

CROUZON SENDROMLU BİR YENİDOĞAN***Murat HIZARCIOĞLU¹, Pamir GÜLEZ¹, Ertan KAYSERİLİ¹, Hale YENER¹,
Serap KORKMAZ¹****ÖZET**

Altı günlük kız bebek sarılık, baş, yüz ve gözlerdeki şekil bozukluğu nedeniyle getirildiği hastanemize tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Yapılan fizik muayenesinde brakisefali, ekzoftalmus, gaga şeklinde burun, yüksek damak anomalisi ve kranial sütürlerde sinostoz saptandı. Fizik muayene bulguları ve görüntüleme yöntemleri ile Crouzon sendromu tanısı kondu. Olgu nadir görülmesi ve fenotipik özellikleriyle tanı konulabilmesi nedeniyle sunuldu.

Anahtar kelimeler: Crouzon sendromu, kraniosinostoz, dismorfik fenotipik özellikler.

Crouzon Syndrome: Neonatal Case Report**SUMMARY**

Six day old girl was admitted to hospital for jaundice and abnormalities of the head, face and eyes. Her physical examination showed synostosis of cranial sutures, brachycephaly, beak-like nose, exophthalmos and high arched palate. Crouzon syndrome was diagnosed by physical examination and imaging techniques. This case was presented due to it's importance as a rarely seen syndrome and for being diagnosed due to phenotypic characteristics features.

Key words: Crouzon syndrome, craniosynostosis, dysmorphic phenotypic features.

Kraniosinostozis, kranial sütürlerin erken kapanmasına bağlı oluşmakta ve olgularda yüz ve kafatası anomalilerine neden olmaktadır. Kraniosinostozisle birlikte görülen en yaygın genetik bozukluklar; Crouzon, Apert (Acrocephalosyndactyly TıpI), Carpenter (Acrocephalopolysyndactyly TıpII), Chotzen ve Pfeifer sendromlarıdır.¹ Crouzon sendromu ilk kez 1912 yılında O. Crouzon tarafından tanımlanmıştır. Kraniosinostozis ve dismorfik yüz ile karakterize olan Crouzon sendromunun otozomal dominant geçişli olduğu kabul edilir ve görülme sıklığı 15/1.000.000 olarak bildirilir. Dismorfik özelliklerin derecesine göre yenidoğan veya infant döneminde tanı konur. Kraniosinostozislerin fenotipik olarak spesifik tiplerinin birlikteliği fibroblast growth faktör reseptör gen (FGRG) mutasyonları ile gösterilmiştir. Crouzon, Apert ve Pfeifer sendromlarında PFGF-2 gen mutasyonlarına bağlı genetik defekt sonucu klinik oluşmaktadır.¹⁻³ Crouzon sendromunda özellikle koranal sütürlerin bilateral ve sagittal sütürün erken kapanması sonucu akrocefali, brakisefali, belirgin ekzoftalmus, ptozis, hipertelorizm, gaga şeklinde burun, kulak ve damak deformiteleri meydana gelir. Apert sendromunda ise multipl sütürlerin (Coranal, sagittal, squamosal ve lambdoid) erken füzyonu vardır. Yüz asimetrik, alın daha çıkıntılı, ekzoftalmus daha az belirgindir. Carpenter sendromunda, Kleeblattshödel deformitesi (yonca yaprağı gibi kafatası) vardır ve tipiktir.¹ Apert-crouzon sendromu ise, Acrocephalopolysyndactyly TypII (McKusick) olarak literatürde bildirilmektedir ve oxycephaly şeklinde

kraniosinostozis ile acaip yüz görünümü ile kendini göstermektedir.⁴ Bu genetik sendromların hepsi de ilave anomalilerin riski altındadır.¹

OLGU

Otuzdört yaşındaki annenin birinci gebeliğinden, miadında, sezaryen ile dünyaya gelen altı günlük kız bebek sarılık, baş, yüz ve gözlerdeki şekil bozukluğu nedeniyle hastanemize başvuru üzerine yatırıldı. Öz ve soy geçmişinde özellik saptanmadı. Yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı 2700 g (10-25 p), boy 48 cm (10 p), baş çevresi 32 cm (<3 p) bulundu, kranial sütürler kapalı, ön fontanel 1x1 cm açıklıkta, arka fontanel kapalı idi. Ayrıca brakisefali, ekzoftalmus, düz alın, gaga şeklinde burun ve burun kökü basıklığı, hipoplazik maksilla ve yüksek damak saptandı (**Resim 1,2**). Ekstremiteler



Resim 1. Olgunun genel görünümü.

