Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu: Olgu Sunumu

Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Case Report

Batu Can YAMAN

Uğur ERDEMİR

İstanbul Üniversitesi Dışhekimliği Fakültesi, Dış Hastalıkları ve Tedavisi AD, İSTANBUL

Özet

Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu (HGPS) ilk defa 1886 yılında literatüre girmiştir. Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu (HGPS) doğumdan sonra kısa sürede hızla yaşlanmaya sebep olan son derece nadir görülen genetik bir hastalıktır. Kısa bir yapı, belirgin göz çerçevesi, mikrognați, kraniyofasiyal oransızlık, ince bir ses, kuş yüzü görünümü, ateroskleroz ve kardiyovasküler bozukluklar ile karakterizedir. Diş ve çene yapısındaki bozukluklar, ince ve piramit şeklindeki göğüs kafesi, kısa distrofik klavikula da diğer ayırıcı özelliklerdendir. On yedi yaşında erkek hasta İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Pediatrik Endokrin Bilim dalından Progeria Sendromu tanısıyla genetik konsültasyonu yapılarak kliniğimize diş tedavilerinin yapılması amacıyla gönderildi. HGP Sendromuna sahip olan hasta hem radyografik olarak röntgenlerle hem de klinik olarak incelendi. Bu olgu sunumunda HGP Sendromuna sahip hastalarda tanı ve tedavi yöntemlerine ilişkin bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu (HGPS), Progeria, erken yaşlanma, mikrognați

Abstract

Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) was first documented in the medical literature in 1886. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome is a rare genetic disorder that causes premature, rapid aging shortly after birth. The characteristic features include short stature, prominent eyes, micrognathia, craniofacial disproportion, beaked nose, "plucked-bird" appearance, atherosclerosis, and cardiovascular disorders. Other clinical features include abnormal and delayed dentition, thin and pyriform thorax, and short dystrophic clavícula. A 17-years-old male patient with diagnosis of Progeria sent to our clinic for dental treatments by genetic consultation from Department of Pediatric Endocrine of Istanbul Faculty of Medicine. The patient is monitored both clinically and radiographically with features of highly suggestive HGPS. The characteristics of HGPS are also presented in this case with description of differential diagnosis, dental consideration.

Keywords: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS), Progeria, premature aging, micrognathia

Giriş

Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu ilk olarak 1886 yılında Jonathan Hutchinson tarafından saptanmıştır.¹ 1904 yılında Hastings Gilford tarafından benzer klinik özelliklere sahip ikinci bir vaka bildirilmiş ve 'progeria' olarak tanımlanmıştır.² Daha sonra bu tip vakalar her iki araştırmacının isimlerini taşıyan Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu (HGPS) olarak tanımlanmıştır. Erken yaşlanma hastalığı olarak nitelendirilen HGPS dört milyonda bir görülen, cinsiyet ayrımı olmaksızın erkeklerde kadınlara oranla 1,5 kat daha fazla görülen bir hastalıktır.³ HGP sendromuna sahip bebekler ilk doğduklarında genelde normal görünüme sahipken, sendromun tipik belirtileri ilk yıl veya ikinci yıl

daha belirgin bir hal alır.⁴ Literatürlerde 100 den fazla olgu rapor edilmiştir. HGP sendromuna sahip hastaların ortalama yaşam ömürleri 13 yıl olup 7 ile 27 yıl arasında değişen yaş ömürleri olduğu bildirilmiştir.⁵ Hastalar genellikle cinsel olgunluk ve üreme yaşına gelmediği için, şimdiye dek anne babadan çocuğa geçiş tanımlanmamıştır.^{6,7} HGP sendromunda kalıtımın otozomal resesif olduğu genel kabul görmesine rağmen, sporadik olgularda bildirilmiştir. Sporadik olguların görülmüş olması otozomal dominant kalıtımı da düşündürmektedir.^{3,7,8} Hastalarda mutasyonlar da saptanmıştır.⁸ Nedenleri arasında üzerinde en çok durulan kalıtım biçimi, ilerlemiş anne baba yaşına bağlı mutasyonlar olup Lamin A genindeki nokta mutasyonu HGPS'da tanımlanmıştır.⁸

