

Kraniosinostoz Epidemiyolojisi

Epidemiology of Craniosynostosis

Ramazan PAŞAHAN, Çağatay ÖNAL

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

ÖZ

Kraniosinostoz, kranial sütürlerin erken füzyonu ya da yokluğu olarak özetlenebilir. Genel prevalans 1/2500 civarındadır. Sendromik ve nonsendromik olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Sendromik kraniosinostozlar, tüm kraniosinostozların %15-20 civarını oluştururlar. En sık görülenler Apert ve Crouzon Sendromlarıdır. Nonsendromik kraniosinostozlar %80-85'lik büyük grubu oluştururlar. En sık sagittal sinostoz görülür. Tüm cerrahi olguların %20-30'unu koronal sinostoz grubu oluşturur. Genetik nedenlerin yanı sıra antikonvülzanlar, sitotoksik ajanlar ve nitrozlayıcılar gibi bazı teratojenlerin de oluşumda etkili olduğu bilinmektedir. Tanımlanabilen kesin bir etiolojik ajan saptanamayan, özgün bir sendrom ya da kromozomal tanı belirlenemeyen olgularda akrabalar ve etkilenen bireyin gelecekteki çocukları açısından rekürrens riski ampirik olarak ifade edilebilir ve genellikle özenli bir klinik değerlendirmenin sonuçlarına bağlıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Epidemiyoloji, Genetik, Kraniosinostoz, Nonsendromik kraniosinostoz, Sendromik kraniosinostoz

ABSTRACT

Craniosynostosis can be defined as early fusion or absence of cranial sutures. The general prevalence is about 1/2500. It can be divided into two main groups as syndromic and nonsyndromic craniosynostosis. Syndromic ones make up nearly 15-20% of the whole group. The most common forms are the Apert and Crouzon Syndromes. Nonsyndromic craniosynostosis involves 80-85% of the whole pathology. The most frequent form is sagittal synostosis. The coronal synostosis group makes up 20-30% of the surgical cases. Besides genetic factors, some teratogens such as anticonvulsants, cytotoxic agents, and nitrosatable drugs are thought to be effective in the etiopathogenesis. For individuals where there is no definable aetiology, or those in whom a specific syndrome or chromosomal diagnosis cannot be identified, the recurrence risk for relatives and offsprings will be empiric and largely depend on the outcome of a careful clinical examination.

KEYWORDS: Epidemiology, Genetics, Craniosynostosis, Nonsyndromic craniosynostosis, Syndromic craniosynostosis

■ GİRİŞ

Kraniosinostoz, kafatasındaki bir veya daha fazla sütürün zamanından önce birleşmesiyle oluşan kraniofasyal bir malformasyondur (19). Bir veya daha fazla sütürün erken füzyonu, kafa tabanı ve kubbesinin şeklinde değişikliklere yol açarak asimetric veya kısıtlı kraniofasyal büyümeye neden olur. Kraniosinostoz ile ilgili patofizyolojik süreci ilk defa 1851'de Virchow bildirmiş; kemik genişlemesinin, karşı

yöndeki dengeleyici genişleme ile birlikte kaynaşmış sütürlere dik yönde durduğunu fark etmiştir (23).

İnsidans

Kraniosinostozun genel prevalansı 1/2500 doğum civarındadır (3-5/10000). 1/700 ile 1/3225 doğum arasında oranlar bildirilmiş olup, sayılardaki değişkenliğin dahil edilme kriterlerindeki hassasiyet ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (9). Kraniosinostozlar sendromik ve nonsendromik olmak üzere iki ana grupta incelenebilir.



Yazışma adresi: Çağatay ÖNAL

E-posta: conal_tr@yahoo.com

■ SENDROMİK KRANİOSİNOSTOZLAR

Sık Görülen Kraniosinostoz Sendromları

Apert, Crouzon, Pfeiffer, Saethre-Chotzen, Craniofrontonasal, Boston gibi pek çok türü vardır (5,26). Apert ve Crouzon Sendromları 1/65000 (yaklaşık milyon doğumda 15) oranında görülür (6,18). Her ikisi de tüm kraniosinostozların %4-6'sını oluştururlar ve iki grupta da baba yaşının ileri olması ile ilişki bulunmuştur. Pfeiffer Sendromu, Crouzon Sendromundan daha enderdir (12).

