

Alagille Sendromu

Alagille Syndrome: Case Report

Görkem YAHYAĞLU,^a
Özgül BAYGIN,^a
Murat ÇAKIR,^b
Nalan ÜÇÜNCÜ^b

^aPedodonti AD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
^bÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 06.11.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 19.01.2015

*Bu çalışma, 19. Türk Pedodonti Derneği
Kongresi (4-7 Ekim 2012, Antalya)'nde poster
olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Özgül BAYGIN
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti AD, Trabzon,
TÜRKİYE/TURKEY
dozgul@gmail.com

doi: 10.5336/dentalcase.2014-42320

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

ÖZET Bu olgu sunumunda, nadir gözlenen Alagille sendromunun ekstraoral ve intraoral bulgularının tanıtılması ve bu çocukların tedavisinde diş hekimlerinin rolünün vurgulanması amaçlanmıştır. Alagille sendromu, 20p kromozomu üzerinde yer alan otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır. Hastalığın karakteristik bulguları, ince yüz anomalisi, semer burun, kelebek vertebra, posterior embriyotokson, kalp anomalisi, karaciğer hipoplazisi, büyüme ve gelişme geriliğidir. Hastalığın ağız içi bulguları, geniş açılı ve kısa ramus yüksekliği olan mandibula, Sınıf III kapanış ilişkisi, konik dişler, mine hipoplazisi, hipodonti, süt dişlerinde taurodontizm, jinvivitis ve yaygın diş çürükleridir. Bu olgu sunumunda, Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Kliniği'ne diş çürükleri şikâyeti ile getirilen ve Alagille sendromu tanısı ile izlenen 11 yaşındaki erkek hastanın ağız içi bulguları ve tedavisi sunulmuştur. Alagille sendromu birden fazla sistemi etkileyen bir hastalıktır ve tedavilerde hastanın sistemik durumu göz önünde bulundurularak multidisipliner yaklaşım gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Alagille sendromu; diş çürükleri; diş minesini hipoplazisi; diş bakımı; oral belirtiler; kalp hastalıkları; karaciğer hastalıkları

ABSTRACT It was aimed to introduce intraoral and extraoral findings of a rare syndrome Alagille and highlight the important role of dentists in the management of children with the disease. Alagille syndrome is a genetic disorder that is an autosomal dominant trait located on chromosome 20p. Characteristic findings of the disease are subtle facial anomalies, saddle nose, butterfly vertebra, posterior embryotoxon, cardiac anomalies, liver hypoplasia, retardation of growth and development. Intraoral findings are mandible with broad angle, short ramus, Class III occlusal relationship, conical teeth, enamel hypoplasia, hypodontia, taurodontism in primary teeth, gingivitis and widespread dental caries. Intraoral findings and treatment of an eleven year-old boy with Alagille syndrome referring to Karadeniz Technical University, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry with the complaint of dental caries are presented in this case report. Alagille syndrome is a disease entity affecting a couple of systems and multidisciplinary approach should be implemented bearing in mind the systemic condition of the patient during treatment.

Key Words: Alagille syndrome; dental caries; dental enamel hypoplasia; dental care; oral manifestations; heart disease; liver diseases

Türkiye Klinikleri J Dental Sci Cases 2015;1(1):36-40

İlk kez 1969 yılında Alagille ve ark., idiyopatik safra kanal azlığı olan hastalarda klinik bulguların benzer olduğunu saptamış ve diğer aile bireylerinde de bu bulgulara rastlandığını görmüşlerdir.^{1,2} Watson ve Miller, 1975 yılında kardiyak hastalığı ve safra yollarında azalma olan çocuklarda sendromik yüz özellikleri tanımlamışlardır.³ Bu tarihten sonra, safra yollarının azlığı ile oluşan hastalıklar sendromik ve nonsendromik ola-

rak ikiye ayrılmıştır. Sendromik formda kalp, böbrek, kemik bulguları ve tipik yüz özellikleri eşlik eder. Sendromik safra yollarında azalma terimi “arteriohepatik displazi, intrahepatik displazi, biliyer hipoplazi, intrahepatik biliyer disgenezi ve Alagille sendromu” olarak isimlendirilmiş; günümüzde ise kardiyak, hepatik ve genetik bulgulara göre Alagille sendromu (AS) olarak adlandırılmıştır.¹⁻⁴ İnsidansı 1/100 000 olarak bildirilmekte ve dominant gen mutasyonu ile aktarılmaktadır.⁵