*XI.Ulusal Neonatoloji Kongresi, 25-28.06.2001, Samsun'da poster olarak sunulmuştur.

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi-İZMİR



Resim 2. Olgunun genel görünümü.



Resim 3. Olgunun ayak parmaklarındaki füzyonun görünümü.

kalça muayenesi normal bulundu, her iki ayak 2 ve 3'üncü parmaklarda sindaktili mevcuttu (**Resim 3**) ve ikterik görünümdeydi. Solunum ve kalp sesleri normal olup ek ses veya üfürüm duyulmadı. Batın normal bombelikteydi, karaciğer ve dalak palpe edilmedi. Genitoüriner sistem, göz dibi ve nörolojik muayeneler normal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar bulgularından hemogram, tam idrar tahlili, kan şekeri, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal bulundu. Serum total bilirubin düzeyi 17.7 mg/dl, direkt bilirubin 0.7 mg/dl, indirekt bilirubin 17 mg/dl, direkt Coombs testi negatif, G6PD normal, Rh veya ABO uyumsuzluğu yoktu.

İki yönlü kraniyografide koronal ve sagittal suturlarda sinostoz saptandı. PA akciğer grafisi, uzun kemik grafileri, vertebra grafisi ve batın ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi.

Kranial tomografide kranium kemikleri asimetric olup, düzensiz kontur ve kalınlık göstermekteydi, üçüncü ventrikül ve lateral ventriküller normal sınırlardaydı. Beyin parankimi prematüre beyin görünümündeydi. Korpus kallosum normal olarak değerlendirildi, lateral ventriküllerin frontal boynuzları arasında kavum septi pellusidi mevcuttu.

İndirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi uygulandı ve kraniyosinostozisi nedeniyle kraniyotomi için beyin cerrahisi ile konsülte edildi, sağaltım ve izlemi için beyin cerrahisi merkezine gönderildi.

TARTIŞMA

Kraniofasial disostosis olarak da bilinen Crouzon sendromu, kafatası ve yüz kemiklerinin etkilendiği otozomal dominant geçişli konjenital bir sendromdur. Fenotipik ekspresyondaki değişiklikler sonucunda bazı hastalar sendromun bütün özelliklerini gösterirken, diğer aile bireyleri normal görünebilirler ve sadece mutasyonları taşıyıcı olabilirler. Her iki cinste eşit olarak görülmektedir. Crouzon sendromunun prevalansı 1 milyon doğumda 15-16 olarak verilmektedir. Dismorfik özelliklerin derecesine göre yeni doğan veya infant döneminde tanı konur.² Olgumuz sendromun fenotipik özelliklerini gösterip yenidoğan döneminde tanı almışken, ebeveynleri normal fenotipte idi. Genetik defekt olarak fibroblast growth faktör reseptör-2 (FGFR 2) geninde mutasyon saptanmıştır. Bu defekt klinik olarak koronal, sagittal ve lambdoid suturların prematür sinostozisine bağlı çeşitli yüz deformitelerine neden olmaktadır.³ Yeni mutasyonların ilerlemiş anne yaşı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Olgumuzun anne yaşı 34 idi.