Klinik Özellikler: Hastalık, tipik yüz görünümü ve büyüme geriliğiyle bulgu vermektedir. Genellikle bu sendroma sahip hastalar kısa boyludur ve boya göre kiloları düşüktür, cinsiyet gelişimleri bulunmaz. Saçların azalmasıyla kellik, kirpiklerin ve kaşların dökülmesi çocukluğun ilk safhalarında saptanır. Deri gevşek ve kırışık olup, ağız çevresinde siyanoz da görülebilmektedir. Gelişmemiş, büyümemiş yüz yapısı bulunmaktadır. Kraniofasial oransızlık vardır. Gelişmemiş, küçük çene yapısı, küçük, yontulmuş burun belirgin özelliklerdendir. Diğer klinik özellikler ise; gecikmiş diş gelişimi, dar göğüs kafesi, ince ekstremiteler ve ince, tiz ses ile konuşmalarıdır. Eklem çevresinde 1-2 yaşlarından itibaren başlayan eklem sertliği ve tırnakta oluşum bozukluğu gözlenir. Kemiklerde özel değişiklikler de görülebilir. Hastalarda insülin bozukluğu ile gelişen diabetes mellitus gözlenir. Çoğu hastada ateroskleroz ile beraber miyokardial iskemi de görülmektedir.^{1, 9-12}

Ağız İçi Klinik Özellikler: Mandibular hipoplazi ile ağızın tam açılabilmesi ve devamlı açık tutulabilmesi sık görülen bir özelliktir. Gecikmiş veya anormal diş gelişimi yaygındır. Maksilla ve mandibuladaki boyut yetersizliğinden dolayı dişlerin yerleşimlerinde düzensizlik hakimdir. Csoka ve arkadaşları,⁸ takip ettikleri yedi çocuk hastanın yedisinde de diş yerleşimlerinde düzensizlik ve hem üst hem de alt çene 1. ve 2. süt azılarında geç sürmeler tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu hastalarda diş kökleri hipoplazik yapıda olup, sement dokusu bulunmayabilir. Dişler adolesan dönemde kaybedilebilir.⁸ HGPS tanısı bir takım semptomlar ve belirtiler ile tespit edilebileceğinden, dişhekimlerinin klinik ve radyolojik olarak tespit edecekleri anormal bulgular tanı aşamasında önemli bir yer tutmaktadır. HGPS tanısında dişhekimlerinin dikkat etmesi gereken önemli noktalar Tablo 1 de gösterilmiştir.

Laboratuvar Bulguları: HGPS mutasyon nedeni lamin A (LMNA) geni olarak tanımlanmış olup, lamin A memeli hücre nükleus oluşumunun asıl yapı elementidir. HGPS bulunan hastalarda ayrıca, idrar artışına bağlı olarak hyaluronik asit düzeylerinde artma ile kolesterol

ve fosfolipit değerlerinde yükselmeler gözlenmektedir.⁵

Patofizyolojik Bulgular: Nefroskleroz, arterioskleroz, ve miyokardial fibrozis, vasküler kardiovasküler bulgulardır.⁴ Subkutanöz yağ dokusu kaybı tüm hastalarda görülen bir bulgudur.⁷ Bilateral internal karotid arter ve vertebral arterlerde tıkanıklık vardır. Deri bulguları hastanın yaşı ile değişiklik gösterir.⁵ Kollajende de disorganizasyon, kalınlaşma ve hiyalinizasyon saptanır. Elastik doku normaldir. Kemik değişiklikleri yaygındır. Kısa kemik yapısı, kranial kemiklerde ve uzun kemiklerin diafizinde incelmeye vardır.⁷ Klavikulada fibröz doku ile yer değiştiren osteolizis vardır. Osteoporoz yaygındır.^{6,7}

