

CHERUBİSM: LİTERATÜR DERLEMESİ VE OLGU SUNUMU

CHERUBİM: LITERATURE REVIEW AND A CASE REPORT

¹Can KAYA, ^{2*}Ülkü ŞERMET ELBAY, ²Mesut ELBAY, ³Alper Enver SİNANOĞLU

¹Dt. Kocaeli Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, KOCAELİ.

²Yrd. Doç. Dr. Kocaeli Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, KOCAELİ.

³Yrd. Doç. Dr. Kocaeli Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Oral Radyoloji Anabilim Dalı, KOCAELİ.

Özet

Cherubism, nadir görülen, non-neoplastik, maksilla ve mandibulada yıkım oluşturabilen, herediter bir anomalidir. Ağrısız, bilateral çene genişlemeleri sergiler ve kemik dokusunun fibröz bağ dokusuyla yer değiştirmesiyle karakterizedir. Cherubism radyografik olarak hiperparatiroidizm, fibröz displazi, santral dev hücreli granülom ve diğer lezyonlara benzer görünüm sergiler. Cherubism, kendi kendini sınırlayan ve zamanla eski haline geri dönebilen bir lezyondur. Olgu raporumuz kliniğimizi ziyaret eden 5 yaşındaki kız cherubism hastasını tanımlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Cherubism, diş.

Abstract

Cherubism is a rare, non-neoplastic, hereditary disease that causes destruction in maxilla and mandibula. It presents a painless bilateral jaw enlargement and is characterised by replacement of the osseous tissue by fibrous connective tissue. Cherubism radiographically resemble hiperparatiroidism, central giant cell granuloma, fibrous displasia and other lesions. Cherubism is a self-limited lesion and reverses itself with time. The clinical report describes 5 year old girl with cherubism that visited our clinic.

Key words: Cherubism, tooth.

Giriş

Cherubism; nadir görülen, non-neoplastik, maksilla ve mandibulada ciddi yıkım oluşturabilen otozomal dominant geçişli bir anomalidir. İlk kez 1933 yılında Jones tarafından melek yüz görünümünün eşlik ettiği, çenelerin ailesel multiloküler kistik hastalığı olarak tanımlanmıştır (1-4). Kistik görünümlü lezyonlar nadiren humerus, femur ve tibiada da gözlenebilir. Hastalığın otozomal dominant aktarımı erkeklerde %100 iken bu oran kadınlarda %50-70 arasındadır (1,5). Cherubism, genellikle çocukluk ve ergenlik çağlarında maksilla ve mandibulada bilateral, ağrısız şişlikler şeklinde kendini belli eder. Sıklıkla 2-3 yaşlarında başlayan lezyonlar, ergenliğin sonu ile birlikte spontan regresyon gösterir (1,5,6). Cherubism tanısı klinik, radyografik ve histolojik bulgulara dayanır (1).

Alt yüz bölgesinde ağrısız, bilateral şişlik

olarak klinik görüntü verir. Sık olmamakla birlikte unilateral görünüm de tanımlanmıştır. Maksilla ve mandibulanın diğer bölgeleri de etkilenmekle birlikte en sık tutulum angulus ve ramus mandibulada görülür. Mandibular lezyonlarda nervus alveolaris inferior parestezisi sıklıkla gözlenmez. Maksiller yayılım mandibulaya göre daha nadirdir ve sıklıkla fasial deformitelerle sonuçlanır. Alveollerde genişleme ve distorsiyon gözlenebilir. Maksiller genişleme gözlerde skleranın fazla görünmesine neden olur. Bu görünüm 'cherubik bakış' veya 'melek yüzü görünümü' olarak adlandırılır (7,8). Maksiller ve mandibular ekspansiyonlar hastada konuşma, çiğneme ve yutkunma problemleri oluşturabilir. Bilateral submandibular lenfadenopatiyle karşılaşılabilir (1,6,9). Boyun bölgesi lenfleri sıklıkla etkilenmez. Cherubism dental komplikasyonlara da yol açmaktadır. Cherubism hastalarında sıklıkla agenezis, V şekilli palatal arklar, maloklüzyonlar, sürme gecikmeleri, gömülü dişler, kök rezorpsiyonları, dislokasyonlar gözlenir (1,5,9-11).

Radyografik olarak maksilla ve mandibulada multiloküler, iyi sınırlı, kistik, radyolüsent, ekspansif lezyonlara rastlanılır. Mandibular kortikal alanda lezyonlar

*İletişim Adresi

Dr. Ülkü ŞERMET ELBAY
Kocaeli Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı
Yuvacık, Başiskele, Kocaeli

e-mail: ulkusermet_3@msn.com

değerlendirildiğinde bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde kesitlerde sıklıkla tipik 'bal peteği' görüntüsü mevcuttur. Radyolüsent boşluklarda, yer değiştirmiş 'yüzen diş' görüntülerine rastlanılabildiği rapor edilmiştir (12-14). Lezyonların gömülü dişle birlikte gözlenmesi dentigeröz kist görünümü verebilir. Maksiller lezyonlar iki boyutlu grafilere sıklıkla nazal kavite ve maksiller sinüsün radyografik olarak süperpozisyonları nedeniyle atlanabilir. Maksiller alveol ekspansiyonları radyografik V şekilli palatal ark görüntüsünü andırır (1,6,10).