Kraniosinostoz İçeren Nadir Tek Gen Sendromları

Diğer malformasyonlarla birlikte kraniosinostozu bulunan ya da normal karyotipin yanı sıra öğrenme güçlüğü görülen hastalar bu grupta değerlendirilir. Bu gruba giren 150'nin üzerinde sendrom Londra Dismorfoloji Veritabanı'nda kayıt altına alınmıştır. Bunların büyük bir kısmı çok nadir olup bazıları sadece bir tek ailede ya da münferit bireylerde tanımlanmıştır (24).

Kraniosinostozlar bazı iskelet displazilerinde de görülebilirler. Bunlar arasında kaptomelik displazi, hipofosfatasia, osteodisplastik küçüklük, osteoglofonik küçüklük, piknodisostoz ve tanatofonik displazi sayılabilir. Birtakım metabolik depo hastalıkları ile birlikteliği de bildirilmiştir. Mannosidoz, mukopolidoz ve mukopolisakkaridozlar belli başlılarıdır (17).

Kromozomal Nedenlere Bağlı Kraniosinostozlar

Karyotipleme, gelişimsel geriliği olan ve etiyojisi bilinmeyen tüm kraniosinostoz olgularında yapılmalıdır. Kraniosinostozun sık bir bulgu olarak ortaya çıktığı bazı kromozomal anomaliler 9p delesyonu, 11p delesyonu, 7p delesyonu, 13q delesyonu, 3q duplikasyonu ve 15q duplikasyonu olarak sıralanabilir (23).

Kraniosinostozun Teratojen Nedenleri

Kraniosinostozun az sayıda ajanla teratojen ilişkisinin olduğu bildirilmiştir (14). Bunlar antikönlüzanlar (valproat, hidantoin), sitotoksik ajanlar (metotreksat, siklofosamid, sitarabin), düşük oluşturucular (aminopterin), nitrozlayıcı ajanlar (klorfeniramin, nitrofurantoin, klordiazepoksid) ve flukonazol olarak sayılabilir (4). Valproat ile oluşturduğu düşünülen kraniosinostozun özellikle metopik sütür ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (25).

■ NONSENDROMİK KRANİOSİNOSTOZLAR

İzole kraniosinostozlar, sendromik formlardan çok daha siktirlar ve birden fazla sütür etkilenebilir. Batı Avustralya'dan bildirilen bir seride tüm kraniosinostoz olgularının %85'i nonsendromik olarak tanımlanmıştır (20). Posterior deformasyonel plagiosefali ile ayırıcı tanıda güçlük olduğu için lambdoid sinostoz oranları çoğunlukla olduğundan yüksek görülmektedir. Bu göz önüne alındığında kraniosinostozda en çok sagittal sütür, daha sonra koronal ve metopik sütürler etkilenebilir. Gerçek lambdoid sinostoz oranı %3,3 civarındadır (2).

Sagittal sütür etkilenebilir, kraniosinostoz serilerinde %55 civarındadır (8). Kuzey Amerika serisinde %56, Batı Avustralya serisinde %41, Fransız serisinde %40 civarında bildirilmiştir. Batı Avustralya serisinde posterior plagiosefali grubu çıkarıldığında %53 oranına ulaşmaktadır. Fransız serisinde güvenilirlik 0,78 olarak bildirilmiştir (3,24).

Son çalışmalarda sagittal sinostozun 1/5000, koronal sinostozun 1/10000, metopik sinostozun 1/7000-1/15000 civarında olduğu bildirilmektedir (1,19). Lambdoid sinostoz insidansı 1/10000'in altındadır (7). Tüm cerrahi olguların %20-30'unu koronal sinostoz olguları oluştururken, lambdoid sinostozlar cerrahi olguların ancak %2'sine tekabül etmektedir (11,13). Sagittal ve metopik sinostoz insidansında hafif erkek baskınlığı gözlenirken koronal ve lambdoid sinostoz insidansında hafif dişi baskınlığı bildirilmiştir. Metopik sinostoz insidansının son çalışmalarda arttığı kaydedilmektedir. Kardiyak defektler de dahil olmak üzere orta hat anomalileri ile ilişkisi bildirilmiştir (16,22).

■ KRANİOSİNOSTOZ SENDROMLARINDA KALITIM KALIPLARI

Otozomal Dominant

Bu erkekte ve dişide ikişer adet olan bir gen kopyasının mutasyonu ile ortaya çıkan bir durumdur. Pek çok otozomal dominant durumda aynı mutasyonu taşıdıkları halde değişik derecelerde etkilenen bireylere rastlanır. Bu "değişken ekspresyon" adı verilen durumla açıklanabilir. Bazı bireylerde mutasyon olduğu bilindiği halde klinik normaldir ve buna "non-penetrans" adı verilir. "Değişken ekspresyon" ve "non-penetrans"ın diğer düzenleyici (modifier) genler aracılığıyla olduğuna inanılır. Bir mutant ve bir normal hücrenin birleşimi ile ortaya çıkan "mozaikleşme"de (mosaicism) daha hafif bir fenotipin görülmesi de mümkündür (21,23).