Tanı ve Tedavi: Hutchinson-Gilford Progeria hastalığının kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Lamin A mutasyonlarını araştırmak için yeni bir takım testler bulunmasına rağmen asıl tanı bir takım belirtiler ve semptomlar ile konulabilmektedir.^{1,10} Oldukça yeni olan bu test bulunmadan önce gen mutasyonları 2003 yılına kadar tespit edilememiştir.^{1,12} 2003 yılından önce HGPS belirtilerine oldukça benzerlik gösteren "Wiedemann-Rautenstrauch sendromu" ve "restrictive dermopathy" gibi hastalıkların HGPS olarak yanlış teşhis edildikleri bildirilmiştir.^{8,12} Yapılan araştırmalarda, büyüme hızlarının iyi beslenme ve büyüme hormonu tedavisi ile arttığı ve bazal metabolik hızlarının azaldığı bildirilmiştir. HGPS olan hastalarda yaş ile bağlantılı olarak görülen progerin birikimi, nükleer zarfta değişim ve kromatin disorganizasyonu, mevinolin tedavisi ile düzelmiştir.⁸ Bunun yanında farnesiltransferaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalardan ümit verici sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.¹ 2004 yılında yapılmış olan bir çalışmada farnesiltransferaz inhibitörü olan tipifarnib'in (Zarnestra) protein farnesilasyonunu 2. faz denemelerde inhibe ettiği belirtilmiştir.¹ HGP sendromunun belirtilerini ve semptomlarını azaltmaya yönelik bazı tedavi yöntemleri şu şekilde sıralanmıştır: (1) düşük doz aspirin kullanımının kalp krizi ataklarını önlemeye yardımcı olacağı, (2) fiziksel tedavilerin çocuğun aktif kalmasına yardımcı olacağı, (3) kilo kayıplarını önlemek için yüksek kalorili

beslenme, (4) yetersiz beslenen bebeklerin tüple beslenmesi ve (5) süt dişlerinin çekilmesi ile süt dişi dentisyonunun geç bitmesi ile alakalı problemlerin önlenmesi.¹ HGP sendromuna sahip bireyler sıklıkla yüksek çürük insidansının görüldüğü bireyler olup, diş hekimleri bu hastaları yüksek çürük riski nedeniyle sık kontrol etmelidirler. Bu hastalarda çeşitli florür tedavileri çürüklerin önlenmesi bakımından faydalı olacaktır. Ayrıca, oral hijyen bakımlarının da sürekli olarak aile bireyleri tarafından takip edilmesi gerekmektedir. Nadir görülen bu hastalık, yaşlı görünümlü büyüme geriliği olan çocuklarda büyüme gelişme geriliği şikâyetlerinin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken ve tipik muayene bulguları ile kolayca tanı konulabilecek bir hastalıktır.

Prognoz: Büyüme bir yaşından sonra etkilenmektedir. Cinsel gelişme olmamaktadır. Çabuk yorulma hastaların çocuk oyunlarına katılımını engellemektedir.^{5,7} Erken yaşta koroner arter hastalığı görülebilmektedir. Ölüm en sık kardiovasküler komplikasyonlar nedeniyle olmaktadır. Myokardial infarktüs gibi vasküler bulgular postmortem çalışmalarda gösterilmiştir. Ölüm ayrıca koroner arter hastalığı nedeniyle konjestif kalp yetmezliğine bağlı da görülebilir. Ölüm genellikle ikinci dekatta gelişir.^{1,5}

Olgu Sunumu

İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Pediatrik Endokrin Bilim dalında Progeria Sendromu tanısıyla takip edilmekte olan on yedi yaşında erkek hasta genetik konsültasyonu yapılarak kliniğimize diş tedavilerinin yapılması amacıyla gönderildi. Vaka, aralarında 1. derece kuzen evliliği bulunan 50 yaşında sağlıklı anne ve 50 yaşında sağlıklı babanın 8. gebelikten 6. çocuğudur (Resim 1). Olgumuz takipsiz bir gebeliğin ardından 4500 gr ağırlığında ve 55 cm boyunda doğmuştur. Elde edilen bilgilerde postnatal adaptasyon sorunu bildirilmemektedir. Vaka 2,5 yaşında İTF Pediatri acil serviste havale nedeniyle 8 gün yoğun bakımda, yine yüksek ateşe bağlı olarak 37 gün acil serviste tedavi edilip genel durumunun düzelmesi üzerine taburcu edilmiştir. Aile bu hastaneye yatışın

ardından gelişimde duraklama ve yüz şeklinde değişme bildirmiş ve İTF Pediatrik Endokrin kliniğinde Progeria tanısı konularak hastanın takibi bu klinik tarafından takibe başlanmıştır. 7-8 yaşlarında tansiyon yüksekliği saptanmış ve Siyami Ersek Kardiyoloji Hastanesine sevk edilmiştir. Siyami Ersek Kardiyoloji Hastanesi'nde malign hipertansiyon tanısı ile 9 yıldır izlenmekte olan hastanın böbrek biyopsisinde hereditör nefropati ile uyumlu anomaliler saptanmıştır.

