Hiorns MP, Kendler DL. Hajdu Cheney syndrome: response to therapy with biphosphonates in two patients. *J Bone Min Res* 2003; 18 (1): 131-133.
- 8- Elias A, Pinalis R, Anderson HC, Gould LV, Streeten DH. Hereditary osteodysplasia with acroosteolysis (the Hajdu Cheney syndrome). *Am J Med* 1978; 65: 627-663.
- 9- Faure A, David A, Moussally F, Khalfallah M, Jacquemont S, Hamel O, Conti M, Hamel A, Raoul S, Robert R. Hajdu Cheney syndrome and syringomyelia. *Case report J Neurosur* 2002; 97: 1441-1446.
- 10- Hajdu N, Kauntze R. Cranio skeletal dysplasia. *Br J Radiol* 1948; 21: 42-48.
- 11- Herring JA. Legg Calve Perthes Disease. In: Tachdjian.s Pediatric Orthopaedics. Ed.: Herring JA, 3rd Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 2002; pp: 696-698, 1823-1825.

- 12- Herring JA, Kim HT, Browne R. Legg Calve Perthes disease. Part II: Prospective multicenter study of the effect of treatment on outcome. *J Bone Joint Surg* 2004; 86-A: 2121-2134.
- 13- Kaplan P, Ramos F, Zackai E, Bellah RD, Kaplan BS. Cystic kidney disease in Hajdu Cheney syndrome. *Am J Human Genet* 1995; 56: 25-30.
- 14- Kawamura J, Matsubayashi K, Ogawa M. Hajdu Cheney syndrome. Report of a non familial case. *Neuroradiology* 1981; 21 (5): 295-301.
- 15- Leidig-Bruckner G, Pfeilschifter J, Penning N, Limberg B, Priemel M, Delling G, Ziegler R. Severe osteoporosis in familial Hajdu Cheney syndrome: progression of a acro osteolysis and osteoporosis during long term follow up. *J Bone Min Res* 1999; 14 (12): 2036-2041.
- 16- Mpson MA, Irving MD, Asilmaz E, Gray MJ, Dafou D, Elmslie FV, Mansour S, Holder SE, Brain CE, Burton BK, Kim KH, Pauli RM, Aftimos S, Stewart H, Kim CA, Holder-Espinasse M, Robertson SP, Drake WM, Trembath RC. Mutations in NOTCH2 cause Hajdu-Cheney syndrome, a disorder of severe and progressive bone loss. *Nature Genetics* 2011; 43 (4): 303-305.
- 17- Purvis JM, Dimon JD, Meehan PL, Lowell WW. Preliminary experience with the Scottish Rite Hospital abduction orthosis for Legg-Perthes disease. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 150: 49-53.
- 18- Singh JA, Williams BC, McAlister WH. Talo patello scaphoid osteolysis, sinovitis and short fourth metacarpals in sisters: a new syndrome? *Am J Med Gen* 2003; 121: 118-125.
- 19- Şıklar Z, Tanyer G, Dallar Y, Aksoy FG. Hajdu Cheney syndrome with growth hormone and neuropathy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (7): 951-954.

7.8. Kamptomelik Displazi

Sinan KAHRAMAN

GİRİŞ:

Kamptomelik displazi iskelet, üreme ve vücudun diğer kısımlarını da etkileyen ciddi gelişim bozukluğuna yol açar. Bu durum genel olarak yenidoğan döneminde yaşamı tehdit eden boyuttur. Kamptomelik terimi Yunanca'da eğilmiş bacaklar anlamına gelir. 2004 yılına kadar yaklaşık 200 vaka bildirilmiştir; literatürde 100.000 canlı doğumda 0.05 ile 1.6 arasında bildirilmektedir.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Kamptomelik displazinin etyolojisi ve geçiş paterni kesin olarak bilinmemektedir. Olguların çoğunluğunda akraba evliliğinin olması otozomal resesif geçişi düşündürmektedir, pek çok olgu ise sporadiktir. Güncel kanıtlar dominant geçiş veya gonadal mozaismi de düşündürür. Otozomal seks reversal (SRA1) ve kamptomelik displazinin haritalandığı 17q24.3-q25.1 geni sorumludur. SOX 9 geninin mutasyonu, intrafamilial değişkenlik, kamptomelik displazi fenotipiyle 5q;17q translokasyonu genetik geçiş paternleri için tarif edilmiştir.

KLİNİK BULGULAR:

Etkilenmiş hastalar tipik olarak daha sıklıkla alt ve üst ekstremitelerdeki uzun kemiklerin eğilmesiyle doğarlar (Şekil-1). Özellikle alt ekstremitelerde eğilmeler ciltte karakteristik gamzeleşmeye yol açar. Kamptomelik displazisi olan hastalarda sıklıkla kısa bacaklar, çıkık kalçalar, gelişmemiş kürek kemikler, 11 çift kaburgalar, servikal kemiksel anomaliler ve çarpık ayaklar görülür. Bu iskelet anomalileri doğumdan önce başlar ve sıklıkla ultrasonda görülebilir. Etkilenmiş hastalarda hastalığın diğer özellikleri görülüp eğilmiş bacaklar yoksa bu durumda akamptomelik kamptomelik displazi adı verilir. Cücelik, yenidoğan döneminde trakeanın hatalı gelişiminden dolayı solunumsal yetmezlik, makrocefaliyle birlikte karakteristik küçük yüz, mikrognati, malforme kulaklar, yarı damak, doğumdan önce alt ekstremitelerin eğilmesi, pretibial cilt gamzesi, generalize hipotoni, santral sinir sistemi anomalileri, yenidoğan döneminde ölüm (% 77), polihidramnios, hidronefroz (% 38), konjenital kalp defektleri (% 21), malforme iç kulak, anormal pankreatik morfoloji, hava embolizmi, rekürren aspirasyonlar, apne, skolyoz, kifoz, gonadoblastom literatürde kamptomelik displazi için tarif edilmiş diğer bulgulardır⁽⁴⁾.



Şekil-1. a) Yenidoğan döneminde kamptomelik displazide tipik eğilmiş alt ekstremiteler, b) Aynı hastanın babygram'ı c) 18 yıllık konservatif takib ile gelişen hafif skolyotik deformite (Dr. Beyhan Tüysüz'ün izniyle)

RADYOLOJİK BULGULAR:

Kamptomelik displazide görülebilen radyolojik bulgular; genişlemiş ve uzamış kafatası ile birlikte yüzün ön kısmının düzleşmesi, çıkıntılı oksiput, yüksekte ancak sığ orbitalar, servikal vertebraların hipoplazisi ve kötü ossifikasyonu (% 63), vertebral cisim hipoplazisi, kifoskolyoz, çan şeklinde toraks, 11 çift kaburga, sternumun ossifikasyon yetersizliği, hipoplastik skapula, radius başı çıkığı, kontrakte pelvis, dar ve uzun iliak kanatlar, pubisin ve sakrum alasının ossifikasyon yokluğu, talusun ossifikasyon yokluğu, talipes ekinovarus'tur .

OMURGA TUTULUMU:

Literatürde omurga tutulumu (kifoskolyoz) gösteren kamptomelik displazi vakaları genelde olgu sunumları şeklinde nadiren bildirilmiştir (1-3,5).

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

Kamptomelik displazide omurga deformitesinin progresyonu zaten problemlili olan kardiyopulmoner sistemin daha da bozulmasına sebep olur. Omurga deformitelerinin tedavisinde erken agresif tedavi progresyonu önlemek için oldukça önemlidir. Omurga deformiteleri eğer erken yaşta, esnek ve ilerleyici iseler özellikle düşük dereceli eğriliklerde korse kullanılabilir. Genelde proksimal torasik bölgede eğrilikler görüldüğünden Milwaukee tipi bir korse genelde tek korse seçeneğidir.

Cerrahi tedavi düşünülen hastalarda göğüs hastalıkları, yoğun bakım ve diğer ilgili branşlarca perioperatif morbidite ve mortaliteyi azaltmak için multidisipliner bir yaklaşımla ameliyat öncesi çok iyi bir değerlendirme yapılmalıdır. Deformiteyi düzeltmek ve solid füzyon sağlamak için cerrahi tedavide anterior ve posterior cerrahi planlanmalıdır. Ameliyattan önce halo traksiyon uygulanmasının ciddi kifotik deformitelerde faydası olduğu literatürde belirtilmiştir (6). Posterior cerrahide ekspoşur sırasında arka elemanların yokluğu ve pediküllerin anatomik belirteçlerinin yokluğu nedeniyle nörolojik hasar oluşabileceği akılda tutulmalıdır. Klasik enstrümantasyon pedüküllerin yokluğu veya zayıflığı ve posterior elemanların yetersizliği nedeniyle tam yapılamayacağından solid füzyon

elde etmek oldukça zordur. Ameliyat sonrası stabilizasyonu arttırmak amacıyla genelde halo-çeket uygulaması yapılır. Solid füzyon elde edilinceye kadar hastaların mobilizasyonu kısıtlanır. Ameliyat sonrası takiplerde füzyon varlığını tespit etmek direkt radyografi ile genelde zordur, bu nedenle bilgisayarlı tomografi kullanılır⁽⁵⁾.

KAYNAKLAR:

- 1- Dahdaleh NS1, Albert GW, Hasan DM. Campomelic dysplasia: a rare cause of congenital spinal deformity. *J Clin Neurosci* 2010; 17 (5): 664-666.
- 2- Hong JR, Barber M, Scott CI, Guttenberg M, Wolfson PJ. 3-Year-old phenotypic female with campomelic dysplasia and bilateral gonadoblastoma. *J Pediatr Surg* 1995; 30 (12): 1735-1737.
- 3- Khor YH, Walker S, Rautela L, Chao C, Robinson A, Howard M. Successful pregnancy in ventilatory failure due to campomelic dysplasia with severe kyphoscoliosis. *Intern Med J.* 2014; 44 (7): 712-713.
- 4- Ralph S. Lachman, Taybi and Lachman's Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias. Fifth edition, Elsevier, Los Angeles California 2007; pp : 894-896.
- 5- Thomas S, Winter RB, Lonstein JE. The treatment of progressive kyphoscoliosis in camptomelic dysplasia. *Spine* 1997; 22 (12): 1330-1337.
- 6- Winter RB, Lonstein JE, Anderson M. Neurofibromatosis hyperkyphosis: a review of 33 patients with kyphosis of 80 degrees or greater. *J Spinal Disord* 1988; 1 (1): 39-49.

7.9. Metatropik Displazi

Deniz GÜLABİ

GİRİŞ:

Uzun bir gövde ve orantısız kısa ekstremiteler ile kendini gösteren iskelet displazisidir. Metatropik displazi (MD) tanımı Maroteaux ve arkadaşları tarafından 1966 da ilk kez kullanılmıştır⁽¹⁴⁾.

Kesin insidansı bilinmemektedir. Literatürde sınırlı sayıda olgu bildirilmiştir.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Çoğu olgu sporadik olarak görülür Michail ve arkadaşları tarafından bildirilen 12 erkek kardeşte bu hastalık tanımlanmıştır⁽¹⁵⁾. Ailesel olgularda 3 genetik özellikten sözedilebilir⁽¹⁾.

1. Otozomal resesif geçişi olan nonletal tip
2. Nonletal otozomal dominant tip
3. Doğumdan önce veya hemen sonra ölen letal tip, muhtemelen otozomal resesif kalıtım

Krakow ve arkadaşları, metatropik displazili 2 hasta bildirdi. Yenidoğan döneminde yüksek alın ve yassı burun kökü, klavikular psödoartroz, mızrak pelvis olduğunu tanımladı⁽¹³⁾.

Esas patoloji perikondral halkada büyümenin durmasıdır^(3,8). Boden ve arkadaşları, 7 aylık solunum yetmezliğinden ölen metatropik displazili bir çocuğun kemiğinde çalışma olanağı buldular. Buna göre; (a) metafizde normal primer spongiöz kemik oluşmadığını, (b) kondroosseöz bileşkede, anormal vasküler invazyon ve endokondral halkanın tutulumu ile bölgede dairesel büyüme olduğunu gösterdiler⁽³⁾. Bunun sonucu olarak metafizde, kumsaati/dumbbell şeklinde morfolojik değişiklikleri tanımladılar.

Camacho ve arkadaşları 2 letal MD hastada hastalık mekanizmasının kondrositlerde artmış kalsiyuma bağlı olduğunu iddia etti⁽⁴⁾.

PATOGENEZ:

MD, çeşitli dokularda bulunan polimodal Ca+2 geçirgen iyon kanallarını kodlayan TRPV4 gen mutasyonundan kaynaklanmaktadır.

TRPV4 genindeki, 12q24.1.kromozomundaki heterozigot mutasyon nedeniyle oluşur⁽¹³⁻¹⁴⁾.

KLİNİK ÖZELLİKLER:

MD hakkında saptanabilmiş olgu sayısı kısıtlı olduğundan konu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olup kesinleşmiş yeterli bilgiye sahip değiliz.

Metatropik displazide, erişkin boyu 120 cm ye kadar olabilir. Çocuklukta progresif kifoskolyoza bağlı olarak görece uzun ekstremitelere kıyasla gövde görece kamptodaktili, hipoplazik ileum, bilateral eklem kontraktürleri kısa kaburgalar ve yarı damak yaygın bulgulardır. Pektus karinatus veya ekskavatus deformiteleri oluşabilir. Koksiks seviyesinde 1-3 cm uzunlukta kuyruk benzeri bir uzantı sıklıkla vardır. Eklem mobilitesi azalmış ve fleksiyon kontraktürleri eşlik edebilir.

Odontoid hipoplazisi ve C1-2 instabilitesine rastlanmaktadır. Baş ve yüz normalliği akondroplaziden ayıran özelliktir. Ventrikülomegali durumunda makrosefali görülmeside siktir^(5,8).

Dai ve arkadaşları, 20 MD li hastada radyolojiyi detaylı incelediler. MD kısa ekstremitelerde, genişlemiş eklemler ve platispondili varlığını tanımladılar⁽⁵⁾.

Genevieve ve arkadaşları, 40 yılda toplanan 19 yeni metatropik hastada klinik ve radyolojik bulguları bildirdi; hyoidin ve krikoid kıkırdağın erken kalsifikasyonu, kalkaneal kemiklerin düzensiz ve kareleşmiş hali, 1. servikal vertebranın anterior kısmının ciddi hipoplazisi ve vertebral korpus ve epifizlerin içinde olmaması gereken mikrokalsifikasyon alanları bildirdi. Anizospondili, mızrak şekilli pelvis, ve hiperplastik femoral trokanter eşlik eden sorunlardır. Humerus ve femur trompet şeklinde genişler⁽⁶⁾.

Houston ve arkadaşları hastalarında hiperkondrogenesis tanımlamasını trakea ve bronşlarda belirgin kıkırdak oluşumunun kemiklerin büyüyen uçlarında da karakteristik olması nedeniyle önermiştir⁽⁹⁾.

Kannu ve arkadaşları, 11 hastayı 37 yıl takip etmiştir. Laringotrakeal disfonksiyona sekonder gelişen üst solunum yolu obstrüksiyonunun dikkatle monitorize edilmesi gerektiğini söylediler. Diğer morbidite nedenleri servikal instabilite, işitme kaybı, dejeneratif eklem deformitesine bağlı fonksiyonel bozukluklardır. Zeka normaldir⁽¹²⁾.

AYIRICI TANI:

Weisenbacher zweymuller sendromu, fibrokondrogenesis, Kniest sendromu, Morquio, Dissegmental displazi ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır.

TEDAVİ :

Tanı doğumdan önce konduğu takdirde gebeliğin sonlandırılması önerilmelidir. Yürüme çağında yürüyebilen çocuklarda tedavi öncelikle üst servikal vertebralar ve kifoskolyoza yönelik olarak yapılmalıdır. Ekstremitedeki deformitelere de düzeltici osteotomiler tercih edilebilir. Bu konuda literatürde deneyim sınırlıdır. C1-2 füzyon ve halovest ile desteklenme odontoid hipoplazisinde yapılması gereken tedavidir.

Literatürde ortez tedavisinden de bahsedilmekle beraber kısa sürede rijit hal alan deformitelerde etkinliği tartışılmaktadır. İki yaştan küçük çocuklarda füzyonsuz subkutan enstrümantasyon uygulanabilir seçenektir⁽³⁻¹³⁾. Daha büyük çocuklarda osteotomi ve haloaksiyon uygulanmıştır⁽²⁻¹³⁾.

Osteopeni ve gövdesi küçük çocuklarda da füzyon ve alçı ile tespit seçeneği kullanılabilir⁽⁸⁾. Spinal sorunlarda füzyon planlaması öncesi akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir. Solunum güçlüğü ve miyelopati belirtileri takip edilmeli ve trakeostomi gibi uzun vadeli solunum desteği gerekebileceği unutulmamalıdır. Solunum komplikasyonları olmadıkça, genelde yaşam beklentisi etkilenmez.

KAYNAKLAR:

- 1- Beck M, Roubicek M, Rogers JG, Naumoff P, Spranger J. Heterogeneity of metatropic dysplasia. *Europ J Pediat* 1983; 140: 231-237.
- 2- Bethem D, Winter RB, Lutter L. Disorders of the spine in diastrophic dwarfism. *J Bone Joint Surg* 1980; 62-A(4): 529-536.
- 3- Boden SD, Kaplan FS, Fallon MD, Ruddy R, Belik J, Anday E, Zackai E, Ellis J. Metatropic dwarfism: uncoupling of endochondral and perichondral growth. *J Bone Joint Surg* 1987; 69-A: 174-184.
- 4- Camacho N, Krakow D, Johnykutty S, Katzman PJ, Pepkowitz S, Vriens J, Nilius B, Boyce BF, Cohn DH. Dominant TRPV4 mutations in nonlethal and lethal metatropic dysplasia. *Am J Med Genet* 2010; 152A: 1169-1177.
- 5- Dai J, Kim OH, Cho TJ, Schmidt-Rimpler M, Tonoki H, Takikawa K, Haga N, Miyoshi K, Kitoh H, Yoo WJ, Choi IH, Song HR. Novel and recurrent TRPV4 mutations and their association with distinct phenotypes within the TRPV4 dysplasia family. *J Med Genet* 2010; 47: 704-709.
- 6- Genevieve D, Le Merrer M, Feingold J, Munnich A, Maroteaux P, Cormier-Daire V. Revisiting metatropic dysplasia: presentation of a series of 19 novel patients and review of the literature. *Am J Med Genet* 2008; 146A: 992-996.
- 7- Hall CM, Elcioglu NH. Metatropic dysplasia lethal variants. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 66-74.
- 8- Herring JA. Skeletal Dysplasias. In: Herring JA (Ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*. Fifth Edition. Elsevier, Philadelphia 2014.

