

İki Kardeşte (Bir Erkek Bir Kız) Görülen Ehlers-Danlos Sendromu (Olgu Sunumu)

EHLERS-DANLOS SYNDROME IN ONE BROTHER AND ONE SISTER (CASE REPORT)

Yaşar CESUR*, Ahmet Faik ÖNER*, Abdurrahman ÜNER*, Nesrin SOĞUKTAŞ*», Dursun ODABAŞ

* Yard. Dç. Dr., Yüzüncü Yıl ÜTF. Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD.

** Araş. Gör. Dr., Yüzüncü Yıl ÜTF. Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD..

*** Prof. Dr., Yüzüncü Yıl ÜTF. Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD, VAN

ÖZET

Ehlers-Danlos sendromu (EDS) ligaman, deri, kan damarı, göz ve iç organları tutan, bir grup kalıtsal konnektif doku bozukluğudur. Kardinal semptomları cilt hiperelastisitesi, kolay berelenme, berelenme yerlerinde distrofik skarların gelişmesi ve eklem hipermobilitésidir. Klinik bulgular, kalıtım şekli ve biyokimyasal patolojilere göre onbir tipi ayırt edilmiştir. Tip IV, VI, VII ve IX'da kollagen yapısında veya metabolizmasında defekt saptanmıştır. Hastalığın dağılımı hemen hiç farkedilmeyecek düzeyden ağır sakat bırakacak düzey arasında değişmektedir. Tedavideki esas yaklaşım, travmalardan koruma ve buna karşın oluşan travmaların ağır komplikasyonlarının dikkatli cerrahi onarımıdır. Akraba evliliği olan bir ailede 6 ve 13 yaşlarında iki kardeşte görülmesi nedeniyle, oldukça nadir görülen EDS, ilgili literatür gözden geçirilerek sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Kardeş, Ehlers-Danlos-Akraba evliliği

T Klin Pediatri 1996, 5: 24-28

Ehlers-Danlos Sendromu kalıtsal geçişi olan heterojen bir grup konnektif doku bozukluğudur. Hafif veya inkomplet formları olması nedeniyle hastalığın ağırlığı hastadan hastaya değişir. Hasta çocuklar doğumda normal görülürler. En dikkat çekici özelliği, cildin hiperelastisitesi, frajlitesi ve kolay berelenmesidir. Klinik veya genetik farklılığa dayanarak, günümüzde EDS 11 farklı

Geliş Tarihi: 22.11.1995

Yazışma Adresi: Yard. Doç. Dr. Yaşar CESUR
Yüzüncü Yıl ÜTF. Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları ABD, VAN

24

SUMMARY

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a group of heritable connective tissue disorders affecting ligaments, skin, blood vessel, eyes, and internal organs. The cardinal symptoms are skin hyperelasticity, easy bruising, dystrophic scarring, and joints hypermobility. The disease is at least classified into 11 types, based on clinical features, biochemical abnormalities of the connective tissue and the mode of inheritance. Defects in the structure or metabolism of collagens have been identified in EDS types IV, VI, VII, IX and X. It is a disorder whose severity varies because of mild or incomplete forms of the disease. The spectrum of severity ranges from almost imperceptible findings to severe debilitating illness. The major goals in the treatment are preventive therapy and careful surgical repair of serious complications. We are reporting in this paper, a six year old boy and thirteen years old girl from the consanguineous family with the Ehlers-Danlos syndrome in the based on clinical criteria. Due to these cases the pertinent literature is offered to be reviewed.

Key Words: Ehlers-Danlos, Siblings, Consanguineous family.

T Klin J Pediatr 1996, 5: 24-28

klirik formla sınıflandırılmaktadır. Bunlardan tip IV, VI, VII, IX ve X'da biyokimyasal defekt saptanmamıştır. En önde gelen komplikasyonları: iskelet deformiteleri, göz defektleri. büyük damar, barsak ve akciğerlerin rüptürüdür (1-6).