Otozomal dominant bir durumdan etkilenmiş bir bireyin her gebelikte normal alelini ½ (%50) oranında taşıyarak çocuğunun etkilenmemesi olasılığı vardır. Aynı şekilde %50 oranında mutasyonu taşıyarak çocuğun etkilenmesi söz konusudur. İlgili penetrans düzeyi ve değişken ekspresyon, çocuğun etkilenme düzeyini belirleyecektir. Apert Sendromu için penetrans %100'e yakinken FGFR-3 ilgili kraniosinostozlar ve Saethre-Chotzen Sendromu için etkilenme değişik düzeylerde olabilir (10). Bu grupta non-penetrans da bildirilmiştir (15).

Otozomal dominant durumlar yeni mutasyonlar nedeniyle sıklıkla *de novo* olarak başlarlar. FGFR-2 ve FGFR-3 ilişkili kraniosinostoz sendromlarında *de novo* gelişimler ve baba yaşı yüksekliği ile ilgili istikrarlı bir ilişki gözlenmiştir. Apert Sendromlu ve Crouzon/Pfeiffer Sendromlu aileler için de bu gerçek doğrulanmıştır (5,18,25).

Kraniosinostozlu bir çocuğun anne-babası da bu patoloji açısından incelenmelidir (15). Çocukluk fotoğrafları ve ailenin diğer bireyleri bu bakımdan yardımcı olabilir. Ailelerin klinik olarak etkilenmemiş olmaları durumunda olası non-penetrans ve mozaikleşmeden bahsedilebilir. Çocuktaki özgün mutasyon biliniyorsa, anne-babaya non-penetransın ekarte edilebilmesi için inceleme önerilmelidir. Eğer anne ve baba aranan mutasyonları kan örneklerinde taşıyorlarsa, mozaikleşme de göz önüne alınarak rekürrens olasılığının %1-2 civarında olduğu bildirilmelidir (12). Düşük olasılığa rağmen mutasyon açısından prenatal inceleme önerilmelidir. Etkilenmiş bir çocuğu olan aileye bilgi verilirken rekürrens çok düşük olduğu konusunda ifadelerden kaçınılmalıdır (15).

Otozomal Resesif

Bu durum bir otozomda taşınan genin her iki kopyasında oluşan mutasyondan kaynaklanır. Az sayıda kraniosinostoz sendromu otozomal resesif'dir (13,15,17). Yeni mutasyon oranları çok düşüktür ve etkilenmiş bir çocuğun etkilenmemiş olan anne-babası taşıyıcı olarak değerlendirilir. Her gebelikte $\frac{1}{4}$ (%25) rekürrens riski vardır. Çok nadiren çocuk anne-babanın birinden iki kopyayı birden alırken diğerinden hiç kopya almaz. Buna "uniparental isodisomy" adı verilir (24).

Ayrılmış olan eşlerin yeni evliliklerinde, yeni eşin bireylerden birinin kan bağı ile ilişkili akrabası olmaması durumunda, rekürrens riski çok düşüktür. Etkilenmiş bir birey ve kardeşleri için, akraba olmayan ve etkilenmemiş bir bireyden kraniosinostozlu çocuk sahibi olma ihtimali düşüktür (2,23,24).

Aralarında kan bağı olan, ancak iyi bilinen kraniosinostoz sendromları ekarte edilmiş eşlerin, aralarında kan bağı olmayan eşlere göre rekürrens riskleri biraz daha fazladır. Buna neden olarak nadir otozomal resesif sendromlar ve düşük penetranslı otozomal dominant bir genin bir ya da her iki eşi birden etkileme olasılığı gösterilebilir (15,24).