Crouzon sendromunda koronal ve sagittal sütürlerin sinostozisine bağlı akrocefali, brakisefali, çıkık alın ve düzleşmiş occiput görülür. Bu bulgular Apert sendromunda daha fazla sayıda sütürün sinostozisi nedeniyle daha ağırdır. Alın daha çıkık ve yüz daha asimetriktir. Carpenter sendromunda acrocephaly ve özel bir yüz görünümü, facial asimetri vardır.¹ Apert-Crouzon sendromu, son yıllarda tanımlanan crouzon ve apert sendromu ortak bulgularını taşıyan yeni bir sendrom olup oxycephaly tarzında bir kraniyosinostozis mevcuttur.^{4,5} Crouzon sendromunda ayrıca azalmış orbital boşluk volümü ekzoftalmusa, ekstripiye, bu da konjunktivit ve keratite neden olur. Diğer oküler anomaliler ise ptosis, iris kolobomu, hipertelorizm, nistagmus, strabismus ve optik sinir hasarına bağlı azalmış vizüel aktivitedir. Düşük kulak ve işitme kanallarının iki yanlı atrezisine bağlı işitme kaybı saptanır. Nazal septum deviasyonunun da eşlik edebildiği gaga şeklinde bir burun ve yüksek veya yarı damak ve dudak görülen diğer deformitelerdir.^{2,5,6} Aynı bulgular Apert ve Apert-Crouzon sendromunda da görülebilirse de apert sendromun ekzoftalmus belirgin değildir ve yüzün asıl orta kısmında gelişim anomalisi bulunduğu için orta bölüm daha çökük alın ve alt çene daha belirgin çıkıntılı ve yüz asimetric, hipertelorizm belirgindir. Burun ise daha küçük ve ucu yukarı kalkıktır.⁸ Acrocephalosyndactyly Tip2 sendromlarında ise (Apert-Crouzon sendromu) papağan gagası burun, belirgin prognatizm, değişik derecelerde eksternal nistagmus, crouzon sendromundaki kadar belirgin olmayan ekzoftalmus, kısa üst dudak ve özellikle torakal vertebra anomalileri vardır.⁷ Ayrıca kardiak anomaliler, obesite ve hipogonadizm mevcuttur.^{1,4,10} Burada sunulan olguda brakisefali, belirgin ekzoftalmus, ptozis, hipertelorizm, gaga şeklinde

burun ve yüksek damak mevcuttu. Çekilen grafilerde koranal ve sagittal sütürlerde sinostozis saptanmıştı. Bu yüz görünümü ve radyolojik bulgularla olgumuz daha çok Crouzon sendromuna benzemektedir. Crouzon sendromunda daha nadir olarak servikal vertebra anomalileri, skolyoz, radial eklemlerin subluksasyonu ve akantozis nigrikans denilen koyu renkli, küçük, üzeri sert ve pürüklü deri lezyonları bulunabilir. Olgumuzda bu bulgular mevcut değildi. Olgularda diğer sendromlarda olduğu gibi orta veya ağır derecede mental retardasyon, sık tekrarlayan baş ağrıları ve nöbetler görülebilir. Ancak bu bulgular diğer kraniosinostoz sendromlarına göre daha az belirgindir ve füzyonun dercesine bağlıdır. Olgumuzda şu an için motor-mental retardasyon bulunmamaktadır. Crouzon Sendromunun iki tipi vardır. Tip 2'de tip 1'den farklı olarak dirsekler, bilekler, el veya ayak parmak eklemlerinde füzyon vardır.^{2,7,8} Anderson ve arkadaşlarının bir çalışmasında 33 olgunun 4'ünde el anoamolileri özellikle carpal füzyon saptanmıştır.¹¹ Yine Proudman TW. ve arkadaşlarının çalışmasında 59 hastanın %18'inde bilek %10'unda el-ayak anoamolileri saptanmıştır.¹² Anderson PJ. ve arkadaşları falanks, metacarp ve tarsal kemiklerde füzyon olduğunu, hatta klinik olarak sindaktili görülmesinde çekilen grafilerde bu anomalilerin olabileceğini göstermiştir.¹³ Apert sendromunda ise hemen tüm el ve ayaklarda ağır sindaktili mevcuttur. Apert-Crouzon sendromunda da tek tırnaklı parmak füzyonları, kısa geniş baş parmak mevcut olup en üst ucu kısadır. Bu görünümüyle tek parmaklı eldivene benzemektedir.⁵ Hastamızda da her 2 ayak 2. ve 3. parmaklarda füzyon mevcuttu ancak Apert sendromundaki gibi ağır bir sindaktili de yoktu. Olgumuzda belirgin dismorfik yüz görünümünün olması, kraniografide sagittal ve koranal sütürlerde sinostozis saptanması ve tipik yüz görünümü stigmatlarının özellikle Apert ve Apert-Crouzondan farklı olması, kardiak anomali, obesite, hipogonadizm, torakal vertebra anomalileri ve mental retardasyon gibi diğer sendromlarda belirgin olan stigmatların görülmemesi ve literatürde Crouzon sendromunda da el, ayak, bilek, dirsek füzyonlarının bulunduğu belirtilmesi nedeniyle Tip 2 Crouzon Sendromu tanısı yüksek olasılıkla düşünülerek kondu.