OLGU 1

Altı buçuk yaşında erkek hasta, doğumdan beri olan sırt ve göğüs anomalisi, cildin çabuk yaralanması ve izler kalması, sık düşme yakınmaları ile getirildi. Özgeçmişinden prenatal ve natal öyküsünün ve mental gelişimin normal olduğu, sık sık enfeksiyon geçirdiği, soygeçmişinden birinci derece akrabalık bulunan anne

T Klin Pediatri 1996, 5



Şekil 1. Olgu 1'deki distrofik skariar

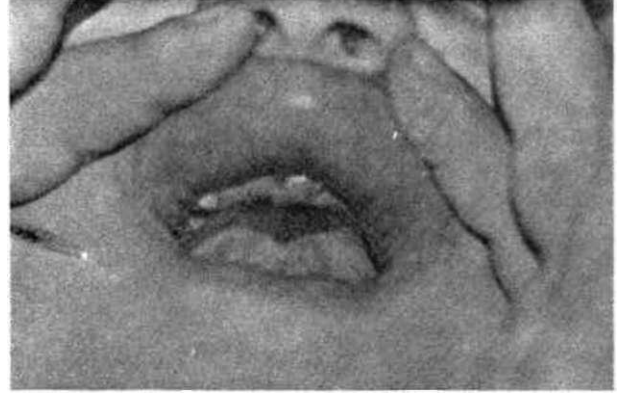
ve babanın dördüncü çocuğu olduğu, olgu 2'de sunacağımız 13 yaşındaki kız kardeşinde ilk dişlerinin çıkmasından bu yana 1-2 ay içinde dişlerde sararma, çürüme ve dökülme ile jinvivada şişme olduğu öğrenildi.

Yapılan fizik incelemesinde: genel durum iyi, koo-pere, alında, alt ve üst ekstremitelerde çok sayıda yaklaşık 3x3 cm boyutlarında sigara kağıdı görünümünde skariar (Şekil 1), üst dişlerde dökülme ve çok sayıda çürük diş, torakal kifoz ve pektus ekskavatus deformitesi, bilatere pes planus, metakarpal ve diz eklemlerinde hiper-mobilite ile kulak ve ekstremitelerde cildinde hiperelastisite saptandı. Akciğer ve kalp sesleri normal olup, hepatosplenomegalisi yoktu.

Laboratuar incelemesinde Hb: 12.8 gr/dl, beyaz küre: 7000/mm³, trombosit : 216000/mm³, periferik yaymada özellik olmayıp PT: 15', PTT: 27.5' idi. Akciğer grafisi ve elektrokardiyografisi normal olarak değerlendirildi.

OLGU 2

İlk olgunun ablası olan 13 yaşındaki kız hasta dişlerinde dökülme yakınmaları ile getirildi. Öyküsünden



Şekil 2. Olgu 2'de dişlerin dökülmesi sonucu geride kalan sadece iki rudimenter diş.

ilk dişlerin 7 aylıkken çıktığı ve 15 aylıktan itibaren dökülmeye başladığı, daha sonra da yeni çıkan dişlerinin bir iki ay içinde sarardığı, çürüdüğü ve döküldüğü, ayrıca diş etlerinde şişme olduğu, birbuçuk yaşında yürümeye başlayınca parmaklarının ucuna basarak yürüdüğünün farkedildiği, ortopedi bölümünce pes equinus tanısı ile aşıloplastisi ve plantar fasciotomi operasyonu geçirdiği ve ameliyat sonrası iyileşmenin uzun sürdüğü öğrenildi.

Hastanın incelemesinde ölçümleri 3 persentilin altında idi, ağızda dişler dökülmüştü, sadece alt çenede iki adet rudimenter diş saptandı (Şekil 2). Cilt elastisitesi ve kolay berelenmesi olmayıp, parmaklar kısa ve kunt, her iki aşil tendonu gergin, bilateral pes equinus deformitesi valgus ve varus deformitesi yoktu. Sekonder seks karakterleri gelişmemişti. Diğer sistem incelemeleri normal olarak değerlendirildi.

Laboratuar incelemesinde Hb: 13.6 g/dL, beyaz küre: 7400/mm³, eritrosit sedimantasyon hızı: 30 mm/st, idrar: pH: 5, dansite: 1030, protein (-), mikroskopisinde 2-3 lökosit olup, Waters grafisinde bilateral maksiller sinuslarda mukoza hipertrofisi saptandı, frontal sinüsler gelişmemişti. Pelvik USG'de mesane düzgün konturlu, homojen ekoda, belirgin genital organ yapısı (uterus, över adneksler) izlendi, asit, kitle lenfadenopati görülmedi.