X-Bağlantılı

Bu durum, X kromozomunda bulunan ve erkekte bir kopya, dişide iki kopya olarak taşınan bir genin mutasyonu sonucunda oluşur. "Dozaj"daki bu farklılık, Lyonizasyon adı verilen ve her hücredeki bir X kromozomunun inaktivasyonu ile oluşan bir durumla dengelenir (2,17,24). Bu nedenle x-bağlantılı durumlarda ilgili olarak dişi cinsi çoğunlukla ya hiç etkilenmemiştir, ya da hafif bir etkilenme gösterir. Nadiren Turner Sendromunda olduğu gibi (45,X) ya da Lyonizasyonun başarılı olmadığı durumlarda bulgu verirler (24). En sık rastlanılan X-bağlantılı kraniosinostoz türü kraniofrontonazal displazi olup istisnai olarak bu grupta erkek nüfus, dişilerden daha az etkilenir. İlgili gen, kromozom Xp22'de konumlandırılır (2).

Otozomal dominant sendromlarda olduğu gibi bu grupta da önemli yeni mutasyon olasılığı mevcuttur. Genetik danışmanlık, etkilenmiş bir çocuğun annesinin taşıyıcı olamayabileceğini göz önüne alarak ek incelemelerini planlamalıdır (11,15).

X-bağlantılı durumlarda dişi taşıyıcılar, iki X kromozomundan birini yavrusuna iletir. Erkek çocuklar %50 oranla etkilenirler; kız çocuklar %50 oranla taşıyıcıdırlar. Cinsiyeti bilinmeyen çocukta, %25 etkilenmiş bir erkek çocuk olasılığı vardır. X-bağlantılı durumlarda erkek, X kromozomunu kız çocuğuna ileterek onun taşıyıcı olmasına neden olur. Y kromozomunu iletmesi ile erkek çocuklar etkilenmez (23).

Kromozomal

Dengesiz (unbalanced) kromozom anomalisi saptanan bir çocuğun ailesine, çocuklarındaki kusuru oluşturacak bir kromozom düzenlemesine sahip olmaları ihtimaline karşı, kromozom incelemesi önerilmelidir. Genel kural olarak ailenin kromozom incelemesi normal ise, gelecek gebelikler için rekürrens riski düşüktür, ancak antenatal kromozom testi yine yapılmalıdır. Dengeli (balanced) translokasyon saptanan bir veli için rekürrens riski daha yüksektir ve translokasyonun

natürüne, ebeveynin cinsiyetine ve aile öyküsüne bağlıdır. Bu olgularda ampirik riskler %5-15 civarında bildirilmiştir. Kromozom incelemeleri, ilgili ebeveynin sağ olan aile bireylerine de yönlendirilmelidir (15,23,24).

Teratojenik

Teratojen bir ajan tanımlandığında, planlanan gebeliğe yönelik olarak onu ortamdan uzaklaştırmak ideal uygulamadır. En sık gözlenen, annenin valproat kullanımıdır (14). İlgili hekim ya da nörologla işbirliği yaparak antikonvülzan tedavinin gerekli olup olmadığı, doz ve çoklu tedavinin azaltılması ve valproatin başka ajanla değiştirilmesi konuları karara bağlanabilir (7,14).

Bilinmeyen

İzole kraniosinostoz olgularında mümkün olduğunca çevresel faktörlerin ekarte edilmesi esastır. FGFR3 P250R mutasyonunun tesbiti, açık genetik predispozisyonun ortaya çıkarılması ve ilgilinin birinci derece akrabalarının hassasiyetle değerlendirilmesini sağlayacak bir teste yönlendirmesi nedeniyle kıymetlidir. Tanımlanabilen kesin bir etiyolojik ajan saptanamayan, özgün bir sendrom ya da kromozomal tanı belirlenemeyen olgularda aileler, kardeşler ve etkilenen bireyin gelecekteki çocukları açısından rekürrens riski ampirik olarak ifade edilebilecek ve genellikle özenli bir klinik değerlendirmenin sonuçlarına bağlı olacaktır (24).

■ KAYNAKLAR

1. Arnaud E, Meneses P, Lajeunie E, Thorne JA, Marchac D, Renier D: Postoperative mental and morphological outcome for nonsyndromic brachycephaly. *Plast Reconstr Surg* 110 (1):6-12; discussion 13, 2002
2. Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA: A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989-2003. *Am J Med Genet A* 146A(8):984-991, 2008
3. Butzelaar L, Breugem CC, Hanlo P, Mink van der Molen AB: Is isolated sagittal synostosis an isolated condition? *J Craniofac Surg* 20(2):399-401, 2009
4. Carmichael SL, Ma C, Rasmussen SA, Honein MA, Lammer EJ, Shaw GM: Craniosynostosis and maternal smoking. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82(2):78-85, 2008
5. Cohen MM Jr, Kreiborg S: Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 45(6):758-760, 1993
6. Cohen MM Jr, Kreiborg S: Birth prevalence studies of the Crouzon Syndrome: Comparison of direct and indirect methods. *Clinical Genet* 41(1):12-15, 1992
7. Çeltikçi E, Börcek AÖ, Baykaner MK: Kraniosinostozlar. *Türk Nöroşir Derg* 23(2):132-137, 2013
8. David L, Glazier S, Pyle J, Thompson J, Argenta L: Classification system for sagittal craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 20(2):279-282, 2009
9. Di Rocco F, Arnaud E, Renier D: Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr* 4(1):21-25, 2009
10. Dollfus H, Biswas P, Kumaramanickavel G, Stoetzel C, Quillet R, Biswas J, Lajeunie E, Renier D, Perrin-Schmitt F: Saethre-Chotzen Syndrome: Notable intrafamilial phenotypic variability. *Am J Med Genet* 109(3):218-225, 2002