- 9- Houston CS, Awen CF, Kent HP. Fatal neonatal dwarfism. *J Canad Assoc Radiol* 1972; 23: 45-61.
- 10- Johnston CE. Scoliosis in metatropic dwarfism. *Orthopedics* 1983; 6(4): 491-498.
- 11- Kang SS, Shin SH, Auh CK, Chun J. Human skeletal dysplasia caused by a constitutive activated transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) cation channel mutation *Exp Molecular Med* 2012; 44(12): 707-722.
- 12- Kannu P, Aftimos S, Mayne V, Donnan L, Savarirayan R. Metatropic dysplasia: clinical and radiologic findings in 11 patients demonstrating long-term natural history. *Am J Med Genet* 2007; 143A: 2512-2522.
- 13- Krakow D, Vriens J, Camacho N, Luong P, Deixler H, Funari TL, Bacino CA, Irons MB, Holm IA, Sadler L, Okenfuss EB, Janssens A, Voets T, Rimoin DL, Lachman RS, Nilius B, Cohn DH. Mutations in the gene encoding the calcium-permeable ion channel TRPV4 produce spondylometaphyseal dysplasia, Kozlowski type and metatropic dysplasia. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 307-315.
- 14- Maroteaux P, Spranger JW, Wiedemann HR. Der metatropische Zwergwuchs. *Arch Kinderheilk* 1966; 173: 211-226.
- 15- Michail J, Matsoukas J, Theodorou SD, Houliaras K. Maladie de Morquio (osteochondrodystrophie polyepiphysaire deformante) chez deux freres. *Helv Paediat Acta* 1956; 11: 403-413.
- 16- Shohat M, Lachman R, Rimoin DL. Odontoid hypoplasia with vertebral cervical subluxation and ventriculomegaly in metatropic dysplasia. *J Pediatr* 1989; 114(2): 239-243.

7.10. Prader-Willi Sendromu

H. Yener ERKEN

GİRİŞ:

Prader-Willi sendromu (PWS) babadan gelen kromozom 15 (q11-13) üzerindeki 7 genin (veya bazı altgruplarının) silinmesi veya ortaya çıkmaması (kromozom 15q parsiyel silinmesi) ile seyreden nadir bir genetik hastalıktır. Aynı kromozomun anneden gelen (maternal) kopyasında PWS'a yol açan genler baskılanmış olduğundan hastalık dominant geçiş gösterir. Kayıp bölgenin anneden gelen 15. kromozomda olması ise tamamen başka bir hastalığa, Angelman sendromuna yol açar⁽³⁾. PWS ilk olarak 1956 da Andrea Prader, Heinrich Willi, Alexis Labhart ve Guido Fanconi tarafından 1956'da tarif edilmiştir⁽¹²⁾. PWS'nun karakteristik bulguları; düşük kas tonusu, kısa boy, seksüel gelişimin tamamlanmaması, kognitif bozukluklar, davranışsal problemler, kronik açlık hissi ile ilişkili aşırı yeme ve hayati tehdit edici obezitedir. Hastalığın görülme sıklığı değişiklik göstermekle beraber ortalama her 16000 canlı doğumda bir olarak kabul edilebilir. Bu sendrom erkek ve kız çocuklarda eşit oranda görülmektedir^(2,5,13). Hastalığın erken tanısında ve ayırıcı tanıda genetik analiz en kesin sonuç veren yöntemdir.

BULGU VE SEMPTOMLAR:

Hastaların bulgu ve semptomları birçok çeşitlilik gösterir. Yenidoğan döneminde solunum ve beslenme sorunları sıklıkla görülür. Hastalar hipotonik ve gevşektir. PWS'lu hastalarda en belirgin özellik, bir ve dört yaş arasında görülmeye başlanan ve ömür boyu süren büyük bir iştah artışıdır. Aşırı şişmanlık düşük kalorili diyet ve egzersiz yoluyla önlenir. Fazla yağ birikimi özellikle göğüs ve göğüs altında yoğunlaşırken (merkezi yağlanma), kollar ve bacaklar zayıf kalabilir (Şekil-1). Bu hastalarda psikomotor gelişim gecikir. Çocuklar, genel olarak iki yaşını doldurduktan sonra destek olmaksızın yürür, üç-dört yaşında veya daha geç konuşmaya başlarlar. Kelimeleri kavrama yeteneği genellikle kendilerini sözlü olarak ifade etme yeteneğinden daha iyidir. Bir çoğunda öğrenme zorluğu vardır ⁽¹⁻⁴⁾.

PWS'li küçük çocuklar genel olarak neşeli ve sakindirler. Zamanla bir çoğunda, başkalarına anlaşılmasız gelebilecek, öfke patlaması ve üzüntü eğilimi ortaya çıkar. Bu durum özellikle, yemek miktarını azaltmaya yönelik girişimler gibi, ani rutin değişimlerinde meydana gelir. PWS'lu



Şekil-1. İspanyol ressam Juan Carreno de Miranda'nın Prader-Willi sendromlu bir kızı 1680 yılında resmettiği tablosu.

hastaların pek çoğu dış görünüm olarak birbirine benzer ve göreceli olarak dar, mimiksiz bir yüzleri vardır, ağızları açık durur ve dudak kenarları aşağı sarkıktır. Kardeşlerine ve ebebeynlerine göre daha açık renk saçlı ve tenli olabilirler. Bir çoğunda şaşılık veya başka görme bozuklukları vardır. Gözleri badem biçimindedir. Pek çoğunun elleri ve ayakları küçüktür. Cinsel organları genellikle az gelişmiş olup, ergenlik gelişimi eksiktir ve ergenliğe girmeleri gecikir. Boy uzaması düşüktür. PWS'lu hastalardaki semptomlar genellikle aşama aşama ortaya çıkar ^(2,13).

Doğum sonrasında var olabilen bulgular şunlardır.

- Zayıf kas tonusu
- Ayırıcı yüz şekli: (Badem şekli gözler, şakaklarda daralma, üst dudakta incelleme ve ağızın açık durması vb.)
- Gelişme geriliği (Azalmış kas tonusuna bağlı olarak zayıf emme refleksi nedeniyle görülür)
- Göz koordinasyonunun yokluğu (Şaşılık)
- Genel olarak uyaranlara yetersiz cevap

Erken çocukluktan erişkinliğe kadar sıklıkla görülen bulgular şunlardır.

- Aşırı iştah ve hızlı kilo alımı (PWS'li çocukların en belirgin bulgusudur.),
- Gelişmemiş cinsel organlar (Hipogonadizm),
- Entelektüel yetersizlik, konuşma ve iletişim problemleri,
- Motor gelişimde gecikme,
- Yetersiz fiziksel gelişim ve büyüme (Büyüme hormon tedavisi gerektirebilirler),
- Davranış problemleri (Aşırı intaçlık, kızgınlık, kontrolcülük, obsesif kompulsif bozukluk. Özellikle yemeleri kısıtlandığında öfke nöbetleri görülmesi tipiktir),
- Uyku problemleri (Uyuma döngüsünde bozulma ve uyku apnesi),
- Diğer endokrin problemler (Hipotirodizm, büyüme hormon eksikliği, adrenal yetersizlik),

- İskelet sistemi bozuklukları: (Klinodaktili, dizde valgus instabilitesi, osteoporoz),
- Omurga deformiteleri.

TEDAVİ:

PWS genetik bir hastalıktır ve nedene dayalı bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastada ortaya çıkan problemlere göre tedavi hastaya özel belirlenir. Bedensel egzersiz eşliğinde beslenme takibi oldukça önemlidir. Hastaların birçoğu, istenen boy uzaması ve kas kütlesi sağlanması amacıyla büyüme hormonu ile tedavi edilir. Hastalarda öğrenme, konuşma ve iletişim, motor gelişimleri ile ilgili problemler izlenebildiği için erken dönemde fizik tedavi, davranış ve konuşma terapisine başlanmalıdır. Ağrı eşiklerinin yüksek olmasından dolayı, enfeksiyonları tespit etmek zordur. Bu nedenle de sürekli takip altında olmaları gerekir⁽⁴⁾.

PWS'lu HASTALARDA OMURGA DEFORMİTELERİ:

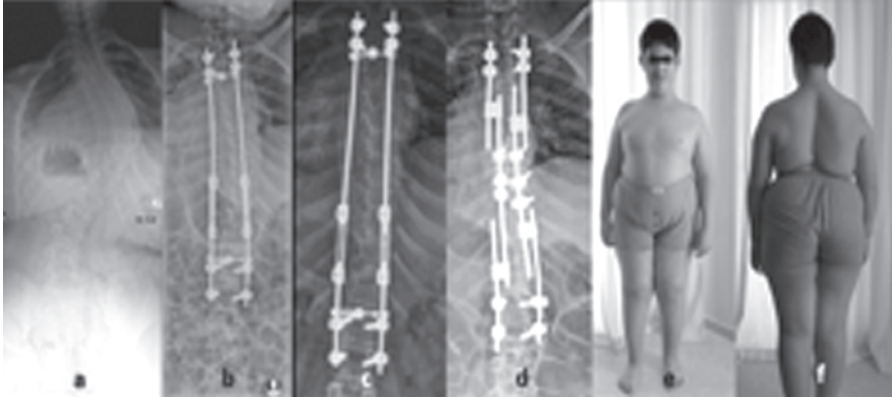
PWS'li çocuklarda omurgada koronal ve sagittal plan deformiteleri sıklıkla görülür. Skolyozun görülme sıklığı literatürde % 45-86 arasında değişmektedir. Hiperkifotik deformite sıklığı ise ortalama % 40 olarak bildirilmiştir^(5,7). PWS'li hastalardaki skolyozun tedavisiyle ilgili az sayıda literatür bilgisi bulunmaktadır^(1,5-7,11,14-17).

Genel olarak skolyozun başlangıcı, eğriliğin şekli, ilerlemedeki gidişat, tedavi önerileri ve cerrahi tedavi endikasyonları adolesan idiopatik skolyoz (AİS) ile benzerlik gösterir. Hastaların % 15-20'si aktif tedavi gerektiriler ve deformitenin adolesan döneminde hızlı ilerleme riski yüksektir⁽⁵⁾. Bu hastalarda büyüme hormonu tedavisi başarılı sonuçlar vermesine rağmen büyüme hormonunun spinal deformitedeki ilerlemeyi arttırıp arttırmadığı konusu halen tartışmalıdır⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Spinal deformite tedavisinde korsenin kullanımı da tartışmalı bir konudur. Tedavi algoritması AİS'li hastalar ile benzerlik gösterir ancak korsenin şekillendirilmesinin ve hasta tarafından kullanımı hastanın

obezitesi nedeniyle son derece zordur⁽⁷⁾. Korse'nin sık modifikasyonu hastanın kilosunda sık değişim görülmesi nedeniyle gerekir.

PWS'lu hastaların AIS hastalarından bir farkı da kardiyopulmoner yetmezliğin nöromusküler güçsüzlük ve obezite nedeniyle 100 dereceden daha düşük kifo-skolyoz olgularında ortaya çıkabilmesidir⁽⁸⁾. Çocukluk ve erken adolesan dönemde ortaya çıkabilecek birçok klinik durum nedeniyle bu hastaların spinal deformite tedavisi gecikebilir. Bu da deformitelerin ilerlesine neden olur ve hastaların yaşam kalitesinde negatif sonuçlar doğurur. Spinal deformitenin geç tedavisi sendromun diğer fenotipik özellikleri nedeniyle zaten etkilenmiş olan solunum ve kardiyovasküler sistemlerdeki bozuklukları daha da belirgin hale getirebilir. Daha genç hastalarda büyüyen rod kullanımıyla ilgili yeterli yayın henüz olmamasına rağmen bu hastalarda büyüyen rod tedavisi planlanabilir. Ancak hastaların ileride kısa boylu olacağı ve büyüme hormonunun potansiyel etkileri de tedaviyi planlarken hesaba katılmalıdır⁽⁵⁾. Pedikül vidaları ile posterior segmental enstrümantasyon ve anestezi tekniklerindeki ilerlemeler spinal deformitesi olan PWS'lu hastaların cerrahi tedavisini son dönemde kolaylaştırmıştır. Bu hastalarda posterior segmental enstrümantasyon ile stabil bir deformite düzelimi elde edilebilmektedir (Şekil-2).



Şekil-2. Yedi yaşında 70 derecelik skolyozu olan Prader-Willi hastasının AP grafisi izlenmekte **b)** Bu hastaya büyüyen rod uygulandı ve eğriliği 24 dereceye indirildi. **c)** 6 aylık aralarla 4 kez uzatma sonrasındaki grafisi izlenmekte. **d)** Hastaya büyüme hormonu tedavisi başlanmasına karar verilmesi üzerine büyüyen rod sistemi büyüme yönlendirilmesi sistemiyle değiştirildi. **e-f)** Hastanın büyüme hormonu tedavisi devam ederken en son klinik görüntüsü izlenmekte.

KAYNAKLAR:

- 1- Accadbled F, Odent T, Moine A, Chau E, Glorion C, Diene G, de Gauzy J. Complications of Scoliosis Surgery in Prader-Willi Syndrome. *Spine* 2008; 33 (4): 394-401.
- 2- Cassidy SB. "Prader-Willi syndrome". *Journal of Medical Genetics* 1997; 34 (11): 917-923.
- 3- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. "Prader-Willi syndrome". *Genetics in Medicine* 2011; 14 (1): 10-26.
- 4- Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2013; 1: 14.
- 5- Greggi T, Martikos K, Lolli F, Bakaloudis G, Di Silvestre M, Cioni A, Bròdano GB, Giacomini S. Treatment of scoliosis in patients affected with Prader-Willi syndrome using various techniques. *Scoliosis* 2010; 5: 11.
- 6- Gurd AR, Thompson TR. Scoliosis in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Orthop* 1981; 1(3):317-320.
- 7- Kroonen LT, Herman M, Pizzutillo PD, Macewen GD. Prader-Willi syndrome: clinical concerns for the orthopaedic surgeon. *J Pediatr Orthop* 2006; 26 (5): 673-679.
- 8- Laurance BM, Brito A, Wilkinson J. Prader-Willi syndrome after age 15 years. *Arch Dis Child* 1981; 56 (3): 181-186.
- 9- Lee PD. Disease management of Prader-Willi syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3 (10): 1451-1459.
- 10- Nagai T, Obata K, Ogata T, Murakami N, Katada Y, Yoshino A, Sakazume S, Tomita Y, Sakuta R, Niikawa N: Growth hormone therapy and scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2006; 140 (15): 1623-1627.
- 11- Osebold WR, Yamamoto SK, Hurley JH. The variability of response of scoliotic spines to segmental spinal instrumentation. *Spine* 1992; 17 (10): 1174-1179.
- 12- Prader A, Labhart A, Willi H, Fanconi G. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Idiotie bei Kindern und Erwachsenen, die als Neugeborene ein myotonieartiges Bild geboten haben. VIII International Congress of Paediatrics, Copenhagen, 1956.
- 13- "Questions and Answers on Prader-Willi Syndrome". Prader-Willi Syndrome Association. Retrieved February 2, 2012.
- 14- Rees D, Jones MW, Owen R, Dorgan JC. Scoliosis surgery in the Prader-Willi syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 1989; 71 (4): 685-688.
- 15- Soriano RM, Weisz I, Houghton GR. Scoliosis in the Prader-Willi syndrome. *Spine* 1988; 13 (2): 209-211.

- 16- Tokutomi T, Chida A, Asano Ishiwata T, Koike Y, Motegi A, Asazuma T, Nonoyama S. A non-obese boy with Prader-Willi syndrome shows cardiopulmonary impairment due to severe kyphoscoliosis. *Am J Med Genet A* 2006; 140 (18): 1978–1980.
- 17- Yamada K, Miyamoto K, Hosoe H, Mizutani M, Shimizu K. Scoliosis associated with Prader-Willi syndrome. *Spine J* 2007; 7 (3): 345–348.

7.11. Proteus Sendromu

Hakan Serhat YANIK

GİRİŞ:

Proteus sendromu (PS); kas-iskelet sistemi, santral sinir sistemi, bağ dokusu ve cilt başta olmak üzere herhangi bir germ tabakasından kaynaklanan dokuları etkileyerek bazı vücut bölümlerinin asimetrik, orantısız ve ilerleyici şekilde aşırı büyümesi, epidermal nevüsler, düzensiz yağ dokusu dağılımı, vasküler ve lenfatik malformasyonlar, visseral organ anomalileri ile karakterize nadir görülen konjenital hamartamatöz bir bozukluktur ^(2-3,6). Fil adam hastalığı, elattoproteus sendromu, parsiyel gigantizm isimleri ile de bilinmektedir ⁽⁴⁾.

Sendrom ilk olarak 1979 yılında Cohen ve Hayden tarafından iki olgu ile yeni hamartamatöz bir bozukluk olarak tanımlanmıştır ^(1,3,5). 1983 yılında Alman pediatrist Hans-Rudolf Wiedemann benzer bulguları olan dört olguda hastalığı ilk kez Proteus sendromu olarak literatürde adlandırılmıştır. Proteus antik Yunan mitolojisinde düşmanlarından korunmak için şekil değiştirebilen bir deniz tanrısı olarak bilinmektedir.

Wiedemann sendromun klinik bulgularının çok değişken ve geniş spektrumlu olması, her hastada tüm belirtilerin bulunmaması ve tanısının zorluğu nedeniyle, hastalığa Proteus sendromu ismini vermiştir ^(2-3,5-6,11,16,23). Aynı zamanda tarihte 'fil adam hastalığı' olarak ilk kez 1884 de Treves'in

nörofibromatozis tip 1 olarak tanımladığı bu şekilde ünlü olan Joseph Merrick'in ve daha sonra 1928'de Graetz, 1976'da Temtany ve Rogers'ın tanımladığı olgularında günümüzde aslında Proteus sendromu olduğu düşünülmektedir (6,11,21). Klinik bulgularının değişken ve geniş spektruma sahip olması ve her hastada farklı belirti verebilmesi nedeniyle tanı konulamadan, diğer aşırı büyüme sendromları ile benzerliğinden dolayı yanlış tanı almaktadır. Bu nedenle ilk defa 1999'da Biesecker tarafından tanı kriterleri tanımlanmış ve 2004'de Turner tarafından bu kriterler revize edilmiştir (2,21).

PS sporadik olarak oldukça nadir görülür. Prevelansı yaklaşık olarak 1/1.000.000 canlı doğum olarak bildirilmektedir. Sıklığı ırksal yada etnik bir farklılık göstermemektedir. Literatürde bildirilen olgu sayısı iki yüz civarındadır. Erkek/ kadın oranı 1,9/1 olarak bildirilmektedir (3,5-6,16,21).

GENETİK VE PATOGENEZ:

PS nun etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte ilk kez 1987'de Happle tarafından sporadik ortaya çıkan ve mozaik olmayan şekliyle oluştuğunda ölümcül olan bu nedenle mozaik ve postzigotik bir gen mutasyonunun hastalıktan sorumlu olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (3-5,6,10,23).

Bu hipoteze göre mozaik değişim genel mutasyondan farklıdır. Vucudumuzdaki milyonlarca hücrenin kendi içinde fonksiyonları için kodlanmış bilgileri mevcuttur. Mozaik mutasyonda bu genetik kod sporadik olarak bazı vucut bölgelerindeki sadece belirli bazı hücrelerde mutasyona uğramaktadır. Bu durumda PS'de olduğu gibi asimetric anormal aşırı büyüme ile sonuçlanmaktadır (5-6,16,23). Bazı araştırmacılar 10. kromozomdaki PTEN supresör genindeki mutasyonun PS'na sebep olduğunu düşünmekle birlikte birçok araştırmacı tarafından PTEN geninde mutasyon olmadığı gösterilmiştir (5-8,10,16).

Son çalışmalar da ise PS nun etyolojisinde kromozom 14q32.33 de lokalize AKT1 (c.49G>A,p.Glu17Lys) onkogenindeki somatik (embriyonun fertilizasyonundan sonra) mutasyonun mozaik şekilde etkili olduğu kabul edilmektedir. AKT 1 onkogenindeki mutasyon tanı kriterlerine göre PS tanısı alan hastaların % 90 nında gösterilmiştir (6-7,16).