Histomorfolojik olarak cherubism, içerdiği gelişigüzel dağılmış multinükleer dev hücreler ve fibröz bağ doku içeren vasküler boşluklarla dev hücreli granüloma benzer (1,2,10). Farklı olarak cherubismde stroma daha gevşek olup, damar duvarlarında eosinofilik kalınlaşmalar gözlenir (1,6). Cherubismın ayırıcı tanısı fibröz displazi, dev hücreli granülom, osteosarkom, juvenil ossifiyng fibrom, fibröz osteom, odontojenik kist ve hiperparatiroidizmi içerir (6).

Fordyce ve Wedgwood (1976)' un (1) fibroosseöz lezyonların lokalizasyonu ve ciddiyetine dayanan sınıflamasına göre lezyonlar 3 farklı grupta toplanmıştır. Derece 1; bilateral mandibuler ramus içerisinde dağılan lezyonları, Derece 2; bilateral ramusta yayılan lezyonlara ek olarak maksiller tüber yayılımı ifade eder. Derece 3; ise nadir gözlenen, maksiller-mandibular içerikli, büyük çaplı agresif lezyonları içerir. Bu grup lezyonlarda kondiler ve koronoid prosesler de etkilenmiş olabilir (1).

Cherubism, 4p16.3 kromozomunda yer alan SH3BP2 geninde gerçekleşen mutasyonlara bağlı oluşan, otozomal dominant kalıtım gösteren herediter bir hastalıktır. SH3BP2, doku içinde osteoklastik ve osteoblastik aktivitelerin düzenlenmesinde anahtar rolü olan intrasellüler bir adaptör proteindir. Ayrıca T hücreleri, natural killer hücreleri ve bazofilik hücrelerin transkripsiyonunda da düzenleyici role sahiptir (3,11,15). Cherubismın optimal tedavisi belli değildir. Erken yaşta uygulanan küretaj ve cerrahi işlemlerin sonuçları faydalı olabileceği gibi, hızla nükse sebep olabilmesi en önemli dezavantajdır. Çoğunlukla hastalar puberte sonuna kadar takip edilir. Puberte sonrası dönemde, oluşan fasiyal deformiteler ortodontik veya cerrahi müdahaleler ile düzeltilir. Radyoterapi uygulamaları ise sekonder tümörler nedeniyle kontrendikedir (10,16).

Cilt / Volume 16 · Sayı / Number 1 · 2015

Materyal ve Metod

Pubmed veritabanında '*cherubism*', '*cherubism and tooth*' ve '*cherubism and teeth*' ana başlıkları altında yapılan tarama sonucunda 400 adet cherubism ile ilişkili makaleye ulaşıldı. Güncel verilere ulaşmak hedef alınarak 2000 yılı öncesine ait olan 200 makale inceleme dışında tutuldu. 2000 yılı sonrasına ait makalelerin 154' ünün cherubismden sorumlu SH3BP2 geninin moleküler temeline inen yada cherubismden farklı sendromları içeren makaleler olduğu gözlemlendi. Yapılan inceleme sonunda diğer 46 makalenin 2000 yılı sonrasına ait 61 adet cherubism vakasını içerdiği tespit edildi. Bu vaka raporları patogenez, klinik karakteristikleri, radyografik özellikleri, diagnostik kriterleri ve tedavi seçenekleri açısından incelendi ve değerlendirildi.

Sonuçlar

Patogenez

Cherubism patogenezinde en geçerli teorinin, cherubismın otozomal dominant heredite ile olan ilişkisi olduğu görüldü (1-7,9-11, 15,16). Ancak, değerlendirilen vakalarda non-heredite gösteren vakalara da rastlanıldı (1,4,5,10,12,16-28). Cherubismden sorumlu olan genin 4p16.3 kromozomunda lokalize olduğu Mangion ve Tizaini (29) tarafından gösterilmiştir. Ayrıca FGFR3 ve Msx-1 gibi bölgeye yakın komşuluktaki genlerin de patogeneizde etkili olabileceği aynı araştırmacılar tarafından bildirildi.