Alagille sendromu erken bebeklik ve çocukluk döneminde ortaya çıkabilmektedir. Bu bozukluğun bir parçası olarak sunulan ilk belirtiler; yenidoğan sarılığı ve doğumdan sonra ilk üç ay içindeki gelişim geriliğidir.^{4,5} Bu sendromun erken belirtisi karaciğer sorunlarının ön plana çıkmasıdır. Karaciğer hastalıklarının genel oral bulgularında ise vitamin ve metabolitlerin eksikliğinde ağız mukoz membranlarında değişiklikler görülebilir. Mukozal veya jinjival kanama, K vitamini sentezindeki bozukluk sonucunda oluşur. Uzun süre sarılık dişlerde renklenme yapabilir. Dişlenmenin büyüme ve gelişimindeki değişiklikler ile birlikte hipoplastik kron ve bozuk kök oluşumu tipik ağız bulgularıdır ki, bunlar tipik AS ile uyumludur.^{6,7}

Watson, Miller ve Greenwood, ailesel karaciğer hastalarında bazı kardiyak bulguların eşlik ettiğini saptamışlardır.^{3,8} Alagille sendromunda kalpte üfürüm en sık saptanan klinik bulgudur. Bu üfürüm genellikle pulmoner damar yapılarındaki stenozdan kaynaklanır.^{1,2} Periferik pulmoner stenoz, yapısal intrakardiyak lezyonlar ile kombine ya da izole olabilir.^{9,10} Alagille sendromunda intrakardiyak lezyon sıklıkla %24, pulmoner arter dallarında stenoz ile birlikte ise %45 sıklıkta görülür.⁹ Tek başına Fallot tetralojisi %11, pulmoner stenoz ile birlikte %40 oranında saptanmıştır.⁹⁻¹¹ Diğer patolojiler trunkus arteriosus, ventriküler septal defekt (VSD), atriyal septal defekt (ASD), aort koarktasyonu ve periferik pulmoner stenozdur.^{1,2}

Kardiyovasküler hastalıkların genel oral bulguları AS hastalarında da sıklıkla gözlenmektedir. Bu bulgular; siyanotik gingivitis, stomatitis, glossitis, mukositis, diş sürmesinde gecikme, çürük artışı, mine yapısında defektler, dişlerde intrinsek

renklenmelerdir. Özellikle daimi dişlerdeki renklenmelerin ilaçlarla, kan ve kan ürünlerinin alınmasıyla, çürük aktivitesinin artmasıyla ve kötü ağız hijyeni ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.^{6,7} Diğer oral bulgular ise diş sürmesinde gecikme, dişlerde hipoplaziler ve yüksek çürük insidansı olarak rapor edilmiştir.¹²⁻¹⁴ Bu görüşe paralel olarak El-Hawary ve ark., kardiyovasküler hastalıkların, süt ve daimi dişlerin mine ve dentininin yapı ve kimyasal kompozisyonunu farklılaştırdığını bulmuş, bunun sonucunda da çürük insidansında artış ve restorasyonlarda başarısızlık saptamışlardır.¹⁵

Kardiyovasküler hastalıkları olan AS'li çocuklarda yaşamlarının ilk yıllarında beslenme ile ilgili sorunlar ve kusma yaygındır. Ayrıca, şeker içeren bazı ilaçlar tükürük fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Bu çocuklar özellikle süt dişlerinde çürük gelişmesi açısından risk grubundadır. Örneğin; diğoksin tedavisindeki çocuklar şeker içeren şuruplarla desteklendiğinden çürük görülme sıklığı artmıştır.¹⁶