AKT1 geni, tirozin kinaz reseptöründe hücre büyümesi, apoptozis, glukoz metabolizması ve hücre migrasyonu gibi süreçleri düzenleyen sinyal transdüksiyonunda anahtar rol oynayan AKT 1 kinaz mediatörünü kodlamaktadır (4,6,16).

AKT1 deki mutasyon, fosforilasyon ile BAD, procaspase-9, FOXO transkripsiyon faktör gibi proapoptotik faktörleri inhibe etmektedir. Böylece hücre ölümünü engellemekte, hücrelerin yaşamasını ve dokuların büyümesini desteklemektedir. Ayrıca Ser473 ve Thr308 fosforilasyonu yoluyla AKT1 in PS daki onkojenik mekanizmadan da sorumlu olduğu düşünülmektedir (6,16).

Somatik gen mutasyonunun mozaizmi hipotezini, PS için karakteristik olan vücudun bazı bölgelerinde ortaya çıkması, etkilenen dokuların rasgele dağılımı sonucu çok çeşitli fenotipin olması, hastaların çocuklarında ve kardeşlerinde görülmemesi ve sendromun sporadik yapısı desteklemektedir (3,5).

Gametogenezis esnasında mutasyonun zamanlaması da fenotipi etkilemektedir. Erken postzigotik mutasyon bunu daha fazla hücreye taşıyarak çok ciddi anomaliye sebep olurken, geç dönemdeki mutasyonda daha az klinik etkilenme görülmektedir (17). Sonuç olarak günümüzde PS nun AKT 1 genindeki sporadik, mozaik dağılım gösteren, somatik mutasyon sonucu oluştuğu kabul edilmektedir.

KLİNİK:

PS temel olarak birçok dokuyu etkileyerek postnatal dönemde düzensiz, ilerleyici, şekil bozukluklarına yol açan orantısız aşırı büyüme şeklinde belirti verir (3,5-6). Klinik belirtileri tipik olarak daima asimetrik ve hastalar arasında lezyonların lokalizasyonu önemli biçimde değişkenlik gösterir. Hastalık klinik olarak sıklıkla kemik, bağ dokusu, cilt, vasküler yapılar ve yağ dokusu olmak üzere herhangi bir dokuyu da etkileyebilir (5,21). Genellikle prenatal ve neonatal dönemde belirti vermezken, sıklıkla 6-18. aylarda başlayan korkutucu şekilde asimetrik büyüme çocukluk çağında aralıksız şekilde hızla ilerlemekte ve adolesan dönemde yavaşlamaktadır. Aşırı büyümenin orantısız ve asimetrik olması ile diğer büyüme sendromlarından ayrılır (6,21).

PS da etkilenen vücut bölgesinde; diğer orantılı aşırı büyüme sendromlarında görülmeyen, periartiküler bölgeleri etkileyerek kemikte belirgin şekilde düzensizlik yaratacak yapısal değişiklikler ortaya çıkması tanıda anahtar rol oynar (3,5,12,14). En sık el ve ayaklarda görülmekle birlikte herhangi bir vücut bölgesinde de olabilir (3,6,12). Bunların sonucunda; kafatası kemiklerinde aşırı büyüme, anormal kemik kenarları ile sonuçlanan değişik derecede kalsifikasyonun eşlik ettiği osteoid hiperproliferasyon, anormal kalsifiye bağ doku, etkilenen eklemde hareket kısıtlılığına yol açan eklem aralığına kemik invazyonu, üzerini örten yumuşak dokuda sıklıkla yetmezliğe yol açan anormal ince korteksli, kalın trabeküllü uzun kemik büyümesi görülür (12,20-21).

Makrodaktili (elde en sık 2. parmak) ve alt ekstremitte uzunluk eşitsizliği çarpıcı ve sık görülen bulgulardandır. Bunların dışında dizde valgus deformitesi (intraartiküler büyümenin bozulması nedeniyle), koksa valga, ayak arkası deformiteleri, kraniyofasiyal anomaliler ve bunun sebep olduğu nöbetler, periferik tuzak nöropatileri, klinodaktili, anormal vertebral yapılar, kosta anomalileri, makrosefali, pektus ekskavatum ve uzun boyun bölgesi görülebilir. Kas iskelet sisteminin etkilediği bu sendromda özellikle eller, ayaklar ve dizler, travma ve iatrojenik yaralanmaya yatkın hale gelmektedir (5,6,9,20).

Sonuç olarak diğer tüm aşırı büyüme sendromlarında orantılı büyüme ile genel iskelet yapısı korunurken PS da büyümenin orantsız olması ile iskelet yapısının bozulması temel kas iskelet sistemi bulgusudur (3,5-6,9,12).

Histolojik olarak kalın kollajen lifleri ile genişlemiş dermis içeren serebriform nevus en sık görülen cilt lezyonudur. Başlangıçta lokalize cilt kalınlaşması şeklinde iken zamanla kalınlaşma artar ve serebriform şeklinde de isimlendirilmesine neden olan beyin dokusuna benzer oluklar oluşur. Serebriform bağ dokusu nevüsü varlığı halinde, PS tanısı için majör tanı bulgusudur ve spesifiktir. Bununla birlikte her hastada bulunmayabilir (1,5,8,21).

Sıklıkla ayağın plantar yüzünde, elin palmar tarafında oluşmakla birlikte daha seyrek olarak göğüs duvarında, karın bölgesinde ve parmakların lateral ve dorsal bölgelerinde ve burunda görülmektedir. Ayak tabanında olduğunda ağrı, kaşıntı, enfeksiyon, kanama, eksüstasyon, yürüme güçlüğü gibi semptomlara neden olur (1,5,10).

Epidermal nevüs bronz-kahverengi veya kahverengi-siyah renkli, doğumda da görülebilen bir başka cilt lezyonudur. Genellikle ciltten kabarık, iyi sınırlandırılmış, damarlı ve pürtüklü bir dokuya sahiptir. Boyunda, karında veya ekstremitelerde sıklıkla multipl sayıda bulunur. Histopatolojik olarak akantozis, papillomatozis ve hiperkeratozis ile karakterizedir ^(5-6,10). Düzensiz dermal hipoplazi ve hipopigmentasyon alanları görülebilir ⁽⁶⁾. Epidermal nevüs genişleme açısından daha stabil iken serebriform bağ doku nevüsü progresif olarak büyüme eğilimindedir ⁽¹⁰⁾.

Yağ dokusu da sıklıkla etkilenmektedir. Özellikle vücudun ön ve arka duvarında ve ekstremitelerde subkutanöz yağ dokusunda asimetri görülür. PS da anormal yağ dokusu dağılımı; lipomlar, lipohioplazi, lokalize yağ depozitleri veya parsiyel lipohioplazi şeklindedir. Lipohioplazi de subkutanöz yağ dokusu azalmış veya yoktur. Sıklıkla gövde ve alt ekstremitelerde görülür. Aynı hastada farklı bölgelerde hem lipoatrofi hemde lipomatöz değişiklikler bir arada bulunabilir ^(5-6,17,21).

Vasküler ektazi, hemanjiom, lenfanjiom ve variköz venler gibi damarsal anomalilere de (kapiller, venöz veya lenfatik) damarlardaki yağ dokusundaki büyümesi nedeniyle sıklıkla rastlanmaktadır. Bu lezyonlar yavaş akımlı olup tromboemboli riskini artırmakta ve 'şarap lekesi' şeklinde görülebilmektedir ^(6,12,14). Visseral organ anomalilerine daha az rastlanır. Sıklıkla splenomegali, asimetric megaensefali, kistik akciğer hastalığı ve pulmoner emboli şeklinde belirti vermektedir ^(5-6,12).

PS ile ilgili neoplazmlar ise; sıklıkla lipom, lenfanjiom, hemanjiom, ovarian kist adenom, paratiroid bezin monomorfik adenomlarıdır. Lipomlar aslında neoplastik olmayıp hiperplaziye sekonder olarak görülür, multipl sayıda olabilir ^(6,21). Subkutanöz olabildiği gibi abdomen de görülebilir. Ancak diğer sendromların aksine PS da lipomlar agresif büyüme göstererek kas dokusunu, abdomen, toraks ve spinal kanalı infiltre edebilir. Neoplazmlar genellikle ikinci dekada ortaya çıkar. Daha az sıklıkla; menenjiom, testisin papiller adenokarsinomu, mezotelioma da görülebilir ^(6,12,19,21).

PS da mental yetersizlik, bazı vakalarda beyin anomalileri ve nöbetlerinde eşlik ettiği tipik yüz şekli tanımlanmıştır. Buna göre hastalarda; dolikosefali (uzun bir kafaya sahip olmak), oksiput çıkıntının belirginleşmesi, uzun yüz yapısı, hafif ptozis, düşük nazal kemer, geniş burun delikleri ve istirahatte iken ağzın açık olması özgün bulgulardır ^(2-3,5-6,21).

PS da erken dönemde mortalitenin en sık nedeni geniş vasküler malformasyonların neden olduğu derin ven trombozu, pulmoner emboli ve solunum yetmezliğidir. Bu nedenle özellikle cerrahi işlem uygulanacak hastalarda hematolog kontrolünde antitrombotik profilaksi hayati öneme sahiptir^(3,6,9,21).

Sendromun seyrek olarak görülmesi, klinik spektrumunun oldukça geniş olması, polimorfik özelliği, kolay uygulanabilen tanı testi olmaması ve benzer fenotipe sahip başka sendromların da bulunması nedeniyle PS nun tanısı oldukça zordur. Ayrıca hastalığın çoğu belirtisinin çocukluk çağında ve adolosan dönemde ortaya çıkması erken tanıyı güçleştirmektedir. Hastalığın tanısı tamamen klinik belirtilere ve radyolojik bulgulara dayanılarak konulmaktadır^(3,9,11,21). Tanıdaki bu zorluğu ve yanlış tanıyı önlemek için tanı kriterleri oluşturulmuştur. Tanı kriterleri genel ve spesifik olarak ikiye ayrılmıştır. Genel kriterler tanı için zorunlu iken; spesifik kriterler üç alt gruba ayrılmıştır. A grubundan bir veya B grubundan iki veya C grubundan üç kriterin genel kriterlere eşlik etmesi halinde PS tanısı konulmaktadır^(2-3,14,20-21,23) (Tablo-1).

Tablo-1. Proteus sendromu tanı kriterleri

Genel Kriterler: Lezyonların mozaik dağılımı
Sporadik oluşum
Progresif seyir

Spesifik kriterler:

Alt grup A

1) Serebriform bağ dokusu nevisü

Alt grup B

1) Epidermalnevüs
2) Ekstremiteler, kranium, dış kulak yolu, vertebra, iç organlar (dalak ve/veya timüs) en az birinin asimetrik, orantısız aşırı büyümesi
3) Bilateral ovarian kist adenom veya monomorfik paratiroid adenom

Alt grup C

1) Yağ dokusunun düzensiz dağılımı: lipom, bölgesel hipoplazi
2) Vasküler malformasyonlar (lenfatik/kapiller/venöz)
3) Büllöz akciğer hastalığı
4) Fenotipik yüz görünümü

Hastalığın Klippel-Trenaunay-Weber sendromu (doğumda varolan, ciddi yumuşak doku hipertrofisi sonucu sıklıkla alt ekstremitelerde asimetri ve hemanjiom), Mafucci sendromu (enkondromatozis ve hemanjiom), Ollier hastalığı (enkondromatozis), Nörofibromatozis Tip-1 (makrosefali, cafe-au-lait lekeleri ve subkutanöz nörofibromlar), Bannayan-Riley sendromu (makrosefali, kraniofasiyal anomaliler, Hashimoto tiroiditi, polipozis koli), Epidermal nevüs sendromu (nevüs ve ciddi santral sinir sistemi tutulumu) ve “balonlaşma tip” aşırı büyüme olarak bilinen büyümenin sadece kemikte değil aynı zamanda üzerinde ki yumuşak dokuda da olduğu, rölatif olarak stabil olan hemihiperplazi ve multipl lipomatöz sendrom (HHML) gibi diğer hamartamatöz hemihiperplazi sendromlarından ayırıcı tanısı yapılmalıdır^(6,11-14) (Tablo-2).

Tablo-2. Proteus sendromunun ayırıcı tanısı

Proteus sendromunun ayırıcı tanısı

Klippel- Trenaunay sendromu
 Parkers Weber sendromu
 Mafucci sendromu
 Ollier hastalığı
 Nörofibromatozis tip 1
 Epidermal nevus sendromu
 Bannayan- Riley – Ruvalcaba sendromu
 Hemihiperplazi- multipl lipomatozis sendromu
 Ailesel lipomatozis
 Simetrik lipomatozis
 PTEN tümör sendromları
 CLOVE sendromu
 Cowden sendromu

Tanı anında temel bir iskelet sistemi değerlendirmesi yapılmalıdır. Radyolojik olarak iskelet anomalilerini (hiperosteozis, anormal epifizler, eklem içine büyüyen kemikler) değerlendirmek için radyografiler, alt ekstremitte kısıklığı ve omurga deformitelerini ortaya koymak için ortoröntgenogramlardan, asemptomatik ancak agresif seyir potansiyeli olduğu için intra- abdominal lipomları, subkutanöz kitleleri, gelişme

geriliği ve nöbet gibi nörolojik semptomlara sebep olan santral sinir sistemi tutulumunu değerlendirmek amacı ile manyetik rezonans görüntüleme faydalanır. Karakteristik manyetik rezonans bulgusu anormal dokuların içinde aşırı miktarda yağ görülmesidir^(5,12,14,20-21).

Hastalarda tümörlerin erken tanısı prognozu etkilemez. Bu nedenle tümörler için rutin görüntüleme önerilmemektedir^(13-14,20). Toraks içi patolojileri, kranial ve fasiyal deformiteleri değerlendirmek için yüksek rezolusyonlu ve üç boyutlu bilgisayarlı tomografi (BT) bir diğer başvuru radyolojik görüntüleme yöntemidir⁽¹²⁾. Ayrıca vasküler patolojileri değerlendirmek için venogram, doppler ultrasonografi kullanılabilir. Over ve testis deki kitleleri değerlendirmek için USG den faydalanılır^(12,14,20).

PS nun tanısı klinik ve radyolojik değerlendirmelere dayanmaktadır (Tablo-3). Uygun görüntüleme metodlarının kullanılması ve değerlendirilmesi, tanı kriterlerinin uygulanması hastalığın doğru tanı almasını kolaylaştırması açısından önemlidir^(5,14).

OMURGA TUTULUMU:

Spinal deformiteler PS da sık görülen klinik bulgulardandır. Özellikle çocukluk çağında bu deformiteler progresyon gösterirler. Skolyoz PS da sık rastlanan spinal deformitelerdendir^(2,13-14). Hastaların % 45-55 inde özellikle faset ve pediküllerin lokal olarak aşırı büyümesi ve paraspinal/spinal hemanjiom veya lipomların yarattığı asimetrik güçler nedeniyle ilerleyici bir şekilde skolyoz ortaya çıkar^(15,19,22).

Deformite, uzun ve tek, minör bir eğrilik şeklinde olabileceği gibi multipl ve ciddi eğrilikler şeklinde de görülebilir. PS daki skolyozun başlangıç zamanı adeloan idiopatik skolyoz ile benzerlik gösterirse de deformitenin büyüklüğü ve ilerleme oranı dikkat çekicidir^(2,15,20).

İleri derecede deformitelerin düzeltilmesinin zorluğu nedeniyle erken dönemde deformitenin spinal füzyon ile tedavisi önerilmektedir⁽¹⁵⁾. Servikal eğrilikler idiopatik skolyozda nadir iken PS sıklıkla görülür. PS daki servikal skolyoza tipik olarak omurga korpuslarının uzaması ve distorsiyonu ile ciddi boyun hareket kısıtlılığı eşlik eder. Ayrıca buradaki deformite trakea ve spinal kanalı bası uygulayabilir.

Tablo-3. Radyolojik bulgular

İskelet sistemi	Yumuşak doku
Makrodaktili	Anormal ve asimetrik yağ dağılımı
Klinodaktili	Yumuşak doku kitlesi
Ekstremitelerde asimetrik büyüme ve uzunluk farkı	Asimetrik kas gelişimi
Hiperostozis	Ayakta bağ dokusu nevüsü
Bowing deformitesi	Lipomlar veya fokal yağ dokusunda büyüme
Fokalkranial kalınlaşma	Hipertrofik yumuşak doku
Füzyon olmuş kemikler	Vasküler malformasyonlar
Osteoporoz veya osteopeni	Yumuşak doku kalsifikasyonları
Anormal kalkaneus	Musküler atrofi
Asimetrik pelvik kemikler	
Anormal ve uyumsuz kemik yaşı	
Koksa valga	
Litik lezyonlar	
Kosta anomalileri	
Kalça subluksasyonu veya çıkığı	
İç organlar	Santral sinir sistemi
Splenomegali	Asimetrik megalensefali
Nefromegali	Beyaz cevher anomalileri
Hidrosetel	Hidrosetefali
Akciğerde nedbe dokusu	Kavernöz venöz malformasyonlar
Amfizematöz ve kistik akciğer değişiklikleri	Spinal kanal lipomatozisi
Atelektazi	
	Kulak, burun, boğaz
	Mastoidde sıvı birikimi veya mukozal kalınlaşma
	Paranasalsinüste sıvı veya mukozal kalınlaşma
	Anormal orta kulak

Spinal deformite ile birlikte ileri derecede kosta deformitesi olan hastalarda belirgin restriktif akciğer hastalığı görülmektedir^(13,15,20). Bunun dışında megaspondilodisplazinin neden olduğu ciddi kifoskolyoz, servikal, torasik ve lomber defektler, distrofik intervertebral diskler de görülmektedir. Ayrıca agresif şekilde büyüyen vertebral yapıların ve lipomların spinal kanalı invaze etmesi sonucu spinal korda direkt bası ile

parapleji gibi nörolojik semptomlara sebep olması da mümkündür. Bunların semptom vermeden cerrahi olarak çıkarılması önerilmemekle birlikte, spinal tutulum olduğunda rezeke edilmesi de son derece zordur ^(12,22).

PS daki skolyozda cerrahi komplikasyon riskini artıran ve planlamayı zorlaştıran omurganın ciddi distorsiyonu olduğu için cerrahi tedavi düşünülen hastalarda yüksek çözünürlüklü ve üç boyutlu BT ile detaylı inceleme yapılmalıdır. Skolyoz tanısı konulan hastalarda MR ile intraspinal bölgenin spinal kord kompresyonu riski açısından periodik olarak taranması önerilmektedir ^(9,12-13).

Yine erken dönemde servikal bölgenin MR incelemesi hem servikal omurgaya hem de çevresindeki yumuşak dokulara cerrahi müdahale açısından karar verilmesinde ve anestezi esnasında entübasyonu riskli kılan trakea çevresindeki aşırı büyüme gösteren yapıları ortaya koymak açısından önemlidir ⁽²⁰⁾.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

PS tanısı konuluktan sonra tedavi için değerlendirme, hastalığın doğasında olan farklılık ve zorluk nedeniyle multidisipliner yaklaşım ile yapılmalıdır ^(9,19). Genetisyen, pediatrist, nörolog, hematolog, radyolog, dermatolog, psikiyatrist ve ilgili cerrahi bölümlerinde (ortopedi, plastik cerrahi, beyin cerrahisi) dahil olduğu geniş bir ekip tarafından tedavi planlanmalıdır ⁽¹⁹⁾.