Tanı genellikle yukarıdaki fenotipik özellikleri olan hastalarda çekilen kraniografide sagittal ve koranal suturlerde synostosis görülmesi ile konur. Ayrıca kraniyal tomografide sık olmayarak korpus kallozum agenezisi de görülebilir.^{2,7} Olgumuzun tanısında fenotipik özellikleri ve sagittal ve koronal sturlerde sinostozun gösterilmesi ile kondu, ancak korpus kallozum normal olarak değerlendirildi.

Hastalığın kesin tedavisi yoktur. Kraniosinostozis için kraniyotomi ve fasial deformiteler için kozmetik düzeltme ameliyatları yapılabilir.¹⁴ Motor ve mental retardasyon hastalara göre değişiklik gösterir. Normal yaşam süresi mümkündür.^{2,7}

KAYNAKLAR

1. Haslam RHA. Neurologic Evaluation, Craniosynostosis: In: Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1992-93.
2. Smith DW. Recognizable Patterns of Human Malformation Genetic, Embryologic and Clinical Aspects 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1982: 310-11.
3. Wong LJ, Chen TJ, Dai P, Bird L, Muenke M. Novel SNP at the common primer site of exon IIIa of FGFR 2 gene causes error in molecular diagnosis of craniosynostosis syndrome. Am J Med Genet 2001; 102: 282-5.
4. Acrocephalopolysyndactyly (TypII (McKusick) acrocephalosyndactyly or Carpenter's Syndrome.). Report on cases and an observation of Syndrome of Marshall-Smith. Klin Pediatr 1997; 189: 120-30.
5. Spranger JW, Langer LO, Wiedemann HR. Bone dysplasias. Philadelphia, Saunders, 1974: 261.
6. Wells TR, Falk FR, Senac MO, Vachon L. Acrocephalospondylosyndactyly- a possible new syndrome: analysis of the vertebral and intervertebral components. Pediatr Pathol 1990; 10: 117-31.
7. al-Qattan MM, Phillips JH. Clinical features of Crouzon's syndrome patients with and without a positive family history of Crouzon's syndrome. J Craniofac Surg 1997; 8: 11-3.
8. Proudman TW, Moore MH, Abbott AH, David DJ. Noncraniofacial manifestations of Crouzon's disease. J Craniofac Surg 1999; 5: 218-22.
9. Lawrence C, Kaplan Md. Clinical Assessment Multispecialty Management of apert syndrome. Clinics in Plastic Surgery 1991; 18: 2.
10. Pissuan C, Van poperinghe M, Grumbach Y, Audbert M, H
elsema C, Risbourg B. Carpenter's Syndrome. Arch Fr Pediatr 1997; 34: 891-898.
11. Anderson PJ, Hall CM, Evans RD, Jones BM, Hayward RD. Hand Anomalies in Crouzon Syndrome. Skeletal Radiol 1997; 26: 113-5.
12. Proudman TW, Moore MH, Abbott AH, David DJ. Noncraniofacial Manifestations of Crouzon's Disease. J Craniofac Surg 1994; 5: 218-22.
13. Anderson PJ, Hall CM, Evans RD, Jones BM, Hayward RD. The Feet in Crouzon Syndrome. J Craniofac. Genet Dev Biol 1997; 17: 43-7.
14. Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D. Management of craniosynostoses. Childs Nerv Syst 2000; 16: 645-658.

YAZIŞMA ADRESİ

Pamir GÜLEZ
1748 Sk. No: 80 D: 6 Karşıyaka - İzmir

Tel : 0 232 369 46 23
Faks : 0.232.489 23 15

Geliş Tarihi : 08.07.2003
Kabul Tarihi : 08.05.2004