20p kromozomu üzerinde yer alan otozomal dominant geçişli genetik bir hastalık olan AS'nin genel bulguları arasında; ince yüz anomalisi, semer burun, kelebek vertebra, posterior embriyotokson, kalp anomalisi, karaciğer hipoplazisi, büyüme ve gelişme geriliği, ağız ve diş bulgularında ise geniş açılı ve kısa ramus yüksekliği olan mandibula, Sınıf III kapanış ilişkisi, konik dişler, mine hipoplazisi, hipodonti, süt dişlerinde taurodontizm, jinjivitis ve yaygın diş çürükleri saptanmıştır.^{12-14,17}

Bu olgu sunumunda, nadir gözlenen bir sendrom olan Alagille sendromunun ekstraoral ve intraoral bulgularının tanıtılması ve bu hastalığı olan çocukların tedavisinde diş hekimlerinin rolünü vurgulanması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Ana Bilim Dalı tarafından kronik karaciğer tanılı 11 yaşındaki erkek olgu, diş çürüklerinin değerlendirilmesi sebebiyle KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalı'na yönlendirildi. İlgili Ana Bilim Dalı'nda hastanın karakteristik bulguları; karaciğer hipoplazisi, ince



RESİM 1: İnce yüz anomalisi.



RESİM 2: Semer burun.

yüz anomalisi (Resim 1), semer burun (Resim 2), posterior embriyotokson (Resim 3) ve kelebek vertebra (Resim 4) olduğu saptandı. Yapılan intraoral muayenede ise mine hipoplazisi (Resim 5, 6), diş çürükleri (Resim 6, 7) ve Sınıf III kapanış ilişkisi (Resim 8) olduğu bulguları.

Bu çalışmada, karaciğer nakli gerekli olan olgunun nakil öncesi ağız içi bulguları ve tedavisi sunulmaktadır. Bilgilendirilmiş onam formu alınan olgunun 21, 22, 26, 36 ve 46 numaralı dişlerine kompozit restorasyonlar yapıldı (Resim 9). Olguya oral hijyen eğitimi verilerek, Sınıf III kapanış ilişkisinden dolayı Ortodonti Ana Bilim Dalı'na yönlendirildi. Olgunun altı aylık rutin kontrolleri devam etmektedir.

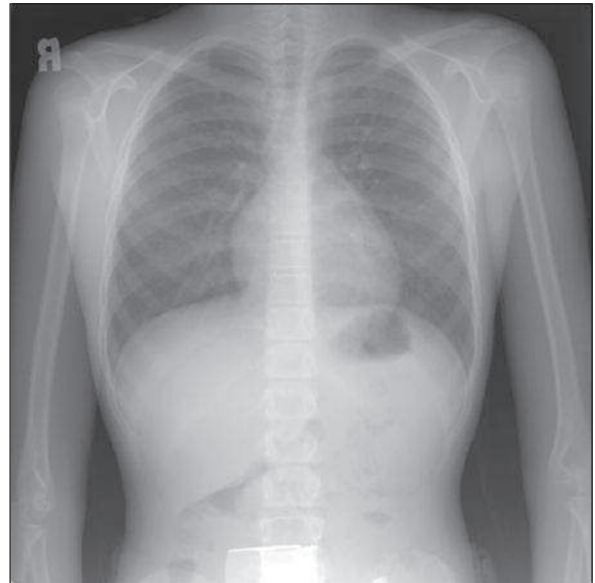
TARTIŞMA

Alagille ve ark., otozomal dominant geçişli genetik bir hastalık olan AS'nin genel bulgularını; hepatik bulgular, kardiyak bulgular, göz bulguları, iskelet bulguları, yüz bulguları, renal bulgular, santral ve periferik sinir sistemi tutulumu, büyüme bozuklukları, pankreatik bozukluklar olarak bildirmişlerdir.¹ Al Mutawa ve ark. ise ağız ve diş bulguları olarak; geniş açılı ve kısa ramus yüksekliği olan mandibula, Sınıf III kapanış ilişkisi, konik dişler, mine hipoplazisi, hipodonti, süt dişlerinde taurodontizm, jinjivitis ve yaygın diş çürüklerini rapor etmişlerdir.¹⁷

Alagille sendromu bulgularından biri olan kalp hastalığı mevcudiyeti olan çocuklarda çürük gö-



RESİM 3: Posterior embriyotokson.