PS nun oldukça seyrek görülmesi, tanı için kullanılan laboratuvar testlerinin olmaması ve diğer aşırı büyüme sendromları ile klinik bulgularının sıklıkla karıştırılması nedeniyle, radyolojik bulguların ve klinik tanı kriterlerinin doğru şekilde kullanılması, profilaktik ve semptomları tedavi edici prosedürlerin erkenden uygulanabilmesi açısından önemlidir ⁽⁹⁾.

Cerrahi tedavi genel olarak komplikasyonları mümkün olduğunca minimize etmek amacı ile semptomatik lezyonlar için düşünülmelidir. Bu yaklaşımın tek istisnası yüksek oranda malignite riski nedeniyle over ve testislerde olan kitlelerdir. Bu lezyonlar tespit edildiğinde agresif

şekilde tedavi edilmelidir⁽¹⁹⁾. Ancak hastalığın doğası gereği aşırı büyümenin devam etmesi nedeniyle nedeniyle nükslerin sık görülebileceği unutulmamalıdır^(9,11,20). Ayrıca bu hastalarda trakea etrafındaki dokuların aşırı büyümesi, anormal diş yapısı, akciğer kistleri, kaslardaki atrofi ve kosta anomalileri ve spinal deformitelerin neden olduğu restriktif akciğer problemleri nedeniyle entübasyon da oldukça riskli ve zor olmaktadır^(11,19).

Genel yaklaşım hastalarda cerrahi tedavi uygulamadan önce avantajları ve riskleri dikkatlice değerlendirerek karar verilmesidir^(5,9,18,20).

Erken dönemde mortalitenin en sık nedeni vasküler malformasyonlar nedeniyle oluşan derin ventrombozunun neden olduğu pulmoner embolidir. Bu nedenle cerrahi tedavi uygulanacak hastalara hematolog kontrolünde antitrombotik profilaksi uygulanmalıdır⁽¹³⁾. Kronik antikoagulan kullanımı önerilmemektedir.

Heparin ve warfarin aynı zamanda kullanılabilir. Heparin hemen etki ederken, warfarin 2-3 gün sonra etki etmeye başlar. Pulmoner kistik lezyonlar, atelektazi, pnomoni ve solunum yetmezliği açısından hastalar takip edilmelidir^(3,5-6).

Geniş büllöz lezyonların cerrahi olarak tedavisi bazı vakalarda gerekli olabilir. Ancak skolyozun eşlik ettiği olgularda bu girişim oldukça zor ve komplikedir^(13,20).

Kemik anomalilerine eşlik eden asimetri etkilenen ekstremitenin işlevselliğini korumak için tedavi edilmelidir⁽⁹⁾. İskelet sistemi problemleri için değişik yaklaşımlar vardır. Asimetrik epifiz büyümesi için küretaj veya stapler ile epifizyodez veya epifizyostazis, alt ekstremitte uzunluk farkı için uzun kemiklere osteotomi ile kısaltma veya kısa tarafa uzatma (İllizarov ile distraksiyon) uygulanabilir^(5,6,18,20).

Epifizyodez daha az invazif olması ve erken mobilizasyona izin vermesi açısından osteotomiye oranla daha fazla tercih edilmektedir⁽¹⁸⁾. Uzunluk farkı fazla olmayan olgularda taban yükseltici kullanılır⁽⁵⁾.

Eklem hareket kısıtlılığı olan vakalarda eklem protezi uygulanması düşünülebilir. Genu valgum gibi deformiteler, osteotomi ile düzeltilebilmektedir^(5,9,20).

Ekstremitenin ileri derecede büyümesi durumunda selektif embolizasyon uygulanması bir diğer tedavi seçeneğidir. Cerrahi müdahale için belirli bir zamanlama yoktur. PS olan hastaları tedavide kesinlikle gerekli olduğu zamana kadar cerrahi yüksek komplikasyon riski nedeniyle ertelenmelidir düşüncesinin yanında cerrahi girişim uzun süre ertelenirse hastaların fonksiyonel olarak fayda görme oranını azalması gibi bir paradoks söz konusudur^(3,20). Ancak fonksiyonel kısıtlılık başladığında cerrahi tedavi düşünülmelidir. Bazen aşırı büyüme ve deformitenin ileri derecede olması displastik kemik kütlesi içerisinde epifize müdahaleyi teknik olarak güçleştirir^(6,20).

Bazı hastalarda kemik deformitelerinin sebebi olarak yumuşak doku kontraktürleri görülebilir, bu durumlarda gevşetme prosedürleri ile ekstremitenin fonksiyonu korunarak ağrı azaltılabilir⁽²⁰⁾.

Ekstremitede kontrol edilemeyen, ileri derecede büyüme ve eklem hareket kısıtlılığı durumlarında nonfonksiyone dokunun amputasyonu ve yerine protez uygulaması hayat kalitesini artıran bir yaklaşım olarak düşünülebilir. Ancak amputasyon güdüğünün aşırı büyümeside bir başka sorun olarak bu tedavi de ortaya çıkmaktadır^(6,20).

Skolyoz ve vertebral aşırı büyümenin sık görülmesi ve kısa sürede ilerlemesi nedeniyle, erken fark edilmesi ve sık takip edilmesi PS da önemlidir. Skolyozun hızlı ilerlemesi ve hayatı tehdit eden sonuçları olması nedeniyle PS olan çocuklarda $< 10^\circ$ eğriliklerde dahi korse kullanımını önerenler vardır. Ancak korse kullanımının etkisi bilinmemektedir⁽²⁰⁾. Restriktif akciğer hastalığına neden olan ciddi kifoskolyoz gelişimini önlemek amacı ile asimetrik büyüme gösteren omurgaya spinal füzyon uygulanmalıdır⁽⁵⁻⁶⁾. Ama füzyona rağmen deformite progresyon gösterebilmektedir⁽¹¹⁾.

Rijit deformitenin yetersiz düzelmesini, rekürrensi ve adding -on fenomenini önlemek amacıyla her seviyeye bilateral pedikül vidası uygulanarak uzun ve rijit fiksasyon, her seviyeye radikal fasetektomi, torakal ve lomber ostetomiler PS daki skolyoz tedavisinde önerilen cerrahi yaklaşımlardır.

Osteotomiler yalnızca deformiteyi düzeltmek için değil aynı zamanda redüksiyon ve enstrümantasyon sonrası kemik yüzeylerin temasını artırmak için yapılmalıdır. Bu şekilde füzyonun sağlanması ve rekürrensin

önlenmesi amaçlanmaktadır. PS daki spinal deformitelerin düzeltilmesi için literatürde özellikle belirtilen bir teknik veya enstrumantasyon tipi bulunmamaktadır.

Genellikle multilevel osteotomilere, dekompresyona olanak sağlayan ve tromboemboli komplikasyonu göz önüne alındığında kanamanın daha az olduğu posterior yaklaşım tercih edilmektedir. Postoperatif dönemde ağrıların azaltılması ve hastanın daha rahat etmesi için füzyon sağlanana kadar yaklaşık 3 ay TLSO korse kullanılması önerilmektedir^(13,15).

Progresif seyirli lipomların spinal kanala invaze olup spinal kord basısına neden olduğu durumlarda laminektomi ile dekompresyon yapılarak tümöral yapıların çıkarılması önerilmektedir. Ancak bu anjiolipomların rezeksiyonu ciddi kanama ile sonuçlanabilir. Bu nedenle spinal kord basısı nedeniyle rezeksiyon düşünüldüğünde preoperatif anjiografik embolizasyon yapılmalıdır^(5-6,15).

Yağ dokusunun aşırı büyümesinin tedavisi tartışmalıdır. Çünkü bu lezyonların kapsülü yoktur ve lipomların aksine farklı bölgelerde bulunabilirler. Bu nedenle rezeksiyonları zordur ve genellikle cerrahi eksizyondan sonra sıklıkla tekrar gelişirler. Ayrıca cerrahi sırasında kontrolü zor olan kanama, uzun süre devam eden lenf drenajı ortaya çıkabilmektedir^(1,3).

Ayakta sıklıkla görülen serebriform bağ dokusu nevüsünün enfeksiyon, kötü koku, basınç ülserleri gibi komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisi için özel yapım ayakkabılar kullanılması ve dermatolojik solusyon (dilüe asetik asid veya Dakin'in solusyonu) tedavisi önemlidir^(1,8). Ayrıca cilt lezyonları ve ciltteki vasküler lezyonlar (özellikle kapiller hemanjiom) için son zamanlarda lazer tedavisi uygulanmaktadır^(1,5).

Son zamanlarda hastaların ilerleyici şekilde vücut şekillerinin bozulması nedeniyle toplumdan izole edilmeleri sonucu, PS olan hastalara ve ailelerine psikolojik destek sağlanmasının önemi vurgulanmaktadır. Ailelerin ve hastaların bilgilerini, tecrübelerini, sorunlarını paylaştıkları toplu terapilerin hastalarda ve ailelerinde görülen depresyon açısından faydalı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle gerekli olduğu durumlarda psikiatrik veya psikolojik destek verilmesi endikedir^(5-6,19).

Uzun dönem prognoz hastalar arasında lezyonların lokalizasyonuna ve komplikasyonların ciddiyetine göre farklılık gösterir. Hastalık % 20 oranında erken dönemde pulmoner emboli nedeniyle ölümcül seyretmektedir. PS'nin tedavi ve takip sürecinde bulunanların bu komplikasyonun acil müdahalesi ve tedavisi açısından tecrübeli olması gerekmektedir^(13,19,21).

Sonuç olarak, PS farklı klinik bulgular ve semptomlar gösterebilmesi nedeniyle multidisipliner yaklaşım ile her hastanın kendi içinde değerlendirilip, semptomların tedavi edildiği, belirli bir tedavi algoritmi olmayan bir hastalıktır. Cerrahi tedavi kararı verirken riskler, nüksler ve hayatı tehdit edici ciddi komplikasyonlar mutlaka düşünülmalıdır.

KAYNAKLAR:

- 1- Beachkofsky TM, Sapp JC, Biesecker LG, Darling TN. Progressive overgrowth of the cerebriiform connective tissue nevus in patients with Proteus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 799-804.
- 2- Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, Graham JM, Jr, Viljoen DL, Cohen MM Jr. Proteus syndrome: Diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. *Am J Med Genet* 1999; 84:389-395.
- 3- Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: Diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 1151-1157.
- 4- Choyke PL, Biesecker LG. Proteus syndrome. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2009; 13(4): 323-324.
- 5- Cohen MM Jr. Proteus syndrome : An update. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2005; 137: 38-52.
- 6- Cohen MM Jr. Proteus syndrome review: Molecular, clinical, and pathologic features. *Clin Genet* 2014; 85: 111-119.
- 7- Cohen MM Jr, Turner JT, Biesecker LG. Proteus syndrome: misdiagnosis with PTEN mutations. *Am J Med Genet A* 2003; 122A(4):323-324.
- 8- DiStefani A, Gabellini M, Ferlosio A, Spagnoli LG, Chimenti S, Orlandi A. Cerebriiform plantar hyperplasia: The clinical-pathological hallmark of Proteus syndrome. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 580-581.
- 9- El-sobky TA, Elsayed MS, Mikkawy DME. Orthopaedic manifestations of Proteus syndrome in a child with literature update. *Bone Reports* 2015; 3: 104-108.

- 10- Happle R. The group of epidermal nevus syndromes Part 1. Well defined phenotypes. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 1-22.
- 11- Herring JA. Orthopaedic Related Syndromes. Chapter 41. In: Herring JA (Ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*. Fifth Edition. Elsevier, Philadelphia 2014; pp: 561-564.
- 12- Jamis-Dow CA, Turner J, Biesecker LG, Choyke PL. Radiologic manifestations of Proteus syndrome. *Radiographics* 2004; 24:1051-1068.
- 13- Kaiser R, Rothenfluh E, Rothenfluh D, Behrbalk E, Romera ABP, Stokes OM, Mehdian H. Surgical correction of kyphotic deformity in a patient with Proteus syndrome. *Spine J* 2015; 5: e5-12.
- 14- Katudhodil MJ, Prasad DS, Lowe AS, Puneekar AS, Yeung S, Kay CL. Imaging manifestations in Proteus syndrome: an unusual multisystem developmental disorder. *The British Journal of Radiology* 2012; 85:793-799.
- 15- Li Z, Shen J, Liang J. Thoracolumbar scoliosis in a patient with Proteus syndrome. A case report and literature review. *Medicine* 2015; 94(5): 360-363.
- 16- Lindhurst MJ, Sapp J.C, Teer J.K, Johnston JJ, Finn EM, Peters K, Turner J, Cannons JL, Bick D, Blakemore L, Blumhorst C, Brockmann K, Calder P, Cherman N, Deardorff MA, Everman DB, Golas G, Greenstein RM, Kato BM, Keppler-Noreuil KM, Kuznetsov SA, Miyamoto RT, Newman K, Ng D, O'Brien K, Rothenberg S, Schwartzentruber DJ, Singhal V, Tirabosco R, Upton J, Wientroub S, Zackai EH, Hoag K, Whitewood-Neal T, Robey PG, Schwartzberg PL, Darling TN, Tosi LL, Mullikin JC, Biesecker LG. A mosaic activating mutation in AKT1 Associated with the proteus syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365(7): 611-619.
- 17- Nguyen D, Turner JT, Olsen C, Biesecker LG, Darling TN. Cutaneous manifestations of proteus syndrome: correlations with general clinic severity. *Arch Dermatol* 2004; 140: 947-953.
- 18- Raboudi T, Bouchoucha S, Hamdi B, Boussetta R, Saied W, Jalel C, Smida M. Soft tissue necrosis complicating tibial osteotomy in a child with Proteus syndrome. *Orthop Traumatol Surg Res* 2014; 100: 251-254.
- 19- Thomason JL, Abramowsky CR, Ricketts RR, Culbertson JH, Clifton MS, Shehata BM. Proteus syndrome: three case reports with a review of the literature. *Fet Ped Pathol* 2012; 31(3): 145-153.
- 20- Tosi LL, Sapp JC, Allen ES, O'Keefe RJ, Biesecker LG. Assessment and management of the orthopedic and other complications of Proteus syndrome. *J Child Orthop* 2011; 5: 319-327.
- 21- Turner JT, Cohen MM Jr, Biesecker LG. Reassessment of the Proteus syndrome literature: application of diagnostic criteria to published cases. *Am J Med Genet A* 2004; 130A(2): 111-122.

- 22- White NJ, Cochrane DD, Beauchamp R. Paraparesis caused by an anjiolipomatous hamartoma in an adolescent with Proteus syndrome and scoliosis. *J Neurosurg (Pediatrics 3)* 2005; 103: 282-284.
- 23- Yang Z, Xu Z, Sun YJ, Ma L. Heterozygous somatic activating AKT1 mutation in a case of Proteus syndrome with mental retardation. *J Dermatol* 2014; 41(2): 188-189.

7.12. Ailesel Disotonomi

HEREDİTER SENSORYAL VE OTONOMİK NÖROPATİ, TİP III (HSAN III); RİLEY-DAY SENDROMU

Sinan ERDOĞAN

GİRİŞ:

Ailesel disotonomi duysal, sempatik ve parasempatik nöronların gelişimini etkileyen Askenazi Yahudi soyunda görülen otozomal resesif nadir bir hastalıktır. Nöronal dejenerasyon hayat boyu ilerleyicidir. Etkilenen bireylerde gastrointestinal disfonksiyon, kusma krizleri, tekrarlayıcı pnomoni, ağrı ve sıcaklık duyusunda değişmiş duyarlılık ve kardiyovasküler bozukluklar görülmektedir. Etkilenen bireylerin yüzde kırkında otonomik krizler olmaktadır. Geniş tabanlı ve dengesiz yürüyüş paterni vardır. Yaşam beklentisi azalmıştır^(3-4,6).

Ailesel disotonomi ilk olarak 1949 yılında Riley tarafından tarif edilmiştir^(8,11). Askenazi soyunda 1/3600 canlı doğumda bir görülmektedir. Kız erkek oranı eşittir⁽⁷⁾.

GENETİK:

Ailesel disotonomi otozomal resesif geçişlidir. Etkilenen bireyin % 25 semptomatik, % 50 asemptomatik taşıyıcı olma ve % 25 etkilenmemiş ve taşıyıcı olmama şansı vardır.

Ailesel disotonomide 9q31 kromozom üzerindeki defektif DYS geni sorumludur. Kromozomun bu bölgesinden kodlanan RNAs, IKBKAP (IKBKAP inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase complex-associated protein) protein kompleksini kodlamaktadır⁽²⁾. Askenazi yahudi soyundan olan ailesel disotonomili bireylerin % 99'dan fazlasında iki patolojik variant mutant allel gen mevcuttur. c.2204+6T>C major mutasyon askenazilerdeki ailesel disotonomide görülen tüm oluşumlardan sorumludur⁽¹²⁾.

PATOGENEZ:

Sensoryal sinir sisteminde dorsal kök ganglionlarının sayısında ve boyutlarında ilerleyici, dorsal kolon myelinli akson sayısında ise zaman içerisinde azalma vardır. Her yaşta etkilenen bireylerde sural sinirin transvers fasikuler bölgesinde azalma mevcuttur bunun sebebi demyelinize liflerin azalması ve küçük ölçülü myelinli aksonlardan kaynaklanmaktadır. Bu karakteristik bulgu diğer sensoryal nöropatilerden ayırıcı tanı sağlar. Sempatik sinir sisteminde sempatik ganglionlardaki nöron sayısı azalmıştır. Otonomik sinir terminal kısımlarında periferik kan damarları yoktur. Parasempatik sinir sisteminde ise sempatik sinir sistemi kadar olmasa da parasempatik ganglionların sayı ve büyüklükleri azalmıştır. Etkilenmiş çocuklarda adrenal medullanın normal fonksiyonuna rağmen önemli oranda noradrenalin sentezi azalmıştır^(1,9-10,12).

KLİNİK:

Sensoryal, proprioseptif, parasempatik ve biokimyasal bozuklukların sonucu olarak birçok farklı sistem etkilenmektedir. Vazomotor instabiliteye bağlı olarak epizodik hipertansiyon veya postural hipotansiyon, aşırı terleme, deride çillenme görülebilir. Merkezi sistem kontrol defektine bağlı olarak tekrarlayan hipertermi ve değişken ateş görülebilmektedir.

Şiddetli bulantı, kusma, yutma güçlüğü ve beslenme güçlüğü görülebilen gastrointestinal problemlerdir. Öğürme refleksinin yokluğu ve gastrointestinal diskineziye bağlı olarak sık aspirasyon pnomonisi görülmektedir⁽⁶⁾.

Dizatri, ataksi ve motor inkordinasyon sıklıkla görülmektedir. Sensoryal defekt ve ataksik yürüyüş nöropatik eklem ve kırık oluşmasının sebebi olabilmektedir. Gerçek nörojenik kas zayıflığı tipik olarak görülmez ama buna rağmen gelişim geriliğine bağlı relatif olarak kas gücünde azalma ve gerileme görülebilir^(9,12). Diğer görülen fenomenler azalmış tat duyusu, hipersalivasyon, ortodontik problemler, defektif lakrimasyon ve korneal hipoestezidir. Gecikmiş psikomotor, somatik ve seksüel maturasyon siktir. Ayaklarda ve omurgada deformite bu hastaları ortopedi kliniğine getiren rahatsızlıklardır⁽¹³⁾. Sık pulmoner enfeksiyon ve progresif spinal deformite nedeniyle pulmoner fonksiyonlar bozuktur. Hasta ve yakınlarının bu kadar semptomla başa çıkmak zorunda olmalarından ötürü bu hastalarda emosyonel kararsızlıkta görülmektedir⁽⁵⁾.