TARTIŞMA

EDS, ilk kez 1682'de Van Meekeren tarafından tanımlanmış ve 1901'de Ehlers ve 1908'de Danlos tarafından daha fazla aydınlatılmıştır. Başlıca bulguları, kolay berelenen ve hiperekstensibl olan cilt ile hiper-mobil eklemlerdir. Çeşitli konnektif dokuların eş zamanlı, jeneralize veya lokalize fragilitesi; EDS'nin formlarında, ek çeşitli özelliklere yol açar. Katılım şekilleri sendromun tipine göre değişmektedir; Belirli tipleri kötü prognozla birliktedir (1-7).

EDS, konnektif dokunun anormalliği nedeniyle oluşmaktadır. Klinik ve genetik heterojenite, kısmen alt-

ta yatan biyokimyasal heterojeniteyi yansıtır. Dört tip EDS'da vücudun majör yapısal fibröz proteini olan kolajenin yapılmasında farklı anormallikler vardır; bunlar tip IV, VI, VII, IX, X EDS'larıdır. Tip IV EDS'da tip III kollajen yapısında kantitatif defekt, tip VII EDS'de ise tip I kollajenin yapısında veya sentezinde defekt (pro- α 2 zincirinde yapısal mutasyon)(1) , Tip VI'da lizil hidrok-silaz enziminde defekt. Tip IX'da azalmış lizil hidrok-silaz enzim aktivitesi ile kollajen çapraz bağları defektli ve Tip X'da ise yapısıcı ekstrasellüler bir glikoprotein olan fibronektinin anormal yapıda olması söz konusudur (2).

Yumuşak, hamur gibi, kadifemsi, ıslak güderi veya ince süngere benzer, çekildiğinde uzayan ve bırakıldığında eski konumuna hemen geri dönen bir cilt görünümü vardır. Cilt elastisitesi, EDS için hemen hemen tanı koydurucudur; ancak bu özellik bazı tiplerde minimaldir. Cilt frajilitesi nedeniyle önemsiz bir travma sonucu çatlama, yaralanmalar olur; tipik olarak bu yaralar, Ubia ön yüzü, diz, dirsek, alın, çene ve travmaya açık diğer alanlarda oluşur. Sütürler ciltten ayrılabilir ve yaranın ayrılmasına yol açabilir. Karakteristik olarak ciltte sigara kağıdı gibi incelmeye, parlak, geniş, buruşuk, atrofik, sıklıkla hiperpigmente skarlaşma oluşabilir. İlk olgumuzda ekstremitelerde ve alında travma sonrası geniş sigara kağıdı gibi ince, hiperpigmente skar dokusu, ikinci olgumuzda ise ameliyat yerinde geç ve zor iyileşme vardı.

Kolay berelenme (bruiseability), diğer bir majör özelliktir. Jeneralize veya tibia önü gibi travmaya açık alanlara sınırlı olabilir. Fırçalama ve diş çekimi sonrası diş etinden kanama oldukça sıktır, nadiren gastro-intestinal kanama ve hemoptizi de olur, pıhtılaşma testleri normaldir. Diğer cilt bulguları, topuk, dirsek ve diz gibi basınç noktalarında, tipik olarak molluskoid psödötümör, hematoma kalsifikasyonu ve fibrozisi sonucu düzensiz sert cilt, cilt altında kitle ve küremsi, küçük yağ içeren kistlerdir (1-6). İlk olgumuzda ekstremitelerde ve alında düşme sonrası kolaylıkla oluşan ve geniş skar dokuları ile iyileşen berelenmeler olmasına karşın cilt altı kistleri saptanmamıştır.