RESİM 4: Kelebek vertebra.



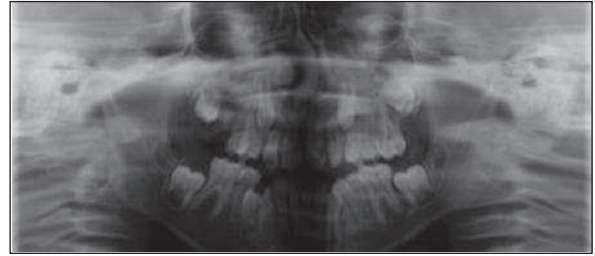
RESİM 5: Mine hipoplazisi.



RESİM 6: Mine hipoplazisi-mine çürüğü.

rülme sıklığı yüksek olmasının yanı sıra mine mineralizasyonunda da bozuklukların görülme sıklığında artış vardır.^{6,7} Bunun için çocuk hastaya, kalp tanısı konulur konulmaz ağız ve diş muayenesine yönlendirilmeli, beslenme önerileri, florid tedavisi, fissür örtücüler ve ağız hijyeni bilgilerini içeren koruyucu programlar uygulanmalıdır.¹⁶

Oral kavitede kanamaya neden olan dental ve oral girişimlerle birlikte, bakteremi olarak adlandırılan mikroorganizmaların kana ve oradan da enfeksiyon etkeni olabileceği diğer dokulara taşınması olayı gerçekleşebilir. Sağlıklı bireylerde ve düşük risk grubundaki kalp hastalığı olanlarda, geçici olan bu durum için antibiyotik profilaksisi uygulanmaz. Enfektif endokardit gelişme ihtimali fazla olan yüksek ve orta risk grubundaki hastalarda ise mutlaka antibiyotik profilaksisi verilmelidir.⁶ Yüksek ve orta risk gruplarında yapılacak dental müdahaleler derin dentin çürüğü tedavisini geçmemelidir. Direkt kuafaj, amputasyon ve kanal tedavileri bakteriyel endokardit riskini artıracığından endike değildir. Çok derin çürüklü dişlerde tedavi seçeneği çekim olmalıdır.^{6,7} Bizim olgumuzda yapılan dental müdahaleler, yüzeyel restoratif işlemleri içerdiği için antibiyotik profilaksisine gerek duymadık. Sistemik olarak karaciğer hastalığı olan çocuklarda anestezi ajan kullanımında dikkatli olunmalıdır ve karaciğerde metabolize olmayan anestezi ajanlar tercih edilmelidir.⁶ Bu nedenle olgumuzda karaciğerde me-



RESİM 7: Diş çürükleri.



RESİM 8: Sınıf III kapanış ilişkisi.



RESİM 9: 21, 22, 26, 36, 46 numaralı dişlere yapılan kompozit restorasyonların ağız içi görüntüsü.

tabolize olmayan anestezi ajan uygulandı. Eğer hasta hepatit ise rutin restoratif işlemler ertelenmeli ve enfeksiyon kontrolü yöntemlerine dikkat edilmelidir.⁷

Bizim olgumuzda da hepatik bulgu olarak “karcaciğer hipoplazisi”, yüz bulgusu olarak “ince yüz anomalisi, semer burun”, göz bulgusu olarak “posterior embriyotokson” ve iskelet bulgusu olarak da “kelebek vertebra” mevcuttu. Ayrıca, intraoral bulgu olarak ise mine hipoplazisi, diş çürükleri ve Sınıf III kapanış ilişkisi olduğu gözlemlendi. Bu intraoral bulgular doğrultusunda olgunun 21, 22, 26, 36 ve 46 numaralı dişlerine kompozit restorasyonlar yapıldı. Olguya oral hijyen eğitimi verilerek, Sınıf III kapanış ilişkisinden dolayı Ortodonti Ana

Bilim Dalı’na yönlendirildi. Olgunun altı aylık rutin kontrolleri devam etmektedir.