TANI:

Ailesel disotonomi tanısı, Askenazi Yahudi kökenli en az bir ebeveynin varlığında duyusal ve otonomik disfonksiyonun klinik tanınması ile konulur. Etkilenen bireyde kardinal bulgular olması tanı konulmasında önemlidir. Özel testler ve klinik bulgular ile birlikte özgün moleküler genetik testler ile tanı konulmaktadır. İnfantil dönemde hipotoni, derin tendon reflekslerinde azalma veya yokluk, dilde fungiform papillaların azalması veya yokluğu sonucu pürüzsüz ve soluk dil görünümü, gözyaşı yokluğu yenidoğan dönemindeki kardinal bulgulardır⁽¹²⁾.

İntradermal histamin enjeksiyonu sonrası ciltte kızarıklık reaksiyonu gelişmemesi, parasempatomimetik ajanlara aşırı pupiller hipersensitivite tanı koymada kullanılan özel testlerdir. Ailesel disotonomi tanısı etkilenen ailenin moleküler genetik testi IKBKAP üzerindeki biallelik patojenik varyantların incelenmesi ile konulur⁽¹²⁾.

OMURGA TUTULUMU:

Ailesel disotonomili hastalarda skolyoz ile ilgili olarak literatürdeki tek çalışma 1997 yılında Kaplan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır⁽⁶⁾. Yaptıkları 51 hastalık seride 1 hastada izole torasik kifoz olup diğer tüm hastalarda skolyotik deformite vardı. Skolyotik deformiteye sıklıkla torasik kifoz eşlik etmekteydi. Hastaların büyük çoğunluğunda torasik ve torakolomber eğrilik ile double torasik ve torakolomber veya torasik ve lomber patern mevcuttu ve çoğunluğunun konveks eğriliği sol tarafta idi. Skolyotik ve kifotik deformiteleri ileri ve rijit olduğunu bildirmişlerdir. Nash moe yöntemiyle hesaplanan vertebral rotasyon, hastaların çoğunda grade 0 olup vertebral rotasyonun olmadığı görülmektedir. Bu gruptaki hastaların büyüme potansiyelleri düşük olduğu için spinal deformitelerindeki progresyon relatif olarak düşüktür. Hastaların birçoğunda ek ortopedik problem mevcuttur⁽⁶⁾.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

- *Konservatif Tedavi*

Bu hastaların çoğunluğu yüksek torasik deformitesi ve belirgin kifozu olan hastalardır. Hastaların genel durumunun kötülüğünden dolayı, sıklıkla sendromun bir parçası olan cilt ve ağrı problemleri nedeniyle korseye uyum yetersizliği gelişmektedir. Sürekli kusmalar, akciğer problemleri, gastrostomi tüpünün varlığı, duyuşsal ve duygusal sorunlar nedeniyle korse kullanımı ve uyumu zordur. Termoplastik TLSO korseler hastalar için daha kabul edilebilir görünmektedir. Fakat bu cihazlarda özellikle hiperkifotik eğriliği düzeltmek ve hatta ilerlemesini önleme konusunda başarılı olamayabilir. Tek başına fizyoterapide spinal deformite üzerine etkili değildir. Bu hastalarda pulmoner kapasiteleri için nefes egzersizleri önerilebilir. Ataksik yürüyüşleri için yürüme egzersizleri yapılabilir.

- *Cerrahi Tedavi*

Cerrahi tedavi planlanırken karaciğer, akciğer ve böbrek fonksiyonlarıyla rutin preoperatif kan tetkikleri yapılmalıdır. Cerrahi tedavi disotonomik atakların ve tekrarlayıcı pulmoner enfeksiyonların olduğu dönemlerden kaçınılması planlanmalıdır. Ailelere ve hastaya psikolojik destek verilmelidir.

Sedatif ajanların özellikleri her hasta için ayrı olarak göz önünde bulundurulmalıdır ve hipervolemi kontrol altında tutulmalıdır. Anestezi induksiyonu intravenöz veya inhalasyon ajanları ile yapılmalıdır.

Cerrahi için endikasyon eğriliğin progresyon göstermesidir. Hastaların sık pulmoner komplikasyonlarından dolayı anterior cerrahiden kaçınılmalıdır. Kaplan ve arkadaşları hastalara sadece posterior enstrumantasyon yapmışlardır⁽⁶⁾. Genel olarak nöromusküler skolyozlar da uzun seviye enstrumantasyon yapılması önerilirken bu hastalarda kısa seviye füzyon yapmışlardır. Hastalar harrington rod sistemiyle, harri-luque sistemiyle, 3 mm kompresyon rod sistemiyle opere etmişlerdir. Bu hastalarda ek patolojileri nedeniyle spinal füzyon için greft olarak ek travma oluşturmamak için kemik bankasından greft kullanılması önerilmektedir. Hastalarda büyük ihtimalle uzun süreli malnutrisiyona bağlı spinal osteoporoz nedeniyle korreksiyon aşamasında küçük distraksiyon kuvvetleri uygulanması ve ameliyat sonrası 9-12 ay aralığında TLSO korse veya breys ile takip edilmesi önerilmektedir.

Spinal deformitenin erken gelişim aşamasında müdahale edilirse cerrahi tedavi başarılı ve avantajlıdır. Şiddetli eğriliklerde teknik zorluklar ve komplikasyonlar gözlenebilmektedir özellikle anestezi ek bir major komplikasyon oluşturmaktadır. Kaplan ve arkadaşları beklenmedik şekilde hastaların çoğunluğunda % 25 gibi küçük oranlarda düzelme sağlayabilmişlerdir. Eğriliğin rijit olması ve harrington rod sisteminin bu osteoporotik kemiklerde korreksiyon uygulamadaki yetersizliğinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir⁽⁶⁾.

KOMPLİKASYONLAR:

Bu hastaların tedavisinde ilk günler kritik öneme sahiptir ve yoğun bakım ünitesinde devam eden entubasyon ve solunum desteğiyle takip edilmesi önerilmektedir. Ameliyat esnasındaki sedasyona bağlı oluşan hipotansiyon sonucu postoperatif dönemde hipertansiyon ve birlikte nefes tutma ataklarıyla da ilişkili olarak siyanoz gelişebilmektedir. Enfeksiyon olmamasına rağmen uzamış ateş, şiddetli kan basıncı ve kalp atış hızı değişiklikleri olabilir. Yoğun bakım ünitesinden çıktıktan sonra postop 1 ve 2 haftalarda disotonomik krizlerin sıklığı artabilmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Aguayo AJ, Nair CP, Bray GM. Peripheral nerve abnormalities in the Riley-Day syndrome. Findings in a sural nerve biopsy. *Arch Neurol* 1971; 24 (2): 106-116.
- 2- Anderson SL, Coli R, Daly IW, Kichula EA, Rork MJ, Volpi SA, Ekstein J, Rubin BY. Familial dysautonomia is caused by mutations of the IKAP gene. *Am J Hum Genet* 2001; 68 (3): 753-758.
- 3- Axelrod FB, Pearson J. Congenital sensory neuropathies. Diagnostic distinction from familial dysautonomia. *Am J Dis Child* 1984; 138: 947-954.
- 4- Botanlioğlu H, Şeker A, İnan M. Doğuştan ağrıya duyarlılık sendromu: Olgu sunumu. *TOTBİD Dergisi* 2011; 10 (4): 324-330.
- 5- Clayson D, Welton W, Axelrod FB. Personality development and familial dysautonomia. *Pediatrics*. 1980; 65 (2): 269-274.
- 6- Kaplan L, Margulies JY, Kadari A, Floman Y, Robin GC. Aspects of spinal deformity in familial dysautonomia (Riley-Day syndrome). *Eur Spine J* 1997; 6 (1): 33-38.
- 7- Maayan C, Kaplan E, Shachar S, Peleg O, Godfrey S. Incidence of familial dysautonomia in Israel 1977-1981. *Clin Genet* 1987; 32 (2): 106-108.
- 8- Moses SW, Rotem Y, Jagoda N, Talmor N, Eichhorn F, Levin S. A clinical, genetic and biochemical study of familial dysautonomia in Israel. *Isr J Med Sci* 1967; 3 (3): 358-371.
- 9- Pearson J, Axelrod F, Dancis J. Trophic functions of the neuron. V. Familial dysautonomia. Current concepts of dysautonomia: neuropathological defects. *Ann NY Acad Sci* 1974; 228: 288-300.
- 10- Pearson J, Pytel BA, Grover-Johnson N, Axelrod F, Dancis J. Quantitative studies of dorsal root ganglia and neuropathologic observations on spinal cords in familial dysautonomia. *J Neurol Sci* 1978; 35 (1): 77-92.
- 11- Riley CM, Day RL, Greely DM, Langford WS. Central autonomic dysfunction with defective lachrymation. *Paediatrics* 1949; 3: 468-478.
- 12- Shohat M, Hubshman MW. *Familial Dysautonomia*. Roberta A Pagon (Ed). GeneReviews (Internet). University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- 13- Yoslow W, Becker MH, Bartels J, Thompson WA. Orthopaedic defects in familial dysautonomia. A review of sixty-five cases. *J Bone Joint Surg* 1971; 53-A (8): 1541-1550.

7.13. Robinow Sendromu

Emre KARADENİZ

GİRİŞ:

Robinow Sendromu, nadir görülen bir mezomelik cücelik sendromudur. Ekstremité kısalığının yanı sıra omurgada, yüzde, kafada ve dış genital organlarda tipik anomaliler ile karakterizedir.

Hastalık ilk olarak 1969 yılında Robinow ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır⁽¹⁰⁾. Bu çalışmada; Robinow sendromu, mesomelik ekstremité kısalığı, hemivertebra, genital hipoplazi ve “fetal yüz” olarak ifade edilen karakteristik yüz görünümü bulguları ile tanımlanmıştır.

Robinow Sendromu nadir görülen bir hastalık olup literatürde bildirilen insidansı 1/500.000 dir. Hastalığın nadir görülmesine rağmen hastaların, infant ve erken çocukluk döneminde ölmeleri nedeni ile prevalansı daha da düşüktür^(4,6). Robinow Sendromunun, kız ve erkek çocuklarda görülme oranı 1:1 dir.

GENETİK VE PATOGENEZ:

Robinow Sendromunun 1969 yılında yapılan ilk tanımlamasında, genetik geçiş otozomal dominant olarak tespit edilmiştir. (Online Mendelian Inheritance in Man 180700)

Ancak, 1978 yılında Wadia ve arkadaşlarının COVESDEM (Costo vertebral segmentation defect with mesomelia) akronimi ile ortaya koydukları otozomal resesif geçişli sendromun daha sonra, Robinow Sendromunun bir varyantı olduğu anlaşılmıştır⁽⁸⁾. (Online Mendelian Inheritance in Man 238310)

Otozomal resesif geçişli Robinow Sendromdan sorumlu gen, 9q22 kromozomunda lokalizedir. Bu bölge tirozin kinaz benzeri orphan reseptör-2 geninin kodlandığı bölgedir. Otozomal resesif geçişli Robinow Sendromunun kliniği, otozomal dominant formuna göre daha ağır seyreder⁽⁹⁾.

KLİNİK:

Otozomal resesif geçişli Robinow Sendromunda; tanı koymasındaki bulgular çok belirgin olduğu için kolaydır. Otozomal resesif formda boy belirgin kısadır. Otozomal dominant geçişli Robinow Sendromunda ise; tipik yüz görünümünün belirgin olmaması ve boy kısalığının belirgin olmamasından dolayı tanı zordur. Otozomal dominant geçişli Robinow Sendromunda radyolojik bulgular ön plandadır.

Robinow Sendromlu hastaların “fetal yüz” olarak adlandırılan yüz bulguları karakteristiktir. Yüz orta hattında hipoplazi vardır ve burun küçük ve yukarı doğru kalkıktır. Burun kökü basık veya düzdür. Belirgin hipertelorizm vardır. Alın geniş ve öne çıkıktır. Doğumda çok belirgin olan bu “fetal yüz” bulguların çocuğun büyümesi ile daha az belirgin hale gelir⁽¹¹⁾.

Robinow Sendromunda ağızda, dişetlerinde hiperplazi, dişlerde düzensizlik, dilde yapışıklık (ankiloglossi) görülebilir.

Gözler belirgin olup ekzoftalmus görüntüsü verebilir. Ancak bu gerçek bir ekzoftalmus değildir. Alt göz kapaklarının yetmezliğine bağlı ortaya çıkan bir görüntüdür. Eğer gözler kapanmıyor ise cerrahi girişim ihtiyacı olabilir.

Olguların mental ve motor gelişimleri genellikle normaldir.

Genital bölge anomalileri bazen hastanın cinsiyetinin tanımlanmasını zorlaştırabilir. Kız çocuklarında klitoris boyutları küçük ve labium minüsler

hipoplaziktir. Erkek çocuklarında ise; normal skrotum ve testislere mikropenis eşlik eder. Kız ve erkek çocukları genellikle puberteye kendiliğinden erişirler. Çocuk sahibi olan bayan ve erkek Robinow Sendromlu hastalar literatürde mevcuttur ^(2,13). Bu genital bölge anomalilerine üriner sistemin hidro nefroz ve renal kistik displazi gibi anomalileri eşlik edebilir.

Hastaların % 15’de atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, aort koarktasyonu, Fallot tetralojisi, pulmoner stenoz ve atrezi, trikuspid atrezisi görülebilir. Doğum ile beraber bu defektlerin tanımlanması ve uygun tedavisi önemlidir çünkü yaşamın ilk yılındaki ölümlerin önemli kısmı bu konjenital kalp hastalıklarından kaynaklanmaktadır.

Ön kol kısalığı, koldaki kısalıktan daha belirgindir. Madelung deformitesi görülebilir. Ellerde, brakidaktili, distal falanklarda kısalma ve tırnak hipoplazisi veya distrofi olabilir. Karpal kemiklerde ve falanklarda füzyon görülebilir. Distal ulnar ve proksimal radial hipoplazi, radius başı dislokasyonu görülebilir. Alt ekstremiteler genellikle daha az etkilenir.

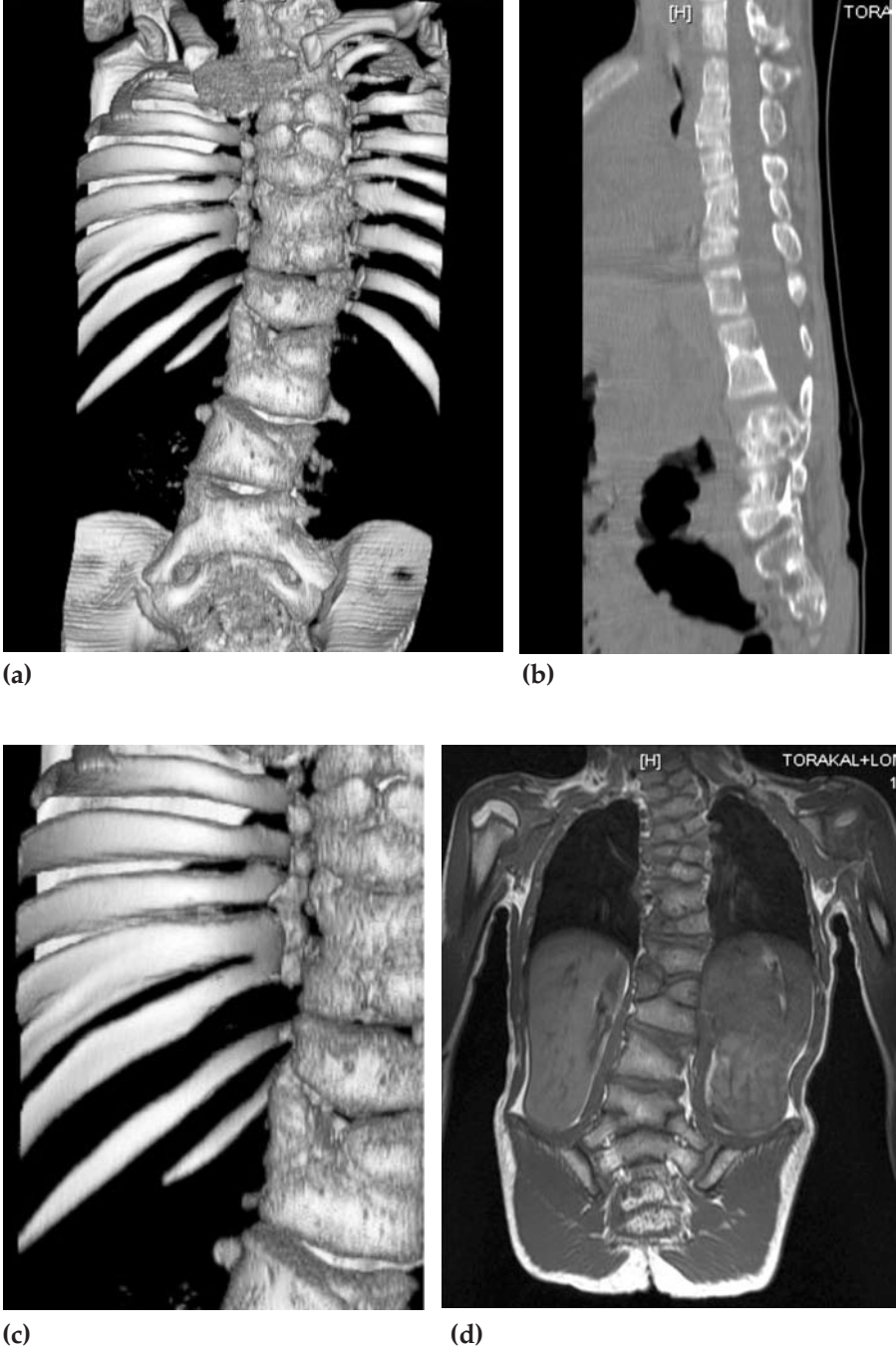
Robinow Sendromlu hastaların kostalarında füzyon görülebilir. Bu kosta displazilerine sıklıkla göğüs anomalileride eşlik eder. Hastaların eşlik eden vertebra ve kosta füzyon anomalileri, restriktif akciğer hastalığı ve buna bağlı solunum yetmezliğine yol açabilir ⁽⁵⁾. Hastaların gelişen solunum yetmezlikleri için ilerleyen dönemlerde ventilatör ile takip gerekebilir.

OMURGA TUTULUMU:

Robinow Sendromunda görülen vertebra anomalileri malsegmentasyon ve/veya malformasyona bağlı hemivertebra, kelebek vertebra ve vertebral füzyon görülebilir ⁽¹⁾. (Şekil-1) Mevcut vertebra anomalilerinin bir sonucu olarak skolyoz/kifoskolyoz görülür.

Tek bir kelebek vertebra anomalisi, sıklıkla dominant formlu Robinow Sendromunda görülür iken, hemivertebra, vertebral füzyon ve azalmış interpediküler mesafe sıklıkla resesif formda görülür ⁽⁷⁾.

Servikal-toraksik ve lumbal vertebraların posterior füzyonu ile kostalardaki asimetrik hipoplastik-displastik değişiklikler, spondilotoraksik displaziye yol açar ⁽²⁾.



Şekil-1. Robinow Sendromlu hastanın omurga deformiteleri **a)** Kelebek vertebra **b)** Vertebra korpusunda füzyon görünümü **c)** Kostalarda füzyon görünümü **d)** Çoklu kelebek vertebra ve hemivertebra manyetik rezonans görüntüleri.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

Robinow Sendromlu hastalarda cüceliğin büyüme hormonu defektine bağlı geliştiğini düşünerek, Castells ve arkadaşları hastalara, rekombinant insan büyüme hormonu uygulamışlar ve bu hastaların yıllık büyüme oranlarında belirgin artış tespit etmişlerdir⁽³⁾.