Eklem hipermobilitesi, EDS'nun çeşitli tiplerinde değişmekle birlikte başlıca bulgulardan biridir. Tipik olarak eklem hipermobilitesi hem büyük, hem de küçük eklemleri tutar, belirgin hipermobilité sonucu doğumda bile dislokasyonlar olabilir. Dizler ve dirsekler 180° yi aşacak şekilde uzatılabilir ve parmaklar palmar düzlemde 90° uzatılabilir. Sıklıkla baş parmak fleksiyonda, ekstansiyonda veya her ikisinde radiusa değdirilebilir. Bazı hastalar dirseklerini sırtına dokundurabilmekte ve başını arkadan dizleri arasına yerleştirebilmektedir. Eklem hipermobilitesi ilerleyen yaşlar birlikte azalır. Eklem effüzyonları nisbeten sıktır ve hemartroz oluşabilir. Ligamentöz laksisite genellikle eklem hipermobilitesi ile birlikte. Eklem hipermobilitesi ve ligamen laksisitesi sonucu konjenital "club foot" deformitesi oluşması

nadir değildir (1-6). İlk olgumuzda cilt hiperelastisitesi ve eklem hipermobilitesi olup buna bağlı çabuk düşmeler olmakta, ikinci olgumuzda ise ayak bileği eklemi deformitesi olup , hastanın yürümesini bozmaktadır.

EDS'nun orodental bulguları: fırçalama sonrası diş eti kanaması, diş çekim sonrası kötü yara iyileşmesi, periodontit, fazla diş çürükleri, fazla diş veya hipodontia ile radyolojik olarak gösterilebilen diş taşları veya malforme diş kökleridir (8,9).

Konnektif doku zayıflığına bağlı olarak gastro-intestinal, pulmoner, genitoüriner, kardiovasküler, renal, nörovasküler, immünolojik ve hematopoetik sistem gibi diğer doku ve organ sistemlerinde de çeşitli bulgular olabilmektedir (10-17). Her İM olgumuzda da diğer organ sistem tutulum bulgular klinik ve laboratuvar olarak saptanmamıştır.

Günümüzde, klinik ve genetik farklılıklara dayananak EDS'nun 11 tipi tanımlanmıştır. Biyokimyasal incelemeler sonucu bunların yalnızca 4'ünde kollajen yapı ve sentezinde defekt gösterilebilmiştir. Ehlers-Danlos sendromunun tipleri:

Tip I (gravis): Cilt değişikliği ve berelenme belirgindir. Tibia ön yüzünde distrofik skarlar ile papağan benzeri yüz görünümü mevcuttur.

Tip II (miös): Tip I'den daha hafif ve çok daha sık görülür. Tip I'den farklı olarak dermatorehesis (cilt rüptürü, yırtılması) yoktur.

Tip İli (benign hipermobil öp): Ağır ve jeneralize eklem hipermobilitesiye karakterizedir. Cilt bulguları hafiftir. Neonatal hipotoni belirgindir. Mitral valv prolapsusu daha sık görülür.

Tip IV (ekimotik-hipermobil tip): Klinik fenotip, hemen hemen normalden (otozomal dominant alt tip), geniş ekimozlarla seyreden (otozomal resesif alt öp) şekil arasında değişir. Eklem hipermobilitesi parmaklara sınırlıdır. Cilt ince ve yarı saydam, göğüs ön yüzünde venöz damar ağı vardır. Cilt hiperelastisitesi minimal veya yoktur. Berelenme hafifden ağıra kadar değişir. Biyokimyasal lezyon, çeşitli dokulardaki tip III kollajenin eksikliği veya anormalliğidir (16,20,21).

Tip V (X-linked tip): Erkeklerde görülür; cilt hiper-ekstensibilitesi belirgin, eklem hipermobilitesi hafif, cilt frajilitesi, bruising'i ve skarlaşma orta derecededir.

Tip VI (oküler tip): Göz anomalileri daha sıktır. Mavi sklera, mikrokornea, glokom, keratokonus, megalokornea, seyrek olarak retina dekolmanı ve nadiren lens ektopisi görülmektedir. Gözde skleral fragilité ve glob rüptürü vardır. Kifoskolyoz ve diğer kas-iskelet sorunları sıktır. Lizil hidrok-silaz enzimi eksiktir. C vitamini bu enzimin kofaktörü olması nedeniyle yüksek dozda C vitamini verilmesi durumunda bu tip olgular fayda görebilmektedirler.