11. Kapp-Simon KA, Speltz ML, Cunningham ML, Patel PK, Tomita T: Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: A review. *Childs Nerv Syst* 23(3):269–281, 2007
12. Kimonis V, Gold JA, Hoffman TL, Panchal J, Boyadjiev SA: Genetics of craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol* 14(3):150–161, 2007
13. Lajeunie E, Crimmins DW, Arnaud E, Renier D: Genetic considerations in nonsyndromic midline craniosynostoses: A study of twins and their families. *J Neurosurg* 103 Suppl 4:353-356, 2005
14. Lajeunie E, Barcik U, Thorne JA, El Ghouzzi V, Borgeois M, Renier D: Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. *J Neurosurg* 95(5):778-782, 2001
15. Marini R, Temple K, Chitty L, Genet S, Baraitser M: Pitfalls in counselling: The craniosynostoses. *J Med Genet* 28(2):117-121, 1991
16. Mefford HC, Shafer N, Antonacci F, Tsai JM, Park SS, Hing AV, Rieder MJ, Smyth MD, Speltz ML, Eichler EE, Cunningham ML: Copy number variation analysis in single-suture craniosynostosis: Multiple rare variants including RUNX2 duplication in two cousins with metopic craniosynostosis. *Am J Med Genet A* 152A(9):2203-2210, 2010
17. Passos-Bueno MR, Serti Eacute AE, Jehee FS, Fanganiello R, Yeh E: Genetics of craniosynostosis: Genes, syndromes, mutations and genotype-phenotype correlations. *Front Oral Biol* 12:107-143, 2008
18. Quintero-Rivera F, Robson CD, Reiss RE, Levine D, Benson CB, Mulliken JB, Kimonis VE: Intracranial anomalies detected by imaging studies in 30 patients with Apert syndrome. *Am J Med Genet A* 140(12):1337-1338, 2006
19. Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D: Management of craniosynostoses. *Childs Nerv Syst* 16(10-11):645-658, 2000
20. Singer S, Bower C, Southall P, Goldblatt J: Craniosynostosis in Western Australia, 1980-1994; A population based study. *Am J Med Genet* 83(5):382-387, 1999
21. van Aalst JA, Schultz G, Eppley BL: Craniosynostosis anomalies in twins. *J Craniofac Surg* 16(4):696-699, 2005
22. van der Meulen J, van der Hulst R, van Adrichem L, Arnaud E, Chin-Shong D, Duncan C, Habets E, Hinojosa J, Mathijssen I, May P, Morrirt D, Nishikawa H, Noons P, Richardson D, Wall S, van der Vlugt J, Renier D: The increase of metopic synostosis: A Pan-European observation. *J Craniofac Surg* 20(2):283-286, 2009
23. Wilkie AO: Epidemiology and genetics of craniosynostosis. *Am J Med Genet* 90(1):82-84, 2000
24. Wilson LC: Incidence and epidemiology of craniosynostosis. In: Hayward R, Jones B, Dunaway D, Evans R (eds). *Clinical Management of Craniosynostosis*. London: Mac Keith Press, 2004: 72-84
25. Yacubian-Fernandes A, Palhares A, Giglio A, Gabarra RC, Zanini S, Portela L, Silva MV, Perosa GB, Abramides D, Plese JP: Apert syndrome: Factors involved in the cognitive development. *Arq Neuropsiquiatr* 63(4):963-968, 2005
26. Zollino M, Tiziano F, Di Stefano C, Neri G: Partial duplication of the long arm of chromosome 15: Confirmation of a causative role in craniosynostosis and definition of a 15q25-qter trisomy syndrome. *Am J Med Genet* 87(5):391-394, 1999