Resim 1. Hutchinson-Gilford Progeria Sendromuna (HGFS) sahip hastanın profil fotoğrafı.

Genel Bulgular

Vakamızın genel durumu iyi, şuuru açık, aktif ve koopere durumdadır. Ön frontalde 2x2 cm boyutunda kıkırdağımsı yapı mevcuttur. Saçlar ince, seyrek ve açık renklidir. Alın, kulak ve saçlı deride yüzeysel damarlar belirgindir. Kemerli ve ala nazileri belirgin hipoplazik burun yapısı mevcuttur. Kulak yapısı belirgindir ve kulak memeleri hipoplaziktir (Resim 1). Klaviküler hipoplazi izlenmektedir. Ciltte ince benekli hiperpigmentasyon mevcuttur.

Ağız İçi Bulguları

Sürekli dişlerin bir kısmı sürmemiş olarak bulunmaktayken bir kısmı da sürme eğilimi göstermekte olup yarı sürmüş durumdadır (Resim 2). Gömük olarak bulunan dişlerin gelişimleri çenelerdeki gelişim eksikliğinden dolayı geri kalmıştır. Sürekli dişlerin kök ve kuronal yapılarında da anormallik gözlenmektedir. Alt ön keser dişlerin boyları

çenelerdeki gelişim bozukluğundan dolayı kısa olarak görülmektedir (Resim 3). Karışık dişlenme ve kötü ağız hijyeni nedeniyle, özellikle sürmesini tamamlayamayan dişlerin, dişetine komşu bölgelerinde çürüklere rastlanmaktadır (Resim 2). Çenelerdeki gelişim eksikliklerinden dolayı süt dişlerinin artık kökleri ve sürekli dişler ağız içinde birlikte bulunmaktadır (Resim 2). Hastamızın ağız hijyenindeki yetersizliklerden dolayı dişetlerinde periodontal sorunlar da görülmektedir (Resim 2).

Resim 2. Maksilla ve mandibuladaki gelişim bozuklukları ve kötü ağız hijyeni nedeniyle özellikle sürmesini tam olarak tamamlayamayan dişlerin dişetine komşu bölgelerinde görülen çürük lezyonları, süt dişi kökleri ve periodontal sorunlara ait ağız içi görüntüsü.

Resim 3. Hutchinson-Gilford Progeria Sendromuna (HGPS) sahip hastanın panoramik röntgen görüntüsü.

Hastamızda hem süt dişi köklerinin hem de sürmekte olan sürekli dişlerin bir arada bulunması nedeniyle özellikle süt dişi köklerinin ve gerekli olan süt dişlerinin çekimleri Pediatrik

Endokrin Kliniği konsültasyonu ile gerekli profilaktik önlemler alınarak yapılmıştır. Daha sonra özellikle ağız hijyeni yetersizliğine bağlı olarak gelişen periodontal problemlerin düzeltilmesi amacıyla, supra gingival diş taşı temizliği yapılmıştır. Hastanın ağız hijyeni bakımının devamı, periodontal sorunların ve gelişebilecek diş çürüklerinin önlenmesi amacıyla florür içeren jeller ile kliniğimizde, gargaralar ve diş fırçalama yardımıyla evde ağız hijyeninin düzeltilmesi ve çürüklerin önlenmesi bakımından faydalı olabileceği bilgisi aktarılmıştır. Bunun yanında düzenli olarak diş fırçalama ile ağız bakımının ne şekilde ve hangi sıklıkta yapılması gerektiği hem hastamıza hem de velisine uygulamalı olarak alçı modeller üzerinde aktarılmıştır. Hastanın periodontal sorunlarının giderilmesini takiben, sürmesini tamamlayamamış sağ üst çene süt kanin dişin servikalinde saptanan çürük lezyonu ile üst sağ santral diş kırığı asitli bir adeziv sistem (Adper Single Bond 2; 3M ESPE, St. Paul, MN, USA) kullanılarak nano dolduruculu bir kompozit materyal ile (Filtek Supreme; 3M ESPE) restore edilmiştir. Diş tedavileri devam ederken hastamızın genel sağlık durumunun ağırlaşması nedeniyle, endikasyonları konulmuş diğer dişlerin tedavileri tamamlanamamıştır.