Çoklu organ etkilenmesi nedeni ile Robinow Sendromlu hastalarda yapılacak cerrahi girişimler için uygulanacak anestezi değerlendirmesi ve işlemleri ek zorluklar içermektedir. Bu hastalarda, Slesman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; zorlu entübasyon ve üst solunum yolu obstrüksiyonu ile konjenital kalp hastalığı yönünden anestezi uygulaması esnasında hazırlıklı olunması gerektiğini bildirmişlerdir⁽¹²⁾.

Robinow Sendromlu hastalarda sindaktili, yarı damak dudak, kalp ve renal anomaliler nedeni ile cerrahi müdahaleleri gerekebilir. Hastaların tipik olan diş anomalileri için ortodontik tedavi sıklıkla gerekir.

Robinow Sendromlu hastaların omurga anomalileri ileri düzeyde olduğunda cerrahi tedavi gerekebilir. Ancak literatürde Robinow Sendromlu hastaların omurga cerrahisi sonuçlarını açıklayan çalışmaya rastlanamamıştır. Bu omurga cerrahisi işlemleri temel prensip olarak diğer omurga cerrahisi işlemlerinden farklılık göstermemektedir. Ancak, hastaların komorbiditeleri, yapılacak olan bu cerrahi işlemleri daha riskli ve zor hale getirmektedir.

Teşekkür: Robinow Sendromu görsel materyallerinin temininde yardımlarından dolayı Sayın Ayşegül ALTUNKAŞ' a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR:

- 1- Altunkas A, Sarikaya B, Aktas F, Ozmen Z, Sonmezgoz F, Acu B, Pinarbasili T, Firat MM. Vertebral anomalies accompanying robinow syndrome. *Spine J* 2015 Dec 7. pii: S1529-9430(15)01758-1. doi: 10.1016/j.spinee.2015.11.051.
- 2- Bain MD, Winter RM, Burn J. Robinow syndrome without mesomelic 'brachymelia': a report of five cases. *J Med Genet* 1986; 23: 350-354.
- 3- Castells S, Chakurkar A, Qazi Q, Bastian W. Robinow syndrome with growth hormone deficiency: treatment with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12(4): 565-571.
- 4- Cerqueira DF, Ribeiro de Souza IP. Orofacial manifestations of Robinow's Syndrome: a case report in a pediatric patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105(3): 353-357.
- 5- Çiftci F, Ayöz S, Çiledağ A, Kaya A. Respiratory failure in Robinow syndrome was treated with non-invasive mechanical ventilation for the first time. *Tuberk Toraks* 2014; 62(4): 319-321.
- 6- Goodman RJ, Gorlin RM. Atlas of face in genetic abnormalities. 1st ed. Mosby Publications, 1977.
- 7- Kanatupra PN, Gorlin RJ, Ukarapol N, Unachak K, Sudasna J. Robinow (fetal face) syndrome: report of a boy with dominant type and an infant with recessive type. *Am J Med Genet* 1999; 84: 1-7.
- 8- Mazzeu JF, et al. Clinical characterization of autosomal dominant and recessive variants of robinow syndrome. *Am J Med Genetics Part A* 2007; 143A(4): 320-325.
- 9- Patton MA, Afzal AR. Robinow syndrome. *J Med Genet* 2002; 39: 305-310.
10. Robinow M, Silverman FN, Smith HD. A newly recognized dwarfing syndrome. *Am J Dis Child* 1969; 117: 645-651.
- 11- Saraiva JM, Cordeiro I, Santos HG. Robinow syndrome in monozygotic twins with normal stature. *Clin Dysmorphol* 1999; 8: 147-150.
- 12- Slesman JB, Tobias JD. Anaesthetic implications of the child with Robinow syndrome. *Paediatr Anaesth* 2003; 13(7): 629-632.
- 13- Sphrintzen RJ, Goldberg RB, Saenger P, Sidoti EJ. Male to male transmission of Robinow syndrome. *Am J Dis Child* 1982; 136: 594-597.

7.14. Rubinstein-Taybi Sendromu

Selçuk ÖZDOĞAN, Ali Haluk DÜZKALIR

GİRİŞ:

Rubinstein-Taybi sendromu (RSTS), çoklu konjenital anomaliler ve zeka geriliği ile seyreden bir sendromdur ^(3,16). İlk defa 1957 yılında Michail ve arkadaşları tarafından klinik bulguları tarif edilmiş ve ardından 1963 yılında Rubenstein ve Taybi tüm klinik bulguları toparlayarak bu hastalığı bir sendrom olarak tanımlanmışlardır ^(9,15). 100,000-125,000 canlı doğumda 1 oranında görülmektedir ⁽⁷⁾. Tanısı klinik olarak kendine has fenotipik bulgular ile konulup genetik testler ile desteklenebilmektedir.

GENETİK VE PATOGENEZ:

RSTS vakalarının çoğu sporadiktir ve ailede birden fazla çocukta görülme sıklığı oldukça nadirdir ⁽¹¹⁾. İkinci bir çocukta görülme riski %0.1 olarak bildirilmiştir ⁽⁵⁾. RSTS sendromlu evli hastalarda ise risk % 50' yi aşmaktadır ⁽⁵⁾.

Sendrom ile ilgisi olduğu belirlenen genler kromozom 16p13.3 de yerleşen CREB-binding protein gen (CREBBP) (% 50-60 hastada) ve E1A-binding protein kodlayan, kromozom 22q13.2 de yerleşen p300 geni (EP300) (% 5 hastada) olarak bildirilmiştir (22). Nokta mutasyon ve mikrolezyonlar ile denovo olarak otozomal dominant karakterde oluşan bu genetik tabanlı hastalar toplamda % 55 - % 65 arasında değişirken diğer hastalarda tanı klinik olarak konulmaktadır (21).

CREBBP hücre içi protein sentezinde siklik adenosin monofosfata (cAMP) aracılık ederek hücre büyümesi ve bölünmesinde önemli rol oynamaktadır (17). CREBBP aynı zamanda tiroid hormon reseptöründe ko-aktivatör olarak görev alarak fetüsün büyümesinde, santral sinir sisteminin ve hafızanın gelişiminde görev alır (8,12).

Bazı kaynaklar CREBBP mutasyonu olan hastaları Tip-1, EP300 mutasyonu olanları da Tip-2 RSTS olarak tanımlamaktadır (2). RSTS Tip-1'de yüz anomalileri, spina bifida gibi spinal anomaliler, skolyoz, kifoz ve lordozun daha fazla; Tip-2'de iyi kognitif fonksiyon, daha ciddi mikrosefali ve yüz kemik anomalilerinin görüldüğü bildirilmiştir (1-2).

Ailede bu genlerde bilinen bir mutasyon yada delesyon var ise hamilelikte risk olduğu söylenmektedir. Risk olduğu düşünülen hastalar için prenatal tanı amniyosentez ile gestasyonun 15-18. haftalar arasında ve koryonik villus örneklenmesi ile gestasyonun 10-12. haftaları arasında konulabilmektedir (14). Prenatal yapılacak ultrasonografi klinik anomalileri erken saptamakta yardımcı olabilir (4).

KLİNİK:

RSTS ile doğan çocukların doğum öncesi takiplerinde büyüme hızları genelde normal olarak görülür. Doğum sonrası ise büyüme hızının giderek azalmasına ve çok geri kalmasına rağmen adolesan döneme yaklaştıkça yerini aşırı kilo almaya bırakabilmektedir (2).

Zeka testlerinden ortalama 35-50 puan almalarına rağmen sosyal ortamda kognitif fonksiyonları sürdürebilme yetenekleri değerlendirildiğinde daha iyi sonuçlar gözlemlenmiştir (5).

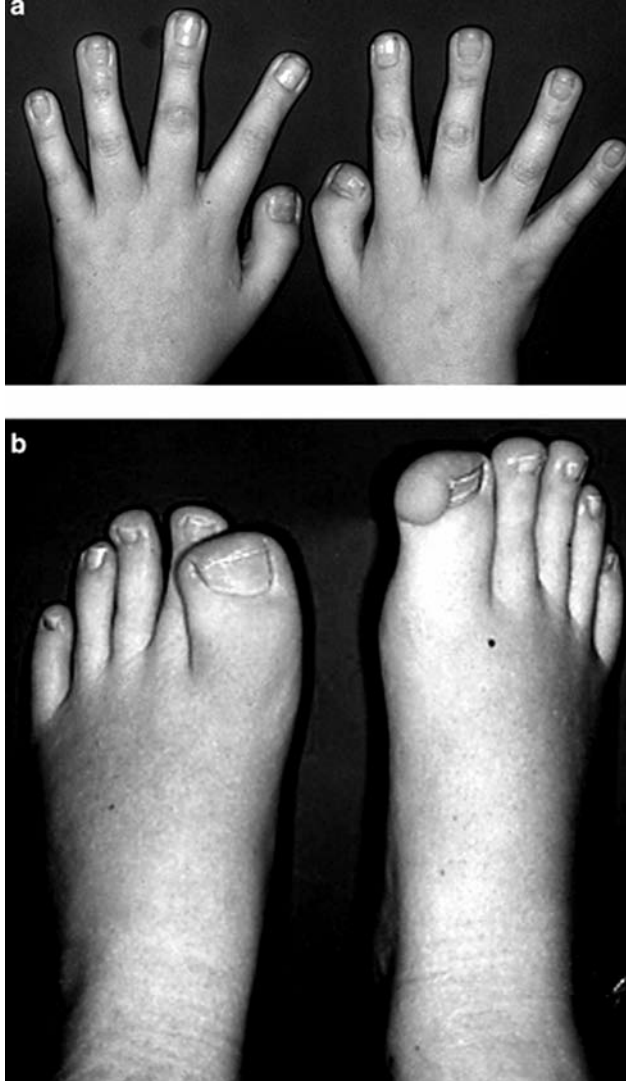
Yaşla birlikte artan davranış paternleri ise dikkati kısa zaman için toplayabilme ve çabuk dağılma, koordinasyon zayıflığı, düşük uyarılabilirlik seviyesi, duygudurumda değişkenlik ve ikilem örnek olarak verilebilir. Bazı vakalarda otistik davranış paternleri, tik, majör depresyon, obsesyon, bipolar bozukluk ve psikotik davranışlar da görülebilmektedir^(6,23). Tüm bu özelliklere rağmen çok iyi sosyal ilişkiler kurabilmektedirler.

Öne çıkan klinik fenotipik özellikleri yüz ve ekstremitelerdedir. Karakteristik yüz özellikleri çekik aşağı doğru yaylanan göz kapakları, geniş açılı kalın kaşlar, uzun kirpikler, gagalaşmış uzun kemerli burun, yüksek damak, küçük çene ve yüzü ekşiterek gülme sayılabilir⁽¹⁵⁾ (Şekil-1).



Şekil-1. Rubinstein Taybi Sendromlu hastanın temsili resmi. Karakteristik yüz özellikleri çekik aşağı doğru yaylanan göz kapakları, geniş açılı kalın kaşlar, uzun kirpikler, gagalaşmış uzun kemerli burun, yüksek damak, küçük çene ve yüzü ekşiterek gülme sayılabilir (Yeniden çizen: Op. Dr. Şafak Onbaşıoğlu)

Ön kesici dişleri sivri ve uzundur. Geniş başparmaklar ve geniş büyük ayaklar tüm vakalarda görülebilmektedir. Direk radyografileri çekildiği zaman el ve ayak başparmak kemikleri duplike olarak görülmektedir. Başparmaklar radiale doğru eğik durur ve parmakların uç bölgelerinde birikmiş yağ dokusu ve yapışık (sindaktili) el 5. parmağı bulunabilir (Şekil-2).



Şekil-2. Rubinstein Taybi sendromlu hastalarda otostopçu parmağı da denilen başparmağın MP eklemden radiale luksasyonu ve el ve/veya ayak başparmaklarında makrodaktili izlenir.

Literatürde ek olarak bildirilmiş nazolakrimal kanal tıkanıklığı, düşük (ptotik) göz kapakları, koloboma, glokom, konjenital kalp defektleri (atrio-septal defekt, ventrikülo-septal defekt, patent duktus arteriozus), genitoüriner anomaliler, diş anomalileri, eklem bozuklukları, obesite, kabızlık, aşırı kıllanma, alında nevüs, keloid oluşumu, şaşılık, kulak şekil ve simetri anomalileri, işitme kayıpları gibi anomaliler bildirilmiştir^(15,18).

Yenidoğan dönemindeki başlıca klinik sorunlar solunum ve beslenme güçlüğü, konjenital kalp hastalıkları, elektroensefalografi (EEG) bozuklukları, epileptik nöbetler ve gelişme geriliğidir. Erken tanı tipik fenotipik özellikleri ile hemen konabilmektedir ^(9,14). Bu hastaların beyin tümörleri (menenjiom, medulloblastom, nöroblastom, oligodendrogliom) ve hematolojik malignitelere (lösemi, lenfoma) yakalanma riski normal popülasyona göre daha fazladır ⁽¹⁰⁾. Yaşam süreleri normal olarak tespit edilmiştir ⁽⁵⁾.

OMURGA TUTULUMU:

RSTS omurga tutulumu sık değildir. Tutulum genellikle CREBBP genetik defektli hastalarda (Tip-1 RSTS) görülmektedir. Omurga tutulumunda en sık konjenital skolyoz, kurvatur bozuklukları hiperlordoz ve kifoz görülmektedir ⁽²⁰⁾. Spina bifida gibi spinal kanal anomalilerine de rastlamak mümkündür ⁽¹⁹⁾ (Şekil-3).



Şekil-3. Rubinstein Taybi sendromu olup spina bifida ve L5 sakralizasyon zemininde L4-L5 spondilolistezis gelişen hastanın a) ön-arka ve b) yan grafileri (Prof. Dr. İ. Teoman Benli'nin izniyle).

Literatürde bildirilen nadir omurga ve omurilik tutulumları Chiari malformasyonu Tip-1, os odontoideum, dens hipoplazisi, servikal vertebra füzyonu, atlas-aksis instabilitesi, miyelopati, sirinks, gergin omurilik sendromu, aşağı yerleşimli konus medullaris, hemivertebral, sakralizasyon, altı tane lomber vertebra veya servikal spondilolistezis olarak sayılabilir (13,19-20,24).

YAKLAŞIM VE TEDAVİ:

RSTS'nun erken teşhisi ilerde çıkabilecek problemlere erken müdahale edebilmek için önemlidir. Yenidoğan döneminde öncelikli dikkat edilmesi gereken sorunlar beslenme zorluğu, kabızlık, gözyaşı bezi tıkanıklığı, konjenital kalp hastalıkları ve glokom olmalıdır (18).

Erkek çocuklarda inmemiş testis nedeniyle opere edilmesi gerekebilir. Anestezi vermek gerekir ise kas gevşetici verilmesini takiben entübasyona problem olacak olan trakeanın kollapsına dikkat etmek gerekmektedir. Anestezi aldıktan sonra operasyonu takiben hastalar, kooperasyonları tam olmayacağından bir süre nazogastrik sonda ile beslenmelidir.

Ergenlik çağında konstipasyon problemleri gözardı edilmemeli ve aşırı kilo alınmasından kaçınılmalıdır. Dar damak, küçük çene, hipotoni, obesite ve laringeal kollaps beraberinde horlama ve uyku apnesine neden olmaktadır. Sivri dişler çürük riskini de arttırmaktadır. Yapışık olan parmaklar mümkünse yaşam konforu için operasyon ile ayrılmalıdırlar (Şekil-4).



Şekil-4. Rubinstein Taybi'li hastalarda sindaktili, genellikle ördek ayağı perdesi şeklinde görülür.

Göğüs kısmının üst tarafında ve kollarda kendiliğinden veya yara sonucu keloid oluşumu görülebilir ve tedavi etseniz dahi tekrarlama eğilimindedir⁽²⁾.

Omurga tutulumunda konjenital skolyoza çok dikkat edilmelidir çünkü beklenmedik bir hızla ilerler⁽²⁰⁾. Peryodik kontroller yapılmalı ve cerrahi gerektiğinde müdahale edilmelidir. Gelişme çağındaki birden fazla düzeltme operasyonu ve sonunda artrodez yapılması gerekebilmektedir. Hızla ilerleyen skolyoz hastanın toraks yapısını da bozabilmekte ve beraberinde solunum problemleri yaratmaktadır.

Operasyon sonrası korseler ile desteklenmelidir. Servikal spondilolistezis ve kraniovertebral bileşke instabilizasyonu gibi anomalilere nörolojik sekel oluşmadan müdahale edilmeli ve enstrümantasyon ile fikse edilmelidir^(13,24).

Malignitelerin erken farkedilmesi erken tedavi ile kontrol altına alınabilmesini sağlayabilir⁽¹⁰⁾. Çocukluk çağında motor ve kognitif gelişme geriliği dikkatle takip edilmeli ve özel okullarda eğitim verilmelidir. Bu çocuklar genellikle arkadaş canlısı, mutlu ve uyumlu çocuklardır.

KAYNAKLAR:

- 1- Bartsch O, Labonte J, Albrecht B, Wiczorek D, Lechno S, Zechner U, Haaf T. Two patients with EP300 mutations and facial dysmorphism different from the classic Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 2010; 152A: 181–184.
- 2- Bounakis N, Karampalis C, Sharp H, Tsirikos AI. Surgical treatment of scoliosis in Rubinstein-Taybi syndrome type 2: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 10.
- 3- Coffin GS. Brachydactyly, peculiar facies and mental retardation. *Am J Dis Child* 1964; 108: 351–359.
- 4- Greco E, Sglavo G, Paladini D. Prenatal sonographic diagnosis of Rubinstein-Taybi syndrome: a case report. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 669–672.
- 5- Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 981–985.
- 6- Hennekam RC, Baselier AC, Beyaert E, Bos A, Blok JB, Jansma HB, Thorbecke-Nilsen VV, Veerman H. Psychological and speech studies in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Ment Retard* 1992; 96: 645–660.

- 7- Hennekam RC, VandenBoogaard MJ, VanDoorne JM. A cephalometric study in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol*1991; 20: 33–40.
- 8- Akin MA, Gunes T, Akin L, Coban D, Oncu SK, Kiraz A, Kurtoglu S. Thyroid hypoplasia as a cause of congenital hypothyroidism in monozygotic twins concordant for Rubinstein-Taybi syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3: 32–35.
- 9- Michail J, Matsoukas J, Theodorou S. Arched, clubbed thumb in strong abduction-extension & other concomitant symptoms. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1957; 43(2): 142–146.
- 10- Miller RW, Rubinstein JH. Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56: 112–115.
- 11- Oike Y, Hata A, Mamiya T, Kaname T, Noda Y, Suzuki M, Yasue H, Nabeshima T, Araki K, Yamamura K. Truncated CBP protein leads to classical Rubinstein-Taybi syndrome phenotypes in mice: implications for a dominant-negative mechanism. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 387–396.
- 12- Olson DP, Koenig RJ. Thyroid function in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 3264–3266.
- 13- Robson MJ, Brown LM, Sharrard WJ. Cervical spondylolisthesis and other skeletal abnormalities in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Bone Joint Surg* 1980; 62-B(3): 297-299.
- 14- Roelfsema JH, Peters DJ. Rubinstein-Taybi syndrome: Clinical and molecular overview. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 1–16.
- 15- Rubinstein JH. Broad thumb-hallux (Rubinstein-Taybi) syndrome 1957–1988. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 6: 3–16.
- 16- Rubinstein JH, Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities: A possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child* 1963; 105: 588–608.
- 17- Sharma N, Mali AM, Bapat SA. Spectrum of CREBBP mutations in Indian patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Biosci* 2010; 35: 187–202.
- 18- Stevens CA, Bhakta MG. Cardiac abnormalities in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 59: 346–348.
- 19- Tanaka T, Ling BC, Rubinstein JH, Crone KR. Rubinstein-Taybi syndrome in children with tethered spinal cord. *J Neurosurg* 2006; 105: 261–264.
- 20- Tataru Y, Kawakami N, Tsuji T, Miyasaka K, Ohara T, Nohara A. Rubinstein-Taybi syndrome with scoliosis: a case report. *Scoliosis* 2011; 6: 21.
- 21- Torres LC, de Lourdes Lopes Chauffaille M, Delboni TP, Okay TS, Carneiro-Sampaio M, Sugayama S. Rubinsteintaybi syndrome: A female patient with a de novo reciprocal translocation t(2; 16)(q36.3; p13.3) and dysgranulopoiesis. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 107–109.