Tip VII (multipl konjenital dislokasyon tipi): Tipik olarak bebekler bilateral kalça dislokasyonu ile doğarlar, diz ve diğer eklemlerde eklem hiper-ekstansiyonu ve

ligamart laksitesli sonucu operasyon sonrası artiküler dislokasyonda yinelemeye eğilim görülür. Tip I kollajenin sentezinde defekt vardır.

Tip VIII (periodontitis tip): Ağır jeneralize periodontitis ve genel bulgularla karakterizedir. Süt dişler erken dökülür, kalıcı dişler normal zamanda çıkar, 10 yaşından sonra ağır dişeti çekilmesi görülür. Diş enfeksiyonu ve inflamasyonu aralıklarla seyrederek ve sonuçta 20-25 yaşlarına kadar dişlerde dökülme görülür. Tip IV'lü hastalar da ağır periodontal hastalık sergileyebilir.

Tip IX: Önceleri EDS IX olarak bilinen oksipital horn sendromu, yenilerde bakır metabolizmasının bir bozukluğu olarak yeniden sınıflandırılmıştır.

Tip X; Otozomal resesif kalıtılır. EDS'nun genel bulgularını sergiler. Serum ve doku adeziv glikoproteini olan fibronektinde anormallik vardır. Bu nedenle trombosit agregasyonu bozulmuştur.

Tip XI: Eskiden ailesel eklem instabilitesi sendromu olarak bilinen tip XI EDS, günümüzde ailesel artiküler hipermobilitte sendromu şeklinde sınıflandırılmaktadır.

EDS'nun tanısı, kardinal ve diğer bulguların varlığı ve bunların ağırlık dereceleri ile kalıtım şekillerine göre olmakla birlikte EDS'nun alt tiplendirmesi zor olabilmekte, çok özel araştırma çalışmaları (biyokimyasal) gerektirebilmektedir.

Korionik hücre kültürlerinde sentez edilen tip I ve II kolajenin analizi ile bu bozuklukların prenatal tanısı yapılabilmektedir (15). Sağlıklı genetik danışmanlık için ultrasütrüktürel ve/veya biyokimyasal incelemeler yapılması gerekmektedir (20).

İlk olgumuzda tanı, cilt elastisitesi ve kolay berelenmesi, berelenen yerlerde yaygın olarak sigara kağıdı görünümünde ince skar dokuları, kas hipotonisi ve hiper mobil eklem gibi klinik bulgulara göre konuldu, olası Tip I EDS olabileceği düşünüldü, ikinci olguda ise dişlerin kısa sürede sararması, çürümesi ve dökülmesi diş etlerinde şişme, operasyon sonrası geç yara iyileşmesi ve kardeş öyküsünün olması gibi klinik bulgularla tanı konuldu ve Tip VIII olabileceği düşünüldü.

Doku frajilitesi ve biyomekanik yetersizlik nedeniyle oluşan komplikasyonlar, oldukça yüksek morbiditeye neden olabilmektedir. Tedavinin esas hedefi, önleyici tedavi ve oluşan ciddi komplikasyonların dikkatli cerrahi onarımıdır. Sütürlerin açılması ve uzayan kanamalar gibi cerrahi komplikasyonlar açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Lizil hfkroksilaz enzimi eksik olan Tip VI'lı seçilmiş olgulara askorbik asit verilerek, enzim aktivitesi artırılabilir. Cilt fibroblastlarında fibronektinin organize matriksi eksik ve sıklıkla sitoplazmik fibronektin birikmesi görülmekte, deksametazon tedavisi ile bu detektif fibronektinin ekstrasellüler matriksi, fibronektin mRNA sentezi ve fibronektin salınımında düzelme çoğu olgularda elde edilebilmektedir (22). Yineleyen dislokasyon, kronik eklem effüzyonları ve ilerleyici kifoskolyoz cerrahi onarımı gerektirebilir (23).

TKlinJPediatr 1996, 5

EDS'nun ağırlık spektrumunun bir aile içinde bile farklı düzeyde ve tipde olabileceği, klinik bulguların hemen hemen hiç farkedilmeyecek kadar belirtsizlikten ağır sakatlık bırakıcı düzey arasında değişmesi nedeniyle bu sendromun saptandığından daha fazla olması gerektiği vurgulanmak istendi.