Hastadan elde edilen verilerin kullanılması için hastanın velisi tarafından bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Tartışma

Hastamızda saptanan Hutchinson-Gilford Progeria sendromu, 1. kromozomdaki Lamin A veya progerindeki gen kodundaki bozukluk nedeniyle oluşmakta olup, hastamızın genel bulguları ve ağız içi bulguları Hutchinson-Gilford Progeria sendromu bulguları ile uyumludur.

Hutchinson-Gilford Progeria hastalarında, süt ve sürekli dişlerin ağız içinde karışık olarak yer alabilmeleri ve mandibulanın gelişiminin geri kalması nedeniyle estetiğin bozulması, hastalarda bazı dental kaynaklı psikolojik sorunların oluşmasına neden olmaktadır. Bununla beraber fiziksel gelişimin geriliği ve diş dizisinde görülen bozukluklar sonucunda

çiğneme fonksiyonunun zorlaşmasıyla, beslenme bozukluklarına da sebep olmaktadır. Ayrıca fonasyonun da bu hastalık etkisiyle bozuk olması hastanın yaşamını sosyal açıdan olumsuz olarak etkilemektedir. Bu nedenle ağızdaki eksik ve çürük dişlerin uygun restorasyonlarla tamamlanması, hastaya estetik ve fonksiyonel yönden olduğu kadar psikolojik olarak da yardımcı olmaktadır. Yalnız bu tip hastalar dişhekimi koltuğunda uzun bir süre çalışma imkânı vermemektedir. Bunun nedeni olarak, hastaların sistemik hastalıklardan kaynaklanan nefes alma sorunları, tansiyonda meydana gelen değişiklikler ve özellikle yıllardan beri oluşan ve devamlı doktorlar ile bir arada olmanın verdiği kaygılar olarak söylenebilir. Bu tip hastalara yapılacak olan dental yaklaşımlarda;

- 1- Yapılacak olan tedaviler öncesinde mutlaka antibiyotik profilaksisi uygulanmalı,
- 2- Kan sulandırıcı kullanımlarından dolayı mi-nör veya majör cerrahi girişimleri farklı bilim dallarının konsültasyonu ile yapılmalı,
- 3- Hastaların ağız hijyeninin geliştirilmesi için dişhekiminin motivasyonu gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Maloney WJ. Hutchinson-Gilford Progeria syndrome: its presentation in F. Scott Fitzgerald's short story 'The Curious Case of Benjamin Button' and its oral manifestations. *J Dent Res* 2009; 88: 873-876.
2. Brown WT. Progeria: a human-disease model of accelerated aging. *Am J Clin Nutr* 1992; 55 (6 Suppl): 1222-1224.
3. Hennekam RC. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2603-2624.

4. Wisuthsarewong W, Viravan S. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 96-102.
5. Yu QX, Zeng LH. Progeria: report of a case and review of the literature. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 86-88.
6. Sarkar PK, Shinton RA. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Postgrad Med J* 2001; 77: 312-317.
7. DeBusk FL. The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature. *J Pediatr* 1972; 80: 697-724.
8. Csoka AB, Cao H, Sammak PJ, Constantinescu D, Schatten GP, Hegele RA. Novel lamin A/C gene (LMNA) mutations in atypical progeroid syndromes. *J Med Genet* 2004; 41: 304-308.
9. Gordon LB, McCarten KM, Giobbie-Hurder A, Machan JT, Campbell SE, Berns SD, et al. Disease progression in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: impact on growth and development. *Pediatrics* 2007; 120: 824-833.
10. Surjushe A, Thakre M, Vasani R, Saple D. Hutchinson-Gilford syndrome (progeria). *Indian J Dermatol* 2009; 54: 27-8.
11. Warner HR. Research on Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 775-776.
12. Cao H, Hegele RA. LMNA is mutated in Hutchinson-Gilford progeria (MIM 176670) but not in Wiedemann-Rautenstrauch progeroid syndrome (MIM 264090). *J Hum Genet* 2003; 48: 271-274.

Yazışma Adresi:

Dr. Batu Can YAMAN
İstanbul Üniversitesi,
Dişhekimiği Fakültesi,
Diş Hastalıkları ve Tedavisi AD,
34093 Çapa - Fatih / İSTANBUL
Tel : 0 212 414 20 20 / 30369
Faks : 0 212 525 00 75
E-posta : batucan@istanbul.edu.tr