- 22- Van Belzen M, Bartsch O, Lacombe D, Peters DJ, Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome (CREBBP, EP300). *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 118–120.
- 23- Verhoeven WM, Tuinier S, Kuijpers HJ, Egger JI, Brunner HG. Psychiatric profile in rubinstein-taybi syndrome. A review and case report. *Psychopathology* 2010; 43: 63–68.
- 24- Yamamoto T, Kurosawa K, Masuno M, Okuzumi S, Kondo S, Miyama S, Okamoto N, Aida N, Nishimura G. Congenital Anomaly of Cervical Vertebrae Is a Major Complication of Rubinstein–Taybi Syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 135(2): 130-1323.

7.15. Saethre - Chotzen Sendromu

(AKROSEFALOSİNDAKTİLİ TIP III)

Ali ÖNER

GİRİŞ:

Saethre-Chotzen sendromu (SCS) “akrosefalosindaktili” hastalık grubuna ait, nadir görülen genetik bozukluklardan birisidir. Fibröz eklemlerin (kraniyal sütürler) erken kapanması neticesinde kraniyosinostozis görülmesi ve el ve ayak parmaklarında kütanöz sindaktili ile karakterizedir. SCS tanısı bulunan bebeklerde sinostozisin asimetrik oluşumu kraniyofasiyal asimetri ile sonuçlanmaktadır (Şekil-1).

Kraniyofasiyal anomaliler; oküler hipertelorizm, ekzoftalmi, pitozis, şaşılık, gaga burun, deviye nazal septum, aşağı yerleşimli küçük kulaç keçesi ve hipoplastik maksilla eşlik edebilir (Şekil-2).

Ayrıca el ve ayak parmaklarında kütanöz sindaktili, brakidaktili ve geniş ayak başparmak görülebilmektedir. Zeka genellikle normaldir. SCS otozomal dominant geçişlidir.



Şekil-1. Saethre – Chotzen Sendromu - kraniyofasiyal görünümü



Şekil-2. Sethre-Chotzen sendromu – Maksilla hipoplazisi ve düzleşmiş nasofrontal açık, deviyeye septum ve gag burun

TARİHÇE:

Haakon Saethre tarafından 1931 yılında hafif akrosefali, kafatasında asimetri, elde 2 ve 3. parmaklarda ve ayakta 3 ve 4. parmaklarda parsiyel yumuşak doku sindaktilisi bulunan bir aile tanımlamıştır. Saethre'nin tanımlamasından habersiz şekilde, Chotzen 1932 yılında bir baba ve 2 erkek çocuğunda benzer malformasyonlar bulmuştur. Sonrasında literatürde çeşitli zamanlarda benzer fenotipte vakalar tanımlanmıştır.

Legius ve arkadaşları 1989 yılında bir anne ve erkek çocuğunda 3, 4 ve 5. ayak parmaklarında bilateral simetrik sindaktili, hafif kraniyosinostozis ve küçük kulak kepçesi malformasyonu tanımlamıştır. Ayrıca annede 2 servikal vertebrada füzyon ve 1. metatarsta parsiyel duplikasyon olduğunu, ayak başparmak distal falankslarının da bifid olduğunu tanımlamıştır. Bu iskelet anomalileri ile birlikte parmakların yumuşak doku sindaktilisi, kulak kepçesi anomalisi ve akrosefali varlığı, 1980 yılında Kopysc ve arkadaşları tarafından Saethre-Chotzen sendromu olarak tanımlanmıştır⁽⁶⁾. Yine benzer anomaliler 1982 yılında Carter ve arkadaşları tarafından Robinow-Sorauf sendromu olarak tanımlanmıştır⁽³⁾. 1989 yılında ise Legius ve arkadaşları Saethre-Chotzen ve Robinow-Sorauf sendromlarının aynı dominant genin değişik ekspresyonları olabileceği sonucuna varmıştır⁽⁷⁾.

ETİYOLOJİ:

SCS otozomal dominant bir hastalıktır. Ailevi geçişli olabileceği gibi yeni mutasyon neticesinde de görülebilmektedir.

1997'de Howard ve arkadaşları tarafından ve El Ghouzzi ve arkadaşları tarafından SCS'de TWIST1 genindeki mutasyonların varlığı tespit edilmiştir⁽⁴⁻⁵⁾. TWIST1 geni kromozom 7'nin kısa kolunda 21. bantta haritalanmıştır (7p21). TWIST1 geninde mutasyon olan kişilerde öğrenme yetisinde farklılıklar bildirilmiş olmakla birlikte zeka geriliği tipik değildir. Ancak 7p21'in delesyonu olan kişilerde ciddi zeka gelişim geriliği görülmektedir. Çoğu SCS vakasında yüksek penetrasyon görülmekle birlikte, değişken ekspresyon da görülmektedir. Genotip ile fenotip arasında herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır. Bu nedenle varyasyon tipleri ve malformasyon ciddiyeti arasında farklılıklar görülebilmektedir.

Başta da değindiğimiz gibi çoğunlukla TWIST1 genindeki mutasyon SCS'nin gelişiminden sorumlu iken, literatürde FGFR2 ve FGFR3 gen mutasyonları nedeniyle oluşan SCS olgular da tanımlanmıştır.

SCS erkek:kız oranı 1:1'dir. Değişken ekspresyon göstermesi nedeniyle hafif formları tanı almaksızın hayatlarını sürdürebilmektedirler. Bu nedenle SCS'nin toplumdaki görülme sıklığını belirtmek zordur. Ancak literatürde 25000 – 50000'de 1 görülme sıklığı olduğu tahmin edilmektedir.

Ülkemizdeki sendromik kraniyosinostozis hastalarını içeren çalışmadaki 100 vakanın yalnızca ikisinde ailevi geçiş olduğu, geri kalan olguların ise sporadik olduğu tespit edilmiştir⁽⁸⁾. Bu serinin bizim açımızdan zayıf yanı 100 olgunun yalnızca 1'i SCS hastasıdır.

Ayrırcı tanıda Robinow-Sorauf sendromu, Muenke sendromu, Crouzon sendromu, Pfeiffer sendromu, Apert sendromu, izole tek taraflı koronal sinostozis ve Baller-Gerold sendromu bulunmaktadır (Tablo-1).

Tablo-1. SCS ayrırcı tanısı

Hastalık	Semptomlar	Gen Mutasyonu
SCS	Geniş yerleşimli gözler, düşük saç çizgisi, göz kapağı düşüklüğü, sindaktili, deforme kulak kepçesi, şaşılık, palpebral fissür düşüklüğü	TWIST1
Robinow-Sorauf Sendromu	Geniş yerleşimli gözler, deviye septum, düzleşmiş oksipital bölge, deforme kulak kepçesi, şaşılık, öne çıkıntılı çene, distal falanks duplikasyonu	TWIST1
Muenke Sendromu	Geniş yerleşimli gözler, geniş kafa, işitme kaybı, maksiller çöküntü, düşük yerleşimli kulaklar	FGFR3
Crouzon Sendromu	Geniş yerleşimli gözler, kısa-geniş kafa, işitme kaybı, ekzoftalmi, kemerli burun, düşük yerleşimli kulaklar, strabismus, öne çıkıntılı çene, kısa humerus ve femur	FGFR2 & FGFR3
Pfeiffer Sendromu	Geniş yerleşimli gözler, mandibulada gelişme geriliği, kemerli burun, işitme kaybı ve ekzoftalmi	FGFR1 & FGFR2
Apert Sendromu	Geniş yerleşimli gözler, çıkıntılı alın, düzleşmiş oksipital bölge, ekzoftalmi, düşük yerleşimli kulaklar, düzleşmiş veya konkav yüz, kısa başparmak ve parmaklar arası basit sindaktili	FGFR2
İzole Tek Taraflı Koronal Sinostozis	Görülen tek malformasyon sütürlerin prematür kapanmasıdır. Eğer tedavi edilmez ise SCS'ye benzer yüz asimetrisine sebep olur	FGFR (herhangi)
Baller-Gerold Sendromu	Kısa geniş baş, ekzoftalmi, düzleşmiş alın, poikiloderma, radial deformite ile birlikte parmak sayısında azalma, başparmak ve radiusta gelişme geriliği veya aplazisi, büyüme geriliği	RECQL4

Robinow-Sorauf sendromunun TWIST1 gen mutasyonu nedeniyle olduğu kanıtlanmıştır ve SCS'nin hafif malformasyon fenotiplerinden birisi olduğu kabul edilmektedir⁽²⁾.

KLİNİK:

SCS kraniyosinostozis, belirgin yüz varyasyonları, el ve ayak parmak varyasyonları ile karakterizedir. Ancak bu varyasyonlar aynı aile bireyleri arasında bile belirgin farklılıklar gösterebilmektedir.

Kraniyosinostozis varlığında kraniyal malformasyon ciddiyeti, füzyona uğrayan kraniyal sütürlerin sayısı, füzyon hızı ve yerine göre değişmektedir. SCS'li bebeklerin birçoğunda koronal sütür kapanmasına bağlı akrocefali veya brakisefali görülmektedir. Ayrıca kraniyal sütürlerin füzyonunun asimetrik olması nedeniyle plagiosefali ve yüz asimetrisi görülmektedir. Literatürde ayrıca trigonosefali olan olgular tanımlanmıştır. Kraniyal sütürlerin erken kapanmasına bağlı intrakraniyal basınç artışı görülebilmektedir.

SCS hastalarında görülebilen kraniyofasiyal varyasyonlar arasında geniş alın ve düşük saç çizgisi, pitozis, gaga burun, burun kemerinde düzleşme, hioplastik maksilla, rölatif mandibular prognatizm tanımlanmıştır. Oküler hipertelorizm, yüzeysel orbitaya bağlı ekzoftalmi, şaşılık, lakrimal kanal stenozuna bağlı göz enfeksiyonu artışı görülebilmektedir.

Diğer varyasyonlar arasında aşağı yerleşimli küçük kulak kepçesi, hafif işitme kaybı, yüksek ve derin damak, diş malformasyonları (bazı dişlerin hiç bulunmaması veya ekstra dişlerin bulunması, maloklüzyon (alt ve üst çenedeki dişlerin uygunsuz teması, v.b.) ve nadiren yarı damak görülebilmektedir.

SCS'da el ve ayak parmaklarında da varyasyonlar görülebilmektedir. Bunlar arasında en sık görüleni parsiyel kütanöz sindaktildir. Çoğunlukla 2 ve 3. el ve ayak parmakları arasında görülmektedir. Ancak 3. ve 4. parmaklar arasında veya diğer parmaklarda da kütanöz sindaktili görülebilmektedir. Diğer parmak varyasyonları arasında brakidaktili, 5. parmaklarda klinodaktili (Şekil-3, Şekil-4) görülebilmektedir.



Şekil-3. Klinodaktili



Şekil-4. Klinodaktili, röntgen görünümü.

Nadiren renal anomali, kardiyak defekt veya kriporşidizm bulunabilmektedir.

Çoğu hastada zeka gelişimi normal olmaktadır. Ancak bazen hafif – orta derecede zeka gelişim geriliği görülmektedir.

Bazı SCS hastaları kısa boylu olabilmektedir. Daha nadir olarak kas – iskelet sistemi anomalileri eşlik edebilmektedir⁽⁹⁾. Bunlar arasında servikal omurga füzyonu, segmentasyon kusurları, skolyoz, radioulnar sinostozis, dirsek veya dizlerde ekstansiyon kaybı, kısa klavikula, koksa valga bulunan olgular tanımlanmıştır.

Erken tanı konulmuş ve 2 yaşından önce çekilmiş olan servikal grafilerde füzyon görülmemiş iken hastaların 2 yaşında çekilen servikal grafileri değerlendirildiğinde çoğunluğunda füzyon görüldüğü tespit edilmiştir⁽¹⁾. Füzyonun en sık C2-3 seviyesinde olduğu, vertebra cisminde ve/veya posterior elemanları etkilemektedir. Hastaların takip röntgenlerinde füzyon seviyesinin artabilmektedir. Servikal füzyon dışında izlenen anomaliler C1'in posteriorunda hipoplazi varlığı ve C2 spinöz çıkıntıda hiperplazi varlığıdır. SCS'li hastalarda görülen servikal anomalilerin ilerleyen yaşlarda genellikle semptomatik hale gelmediği gözlenmiştir. Ancak anestezi alacak olan SCS'li hastaların servikal instabilite için anestezi öncesi fleksiyon – ekstansiyon grafileri ile değerlendirmesi yararlıdır⁽¹⁾.

TANI:

SCS teşhisi fiziksel bulgu ve semptomların değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Moleküler genetik testi için TWIST1 geni mutasyonu için genetik çalışma yapılabilir. Ancak her SCS olgusunda genetik tanı koymak mümkün olmamaktadır.

SCS tanısı alan kişilerin değerlendirilmesinde:

- Yüz asimetrisinin miktarının tespit edilmesi, daha sonraki kontrollerde asimetrinin ilerlemesinin kontrolünde gereklidir
- Pitozis, şaşılık, ambliopi, lakrimal kanal stenozu, artmış intrakranial basınç için göz muayenesi
- Omurganın, özellikle servikal bölgenin rutin radyografi ile değerlendirilmesi, 2 yaş civarında fleksiyon – ekstansiyon grafileri ile fonksiyonel instabilitenin değerlendirilmesi
- İştih kaybı muayenesi
- Yarık damak varlığının değerlendirilmesi, cerrahisinin planlanması

- Üst ve alt ekstremitenin anomali açısından muayene edilmesi
- Boy ve büyüme hızının ölçülmesi, gerektiğinde endokrinoloji tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir.

TEDAVİ:

SCS hastalarında bulgu ve semptomların giderilmesine yönelik yapılmaktadır. Tedavi pediatri, ortopedi, nöroloji, KBB, nöroloji, nöroşirürji ve plastik ve rekonstrüktif cerrahi uzmanlarının koordineli çalışmasını gerektirmektedir.

Hayatın ilk yılında kranial sütürlerin kapanmaması için cerrahi yapılarak intrakranial basınç artışının önlenmesi ve kraniyofasiyal asimetri oluşumu engellenmesi amaçlanır.

SCS hastalarında nadiren servikal omurga füzyonu, servikal instabilite, omurga segmentasyon kusurları ve skolyoz görülmektedir. Omurganın büyüme çağı sonuna kadar düzenli takibi, semptomatik olması veya ilerleyici deformite tespiti halinde cerrahi yapılmaktadır.

Çocukluk çağında havayolu obstrüksiyonunun giderilmesi için yüz orta hat cerrahisi yapılabilmektedir. Yarık damak olgularında, kraniyoplasti cerrahisi sonrasında damak rekonstrüksiyonu cerrahisi uygulanır. Maloklüzyon, yutkunma problemleri, solunum problemleri gelişmesi halinde yüz orta bölgesi cerrahisi yapılmalıdır. Yüz gelişimi tamamlandıktan sonra ise çene / diş cerrahi girişimleri yapılır.

Yüz büyümesinde anomali gelişimi, işitme kaybı gelişimi, psikomotor gelişim, ambliopi, artmış intrakranial basınç değerlendirmesi için kronik papilla ödemi varlığı ve şaşılık gelişimi için göz değerlendirmesi multidisipliner olarak düzenli yapılmalıdır.

KAYNAKLAR:

- 1- Anderson PJ, Hall CM, Evans RD, Hayward RD, Harkness WJ, Jones BM. The cervical spine in Saethre-Chotzen syndrome. *Cleft Palate Craniofacial J* 1997; 34 (1): 79-82.
- 2- Cai J, Shoo BA, Sorauf T, Jabs EW. A novel mutation in the TWIST gene, implicated in Saethre-Chotzen syndrome, is found in the original case of Robinow-Sorauf syndrome. *Clin Genet* 2003; 64 (1): 79-82.
- 3- Carter CO, Till K, Fraser V, Coffey R. A family study of craniosynostosis, with probable recognition of a distinct syndrome. *J Med Genet* 1982; 19 (4): 280-285.
- 4- El Ghouzzi V, Le Merrer M, Perrin-Schmitt F, Lajeunie E, Benit P, Renier D, Bourgeois P, Bolcato-Bellemin AL, Munnich A, Bonaventure J. Mutations of the TWIST gene in the Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 1997; 15 (1): 42-46.
- 5- Howard TD, Paznekas WA, Green ED, Chiang LC, Ma N, Ortiz de Luna RI, Garcia Delgado C, Gonzalez-Ramos M, Kline AD, Jabs EW. Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 1997; 15 (1): 36-41.
- 6- Kopyś Z, Stańska M, Ryzko J, Kulczyk B. The Saethre-Chotzen syndrome with partial bifid of the distal phalanges of the great toes. Observations of three cases in one family. *Hum Genet* 1980; 56 (2): 195-204.
- 7- Legius E, Fryns JP, Van den Berghe H. Auralcephalosyndactyly: a new craniosynostosis syndrome or a variant of the Saethre-Chotzen syndrome? *J Med Genet* 1989; 26(8): 522-524.
- 8- Nur BG, Pehlivanoglu S, Mihci E, Caliskan M2, Demir D2, Alper OM3, Kayserili H4, Lüleci G2. Clinicogenetic study of turkish patients with syndromic craniosynostosis and literature review. *Pediatr Neurol* 2014; 50 (5): 482-490.
- 9- Trusen A, Beissert M, Collmann H, Darge K. The pattern of skeletal anomalies in the cervical spine, hands and feet in patients with Saethre-Chotzen syndrome and Muenke-type mutation. *Pediatr Radiol* 2003; 33 (3): 168-172.

7.16. Smith Fineman Myers Sendromu

Tahir Mutlu DUYMUŞ

GİRİŞ:

İlk defa 1980 yılında Smith, Fineman ve Myers tarafından kısa boy, psikomotor retardasyon ve sıra dışı yüz görünümü olan iki erkek kardeş üzerinde tanımlandı (6). X-bağlı resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Bu nedenle erkeklerde klinik semptomlar tam olarak ortaya çıkarken bayanlarda nadir görülür. Çok nadir görülen Smith Fineman Myers Sendromu (SFMS), ilk tanımlama sonrası yeni vaka bildirimleri olmuş olup sadece erkek kardeşler şeklinde bildirilmiştir (1,3,7,9).