KAYNAKLAR

1. Beighton P, Paepe H, Dranks D. International nosology of the heritable disorders of connective tissue. Berlin, 1986 Am J Med Genet 1988; 29: 581-94.
2. Holbrook KA, Byers PH. Skin is a window on heritable disorders of connective tissue. Am J Med Genet 1989; 34: 105-21.
3. Steinmann B, Superti-Forga A, Royce PM. Heritable disorders of connective tissues. In: Fernandes J, Tada KT (eds). Inborn Metabolic Diseases. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 1990: 525-61.
4. Hollister DW, Byers PH, Holbrook KA. Genetic disorders of collagen metabolism. Adv Human Genet 1982; 12: 1.
5. Prockop DJ, Kivirikko KI. Heritable disorders of collagen. N Engl J Med 1984; 311: 376.
6. Hollister DW. Disorders of connective tissue. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD, (eds): Rudolph's Pediatrics. Connecticut: Prentice-Hall International Inc. 1991: 410-6
7. McKusick VA. Disorders of connective tissue. In: McKusick VA (eds). Mendelian Inheritance In Man. Baltimore and London: The John Hopkins University press. 1992: 244-7.
8. Majorana A, Facchetti F. The orodental findings in the Ehlers-Danlos syndrome. A report of clinical cases, Minerva-Stomatol 1992; 41(3): 127-33.
9. Ooshima T, Abe K, Kohne H, et al. Oral manifestations of Ehlers-Danlos syndrome type VII. histological examination of a primary tooth. Pediatr Dent 1990; 12:102.
10. Zamora Mucino A, Gomez Jaume A, Gorodzky, et al. Cardiovascular abnormalities in Ehlers-Danlos syndrome. Report of a case. Arch Inst Cardiol Mex 1989; 59(3): 3017.
11. Naclerio S, Bassetta P, Sorgenta F, et al. The Ehlers-Danlos syndrome and its surgical implications. Clin Ter 1990; 132(4): 235-48.
12. Narycheva IA, Romkin MA, Sokolina NA, et al. Neurologic manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. Zh Nevropatol Psikhiatr 1989; 89: 48-53.
13. Schievink WI, Michels W, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders A review. Stroke 1994; 24(4): 889-903.
14. Bertin P, Treves R, Julia A, et al. Ehlers-Danlos syndrome, clotting disorders and muscular dystrophy. Ann Rheum Dis 1989; 48: 953-6.
15. Anstey A, Mayne K, Winter M, et al. Platelet and coagulation studies in Ehlers-Danlos syndrome. Br J Dermatol 1991; 125:155-63.

16. Badeton O, Bensahel H, Csukonyi Z, Chaumien JP. Congenital dislocation of the hip in Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Orthop* 1990; 255:138-43.
17. Supertj-Furga A, Saesseli B, Steinmann B, Bollinger A. Microangiopathy in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Int J Microcirc Clin Exp* 1992; 11: 241-7.
18. Pope FA, Narcisi P, Nicholls AC, Liberman M, Oorthuys JWE. Clinical presentation of Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1016-25.
19. Steinman B, Superti-Furga A, Joller-Jemalka HI, Cetta G, Byers PH. Ehlers-Danlos syndrome type IV -a subset of patients distinguished by low serum levels of the amino-terminal propeptide of type III procollagen. *Am J Med Genet* 1989; 34: 68-71.
20. Byers PH, Wenstrup RJ, Bonadio JF, Starman B, Cohn DH. Molecular basis of inherited disorders of collagen biosynthesis: implications for prenatal diagnosis. *Curr Probl Dermatol* 1988; 16:158-74.
21. Samsygin SA, Dolgina EN, Luk'ianov SV, Rudakov SS. Immunologic disorders in children with developmental thoracic defects. *Khirurgiia Mosk* 1990; 8: 85-9.
22. Moro L, Colombi M, Zoppi N, et al. Correction of the defective extracellular matrix of Ehlers-Danlos syndrome skin fibroblasts by dexamethasone. *Cell Biol Int* 1994; 18: 29-37.
23. Pozdnikin Iul, Ryzhakov IuP. Kyphotic-scoliotic deformities of the spine in children and adolescents with Ehlers-Danlos syndrome and their treatment. *Ortop Travmatol Protez* 1990; 11: 5-10.