Alagille sendromu ile ilgili diğer anomaliler arasında trakeal ya da bronşiyal stenoz, jejunal atrezi ve stenoz, bronşiyal stenoz, ileal atrezi, malrotasyon, mikrokolon, otitis media, kronik sinüzit, makrosefali, multipl vasküler anomaliler, hipopituitarizm, Tip 1 diyabet, üretral striktür, Fallop tüp agenezisi, mandibuler kist, maligen kemik tümörü sayılabilir.^{1,2}

Alagille sendromu; kardiyak sistem, iskelet sistemi, renal sistem, santral ve periferik sistemin yanı sıra birden fazla sistemi etkileyen genetik bir hastalık olduğundan dolayı tedavisinde hastanın sistemik durumu göz önünde bulundurularak multidisipliner yaklaşım gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

- Alagille D, Borde J, Habib EC, Thomassin N. [Surgical attempts in atresia of the intrahepatic bile ducts with permeable extrahepatic bile duct. Study of 14 cases in children]. *Arch Fr Pediatrics* 1969;26(1):51-71.
- Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odièvre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987;110(2):195-200.
- Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child* 1973; 48(6):459-66.
- Piccoli DA. Alagille syndrome. In: Suchy F, ed. *Liver Disease in Children*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.327-42.
- Vergani G. Biliary atresia and neonatal disorders of the bile ducts. In: Wyllie R, Hyams JS, eds. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 3rd ed. Netherland: Saunders; 2006. p.345-89.
- Pinkham JR, Casamassimo PS, Fields HW, Mc Tighe DJ, Nowak AJ. *Fundamentals of pediatric dentistry*. In: Pinkham JR, Casamassimo PS, Fields HW, Mc Tighe DJ, Nowak AJ, eds. *Pediatric Dentistry: Infancy Through Adolescence*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.1-164.
- Koch G, Poulsen S. Developmental disorders of the dental hard tissue. In: Koch G, Pulsen S, eds. *Pediatric Dentistry: A Clinical Approach*. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p.239-62.
- Greenwood R, Rosenthal A, Crocker AC, Nadas AS. Syndrome of intrahepatic biliary dysgenesis and cardiovascular malformations. *Pediatrics* 1976;58(2):243-7.
- Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999;29(3): 822-9.
- Silberbach M, Lashley D, Reller MD, Kinn WF Jr, Terry A, Sunderland CO. Arteriohepatic dysplasia and cardiovascular malformations. *Am Heart J* 1994;127(3):695-9.
- Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr*1975;86(1):63-71.
- Miles DA. Radiographic Examination. In: Steven LB, Robert PL, Craig SM, eds. *Oral Diagnosis, Oral Medicine, and Treatment Planning*. 2nd ed. Hamilton: BC Decker; 2002. p. 109-29.
- Satish C, Shaleen C, Girish C, Kamala R. Relation of Immunologic Disease with Oral Medicine. *Oral Medicine*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical; 2007. p. 174-81.
- Zang Tao, Li Jing, Ge Lihong, Wang Wenjun, Lvya Lin, Xiaoyan Yan, et al. Study of dental caries conditions and the correlative factors in CHD children. *J Modern Stomatol* 2011;25(4): 241-4.
- El-Hawary YM, El-Sayed B, Abd-Alhakem G, Ibrahim FM. Deciduous teeth structure changes in congenital heart disease: Ultrastructure and microanalysis. *Interv Med Appl Sci* 2014;6(3):111-7.
- Stecksén-Blicks C, Rydberg A, Nyman L, Asplund S, Svanberg C. Dental caries experience in children with congenital heart disease: a case-control study. *Int J Paediatr Dent* 2004; 14(2):94-100.
- Al-Mutawa S, Mathews B, Salako N. Oral findings in Alagille syndrome. A case report. *Med Princand Pract* 2002;11(3):161-3.