SFMS, Carpenter-Waziri syndrome, Chudley-Lowry syndrome, Juberg-Marsidi syndrome ve Holmes-Gang syndrome gibi sendromlarda X kromozomunda Xq13 yeri olarak bilinen alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked (ATRX) geninde mutasyon olduğu bulundu (5,8). Mental retardasyonun ön planda olduğu bu sendromların X üzerinde yerleşimli aynı gen problemi nedeniyle "X-linked mental retardation (XLMR)- XLMR-hypotonic facies syndrome" olarak da isimlendirilmiştir (5). Tüm MR hastalarının ~ % 10 u XLMR dan oluşmaktadır (4-5).

BULGU VE SEMPTOMLAR:

SFMS iskelet ve sinir sistemini etkiler. Bu hastalarda ciddi mental retardasyon vardır. Kısa boy ve ince vucut yapısı vardır. Yüz görünümü sıra dışı, başları küçük, şekilli, üst çene çıkıntılı, dolikosefaliyi andıran dar yüz yapısı, büyük ağız yapısı ve sarkık alt dudak, üst dişler aralıklı, sarkık göz kapakları, az gelişmiş çene mevcuttur (Şekil-1). Cilt de hafif ve pigmente bir çok çil vardır. Etkilenen infant veya çocukların kas tonüsü azalmıştır. Fakat 10 yaş sonrası spasisiteye bağlı refleks veya kas tonüsü artabilir. Eller kısa, ayak deformiteleri ve parmak füzyonları görülebilir (Tablo-1).



Şekil-1. Atipik yüz görünümü⁽¹⁾

Skolyoz, kifoz veya göğüs anormalliklerine sahip olabilirler. Ades ve arkadaşlarının bildiriminde kardeşlerin birinde alt torasik skolyoz ve kifoz olduğu bildirilmiştir⁽¹⁾. Guion-Almeida ve arkadaşları bildirdikleri yeni ikiz erkek vakalarında ve literatür taramalarında 12 erkek vakanın sadece üçünde skolyoz veya kifoz deformitesinin eşlik ettiğini belirtmişlerdir⁽³⁾. Fakat skolyoz ve kifozun derecesi veya cerrahi gerektirip gerektirmediği belirtilmemiştir.

Tablo-1. SFMS da görülen klinik özellikler⁽²⁾

1. Santral Sinir Sistemi Özellikleri	2. Major Ciddi Defektler
1. Genel Gelişmede Gerilik	I. İleri evre hipospodias
I. Sınırlı anlatım dili	II. Mikropenis
II. Yürümede geçikme	III. Ambiguous genitale
2. Genel hipotoni, mental retardasyon	3. Gonadal disgenezi
3. Nöbetler (% 30)	4. İskelet Anomalileri
2. Karakteristik Kraniofasiyal Özellikler	1. Kısa boy (% 65)
1. Mikrosefali (% 75)	2. Parmak Anomalileri
2. Karakteristik yüz yapısı (>% 90)	3. Eklem Sertliği
I. Frontal bölge saç yapısının yukarı kıvrınlaşması	4. Spinal Anomaliler
II. Hipotonik yüz	I. Pektus Karinatus
III. Oküler hipertelorizm	II. Kifoz
IV. Küçük triangüler burun	III. Skolyoz
V. Üst dudağın ve alt dudağın belirginleşmesi	5. Ayak deformiteleri
VI. Açık ağız	I. Varus veya valgus ayak
3. Diğer Özellikler	II. Düz tabanlık
I. Düzensiz kulak kepçesi	5. Gastrointestinal Anormallikler
II. Dişler aralıklı	1. Gastro-özofageal reflü
III. Dil sarkması	2. Abdominal ağrı/distansiyon
IV. Kaba yüz görünümü	3. Kronik konstipasyon
3. Anormal Eksternal Genital (% 80)	6. Major Malformasyonlar: çok nadir
1. Sık görülen minor anomaliler	1. Oküler koloboma
I. Hipospodias	2. Yarık Dudak
II. İnmemiş testis	3. Kardiak defekt (% 20)
III. Skrotumun gelişmemesi	4. İnguinal herni
	5. Heterotaksi
	6. Aspleni

TANI:

SFMS diğer mental retardasyon hastalıklarına benzer. Detaylı aile hikâyesi, fizik muayene ve mental testler yapılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi, röntgen ile beyin ve iskelet görüntüleri alınmalıdır. Diğer mental hastalıklardan ayırt edilmesi için kromozomal ve biyokimyasal genetik çalışmalar gerekmektedir. Tanısı görünür ve ölçülebilir semptomlara dayanmaktadır. 2000'li yıllara kadar herhangi bir gen ile ilişkisi bilinmiyordu. ATRX geninin jenerik analizi bu hastalığın tanısında yardımcı olabilir.

TEDAVİ:

Semptomatik bulgulara göre yapılmaktadır. Nöbet var ise antikonvülzanlar veya ekstremitedeki skolyoz veya anormalliklere göre müdahale edilebilir. Davranış sorunları ile ilgili medikal ve psikoterapi uygulanmalıdır. Zeka geriliği ciddi bile olsa yaş ile kötüleşmemektedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Adès LC, Kerr B, Turner G, Wise G. Smith-Fineman-Myers syndrome in two brothers. *Am J Med Genet* 1991; 40 (4): 467-470.
- 2- Chen SF, Kasajima A, Yazdani S, Chan MS, Wang L, He YY, Gao HW, Sasano H. Clinicopathologic significance of immunostaining of α -thalassemia/mental retardation syndrome X-linked protein and death domain-associated protein in neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2013; 44(10): 2199-2203.
- 3- Guion-Almeida ML, Kokitsu-Nakata NM, Tabith A Jr, Zechi RM. Smith-Fineman-Myers syndrome in apparently monozygotic twins. *Am J Med Genet* 1998; 79 (3): 205-208.
- 4- Ropers HH, Hamel BC. X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 46-57.
- 5- Ropers HH. X-linked mental retardation: many genes for a complex disorder. *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16: 260-269.
- 6- Smith RD, Fineman RM, Myers GG. Short stature, psychomotor retardation, and unusual facial appearance in two brothers. *Am J Med Genet* 1980; 7 (1): 5-9.
- 7- Stephenson LD, Johnson JP. Smith-Fineman-Myers syndrome: report of a third case. *Am J Med Genet* 1985; 22 (2): 301-304.
- 8- Villard L, Fontès M, Adès LC, Gecz J. Identification of a mutation in the XNP / ATR-X gene in a family reported as Smith-Fineman-Myers syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 91 (1): 83-85.
- 9- Wei J1, Chen B, Jiang Y, Yang Y, Guo Y. Smith-Fineman-Myers syndrome: report on a large family. *Am J Med Genet* 1993; 47 (3): 307-311.

7.17. Weissenbacher Zweymüller Sendromu

Ender OFLUOĞLU

GİRİŞ:

Weissenbacher Zweymüller sendromu (WZS) otozomal dominant veya otozomal resesif geçişli olabilen, iskelet maturasyonundaki gecikme ile karakterize, çok nadir görülen bir sendromik hastalıktır ^(2,5). İlk olarak 1964 yılında Weissenbacher ve Zweymüller tarafından tanımlanmış olup, yazarlar mikrognați ve buna eşlik eden bacaklarda rizomelik kısalıkla karakterize kondrodizplastik sendrom olarak tarif etmişlerdir ⁽⁶⁾. Bu sendromda uzun kemiklerin, özellikle femur ve humerusun, metafizlerinin genişlediği görülür (Şekil-1).

WZS çok nadir görülen bir sendrom olup dünyada sayılı ailede tespit edilmiştir. Heterozigot otospondylomegal epifizeal displazi (OSMED), fetal kondrodizplazi ile birlikte olan Pierre Robin sendromu olarak da adlandırılmıştır (Şekil-2).



Şekil-1. Radyografide; femur, metafizlerinin genişleme. iskiyum, pubis ve iliak kemikte genişleme tespit edilir. (Cortina ve ark. Pediat Radiol 1977; 6: 109-111.)



Şekil-2. Tipik WZS'li çocuğun fotoğrafı: Rizomelik cücelik, mikro-retrognati, hipertelorizm, basık nasal kök. (Rabinowist ve ark. Eye 2004; 18: 1258-1263.)

Eş anlamlı olarak kullanılan sendromlar;

- Oto-Spondilo -Megaepifiziel Displazi, Otozomal Dominant
- Oto-Spondilo-Megaepifiziel Displazi, Heterozigot
- Fetal Kondrodisplazinin eşlik ettiği Pierre-Robin Sendromu
- Stickler Sendromu Tip III

Stickler sendromu ile ayırımında oküler bulguların yokluğu (myopi ve retinal ayrışma), sendromlu çocukların iskelet matürasyonunda 2-3 yıl sonra yaşitlarını yakalaması, progresif deformite yokluğu sayılabilir⁽⁴⁾. WZ sendromunun potansiyel 3 ana bulgusu; anormal yüz görünümü, iskelet malformasyonları, nöral tüp defektidir.

GENETİK VE PATOFİZYOLOJİ:

Genetik bozukluk kollajen tip XI alfa 2 genini kodlayan COL11A2 gen mutasyonu ile ortaya çıkar. Normalde COL11A2, tip XI kollajen yapımını uyaran pro-alfa 2 zincir oluşumunu sağlar⁽²⁾. COL11A2 geni kromozomal pozisyonu 6p21.3 üzerinde yer almaktadır⁽³⁾.

Tip XI kollajen göz ve kartilaj dokularında önemli yeri olan tip 2 kollajene aralıklı olarak yardımcı olan kollajendir. Tip XI kollajen birçok fonksiyonu mevcuttur, bunlar arasında iskelet erken dönem gelişiminde fleksible materyalin yapımında rol oynar, kas eklem cilt ve organlardaki konnektif doku desteğini güçlendirir. İç kulak yapısında yer alır, vertebraların merkezinde ve kemiklerin uçlarında yer alır. COL11A2 deki en azından bir mutasyon Weissenbacher Zweymüller Sendromuna sebep olur. Bu mutasyon pro-alfa 2 zincirindeki glutamik asiti glisine değiştirir.

KLİNİK:

- Neonatal mikrognati,
- Rizomelik kondrodisplazi ile birlikte dambıl şekilli femur ve humerus,

- Kısa ekstremiteler,
- Özellikle diz ve dirsek eklemlerinde anormal görünümü,
- Yüksek tonlarda sensörionöral işitme kaybı,
- Omurga kemiklerinde anormal şekillenme ve radyolojik olarak koronal kleftler,
- Yarık dudak,
- Yüzde belirgin özellikler (küçük kemerli kalkık burun, küçük çene, çıkık geniş aralıklı gözler) sayılabilir.

OMURGA TUTULUMU:

Omurgada koronal planda ayrışma (koronal cleft), iskiüm, pubis ve iliak kemikte genişlemeye sebep olur. Lomber vertebraları içerebilen bu yarıklar, torakal omurgada görülmez. Ekstremitelerde metafizyal genişleme ile birlikte uzun kemiklerinde rizomelik kısalık gelişir. Kafada mikrognați ve yarık damak gibi fasial defektler tanımlanmıştır.

Hastaların prognozu otospondylomegaepifizeal displazi ile benzerdir. Çocuklar büyüyüp geliştikçe iskelet bulguları kaybolma eğilimindedir. Erişkin yaşlara ulaşıldığında boy ve uzun kemik kısalıklarının normale yakın düzeldiği görülürken diğer karakteristik özellikler korunur.

TEDAVİ:

WZ sendromunun tedavisi semptomatiktir. İskelet anomalileri genellikle herhangi bir müdahaleye gerek kalmadan, yaşları ile aynı düzeylere gelir. Omurga anomalileri de genellikle müdahale gerektirecek düzeylerde değildir. Takip edilen hastalarda ciddi omurga sorunlarının görülmediği tespit edilmiştir⁽¹⁾.

KAYNAKLAR:

- 1- Chemke J, Carmi R, Galil A, Bar Ziv J. Weissenbacher Zweymuller syndrome. A distinct autosomal recessive skeletal dysplasia. *Am J Med Genet* 1982; 11: 183.
- 2- Galil A, Carmi R, Goldstein E, Porter B, Bar Ziv J, Chemke J. Weissenbacher-Zweymuller syndrome: Long-term follow-up of growth and psychomotor development. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 1104-1109.
- 3- Harel T, Rabinowitz R, Hendler N, Galil A, Flusser H, Chemke J, Gradstein L, Lifshitz T, Ofir R, Elbedour K, Birk OS. COL11A2 Mutation Associated With Autosomal Recessive Weissenbacher-Zweymuller Syndrome: Molecular and Clinical Overlap With Otospondylomegaepiphyseal Dysplasia (OSMED). *Am J Med Genet* 2005; 132A: 33-35.
- 4- Kelly TE, Wells HH, Tuck KB. The Weissenbacher- Zweymuller syndrome. Possible neonatal expression of the Stickler syndrome. *Am J. Med Genet* 1982, 11: 113-119.
- 5- Pihlajamaa T, Prockop DJ, Faber J, Winterpacht A, Zabel B, Giedion A et al. Heterozygous glycine substitution in the COL11A2 gene in the original patient with the Weissenbacher-Zweymuller syndrome demonstrates its identity with heterozygous OSMED (non ocular Stickler syndrome). *Am J Med Genet* 1998; 80: 115-120.
- 6- Weissenbacher, G., Zweymuller, E.: Coincidental occurrence of Pierre-Robin and fetal chondrodysplasia. *Msschr Kinderheilk* 1964; 112: 315.

İNDEKS

A

Akondroplazi 101, 102, 113, 114, 121, 122, 126, 133, 228, 356
Arnold Chiari Sendromu 223
Artrogripozis Multipleks Konjenita 267, 268, 339
Atlantoaksiyel instabilite 34, 65, 66, 120, 121, 122, 127, 128, 129, 173, 187, 188
Ayak başparmaklarında mikrodaktili 93

B

Basık burun kökü 102, 103
Beals Sendromu 41, 42, 43, 44, 45, 48
Boy kısalığı 68, 104, 117, 118, 125, 152, 259, 289, 291, 296
Büyük dil 102, 169

C

Caudal Regresyon sendromu 27, 28
Chiari 1 malfarmasyon 84, 88, 224, 225
Çillenme 70, 72, 386
Conradi Hünerman Sendromu 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304
Crisponi Sendromu 305, 307, 308, 311
Currarino sendromu 313, 314, 316, 317
Currarino triadı 19

D

D vitamini yetersizliği 74
Dental problemler 68
Depo Hastalıkları 165, 179, 197
Diastrofik Cücelik 133, 137
Dirsek çıkığı 104
Down Sendromu 61, 66
Duchen musküler distrofi 258
Dumbbell lezyonu 84

E

Ehlers-Danlos sendromu 49
El parmaklarında hipoplazi /sinostozis 93
Escobar Sendromu 268, 321, 322, 324, 325, 327, 330, 331, 332, 333

F

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva 91, 96, 97, 98
Foramen magnum stenozu 11, 102, 105, 128, 223, 229, 234
Freeman Sheldon Sendromu 335
Friedreich Ataksisi 275, 279, 280, 282, 283

G

- Gardner-Wells traksiyon 74
Geniş öne doğru bombeleşen alın 102
Genu varum 104, 114, 136, 159, 173
Gergin Kord 237, 242, 243, 315, 316, 317, 318, 402

H

- Hadju Cheney Sendromu 343, 346
Halo traksiyon 60, 74, 353
Hemipleji 65
Hidrocefali 6, 23, 103, 170, 223, 225, 226, 230, 233, 377
Hipoakuzi 103
Hipokondroplazi 113, 114, 115
Hurler Sendromu 167, 168, 171, 198

İ

- İskelet Displazileri 101, 180, 297
Juvenil skolyoz 45

K

- Kamptomelik Displazi 137, 351, 353
Kelebek vertebra 393, 394
Kifoskolyoz 41, 51, 71, 75, 81, 133, 145, 147, 152, 159, 181, 325, 216, 277, 279, 296, 298, 299, 301, 305, 307, 321, 322, 326, 332, 325, 327, 348, 353, 377, 380, 393
Kifoza 16, 21, 22, 34, 35, 45, 47, 50, 51, 52, 54, 58, 59, 60, 71, 74, 78, 79, 81, 83, 85, 94, 105, 106, 108, 120, 122, 126, 128, 137, 139, 140, 147, 157, 160, 169, 171, 182, 184, 185, 189, 239, 296, 300, 301, 321, 324, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 345, 346, 347, 348, 352, 388, 398, 401, 418, 419,
Kistik osseoz lezyonlar 68, 84, 238, 346, 373, 377, 379
Kısa el başparmakları 93
Kleidokranial Disostozis 151, 152, 153, 154, 156, 158, 159, 160, 161
Klippel-Feil sendromu 3, 95
Kniest Dizplazi 126, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 357
Konjenital Skolyoz 4, 58, 324, 325, 401
Konnektif doku 29, 41, 49, 51, 343, 423
Kranioservikal instabilite 62, 64
Kwadriparezi 65
Kwadripleji 58, 65

L

- Larsen Sendromu 51, 57, 58, 59, 60, 137, 141, 268
Lisch nodülü (iris hamartomu) 71
Lordoskolyoz 83, 83, 321, 322

M

Makrosefali 68, 72, 114, 199, 291, 356, 372, 375
Marfan Sendromu 31, 32, 34, 41, 51, 228
Metatropik Cücelik 143
Mezenkimal 29, 96, 133
Mezodermal displazi 73
Morquio Sendromu 126, 179
MPS I 174
MPS IV 195
Mukopolisakkaridozlar 165, 167

N

Nöral tüp defekti 19
Nörofibrom 70, 73, 83, 85

O

Odontoid hipoplazi 127, 129, 199, 200
Optik glioma 71
Osteogenezis İmperfekta 10, 51, 131, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 215, 216, 217, 218, 219
Osteomalazi 68, 73
Osteopeni 68, 205, 212, 259, 358, 377

P

Parapleji 15, 53, 65, 74, 85, 87, 107, 180, 378
Prader Willi Sendromu 361, 362, 365, 366, 367
Proteus Sendromu 369, 370, 374
Psödoakondroplazi 117, 118
Psödoartroz 75, 81, 83, 85, 87, 356

Q

Quasimodo Sendromu 109

R

Riley-Day Sendromu 385, 390
Rizomelik mikromeli 104
Robinow sendromu 391, 395
Rubinstein-Taybi Sendromu 397

S

Saethre-Chotzen Sendromu 407, 409, 415
Sakral agenezi 15, 268, 415
Sakrum deformitesi 17, 84, 280, 316, 353
Schwannoma 72, 85
Schwannomatozis/Schwannoma 73
Servikal ligamentöz instabilite 32, 117, 121, 182

Servikal spondilolistezis 402, 403

Sfenoid displazi 71

Skolyoz 4, 5, 16, 33, 45, 50, 51, 54, 58, 59, 126, 138, 152, 157, 158, 199, 217, 228, 270, 276, 282, 283, 291, 308, 309, 310, 321, 322, 328, 329, 345, 352, 398, 418, 419, 427

Sly Sendromu 197, 198, 201

Smith Fireman Myers Sendromu 417, 420

Spinal stenoz 107, 108, 114, 122, 184, 298, 299, 307

Spondiloepifizial Displazi 125

Spondilolistezis 35, 83, 215, 401, 402, 403

Strabismus 103, 337, 410

T

Tethered kord 21, 324, 325, 327

Trident el 104

Trisomy 21 61

U

Uyku apnesi 103, 127, 172, 363

Uzun kemik displazileri 71, 259, 372, 424

V

Vertebral skalloping 75, 77, 78

Von Reclinghaussen sendromu

W

Weissenbacher Zweymüller Sendromu 421

Y

Yumuşak doku tümörleri 71