Ueki (30), SH3BP2 proteinini kodlayan genin, cherubismın asıl sorumlusu olduğunu bildirmiştir. Diş erüpsiyonu sırasında osteoblastik ve osteoklastik aktivite SH3BP2' e bağımlı sinyaller tarafından düzenlenmektedir ve bu gendeki mutasyonlara bağlı olarak osteoklastik hücre patolojileri oluşmaktadır (6). Hyckel ve arkadaşlarının (6), vakalarında SH3BP2 geninin 9' uncu eksonunda mutasyon ve ailesel yatkınlık saptadıkları bildirilmiştir. Lee ve arkadaşları (3) ise vakalarında polimeraz zincir reaksiyonları sonucunda, SH3BP2 ekson 9 da mutasyon saptamışlardır. SH3BP2 geninde benzer mutasyonlara başka araştırmalarda da rastlanılmıştır (8,13,15,31,32). İncelenen vakalarda cherubism'ın patogeneizde, Msx-1 geninin etkisine de

değiniildiği görülmüştür. Msx-1 geni, craniofacial morfogenez sırasında mezeşimal dokuların aktivitesinin düzenlenmesinde etkilidir ve bu gende oluşan mutasyonların cherubism vakalarında kemik patolojilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (29).

Klinik Karakter ve Semptomları

İncelen vakalarda hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktaydı (3,5,11-13, 15, 16, 18, 20, 22, 24-26, 28, 31, 33-37). Hastalarda çoğunlukla belirgin klinik bulgu olarak yüzde bilateral şişlik ve asimetriye rastlanılmıştır. Oluşan şişliklerin 59 vakada ağrısız olduğu, 2 vakada ise ağrı şikayeti varlığı gözlenmiştir (33,38). Vakalarda çoğunlukla ağrısız submandibular lenfadenapati bulgusuna rastlanılmıştır (1, 6, 9, 23, 25, 28, 38-41). Hastaların büyük bölümünde genel sağlık durumunda herhangi bir problem olmadığı bildirilmiştir. Bir vakada cherubism hastasının, aynı zamanda lökoderim hastası olduğu belirtilmiştir (21). Bir vakada ise cherubisme eşlik eden nörofibromatozis görülmüştür (7). Vakaların hiçbirinde nervus alveolaris inferior parestезisi rapor edilmemiştir. Maksiller içerikli vakalarda çoğunlukla hastalarda karakteristik 'melek yüzü görünümü' varlığı bildirilmiştir (7, 8, 26, 36, 38, 42-44). Oluşan şişlikler çoğunlukla bilateral olarak gözlenmiştir. Lezyonların 39 (1, 3, 5, 6, 14, 16, 20, 26, 38, 45) vakada 4 kadranı da, 19 vakada sadece mandibulayı (10, 15, 22, 31, 32, 41, 46), 3 vakada (13, 19, 27) ise unilateral maksiller tutulumu olduğu bildirilmiştir. 42 vakanın maksillo-mandibular içerikli olup, kalan 19 vakanın mandibula ile sınırlı kaldığı tespit edilmiştir. Kliniklere müracaat eden hastalar yaş gruplarına göre sınıflandırıldığında bunların 38' ini 0-12 yaş aralığında, (1, 3, 6, 7, 9, 11-16, 18, 20, 22-25, 27, 28, 31-37, 40, 47) 10'unu 12-18 yaş aralığında (7, 10, 18, 21, 34, 39, 41-43), 13' ünü ise 18 yaş üstü bireyler oluşturduğu gözlenmiştir (4, 5, 12, 13, 17, 19, 26, 31, 35, 38, 44, 48). 24 vakada ailesel cherubism hikayesi öğrenilmiştir (3,6-9,13-15,31-37,42,46,47). Vakalarda cherubism birçok klinik semptomunun diğer kemik lezyonları ile karıştırıldığı bu nedenle vakalarda ayırıcı teşhis amacıyla histolojik ve radyografik muayenelelerden, biyokimyasal testlerden faydalandığı görülmüştür.

Dental Bulgular

Vakalarda dental bulgu olarak sıklıkla maloklüzyonlar, dislokasyonlar, sürme gecikmeleri, gömülü dişler ve kök rezorpsiyonları olduğu tespit edildi. Özkan ve arkadaşları' na (1) göre cherubik hastalardaki maksiller alveol genişlemeler sıklıkla V şekilli palatinal ark oluşumuna sebebiyet vermekteydi (1). Dinçkan ve arkadaşları (15) vakalarında mine hipoplazileri saptadıklarını bildirdiler (15). Vakaların 42' sinde lezyonlara bağlı dental dislokasyonlar olduğu bildirildi (1, 5, 9-16, 18, 19, 21-23, 26, 33-35, 38, 40, 41, 43, 46, 47). Otuziki vakada lezyon nedeniyle gömülü kalan dişlere rastlanılmıştır (1, 4, 9-11, 15, 19, 21, 23, 26, 28, 40, 41, 47). Agenezis varlığı sıklıkla daimi 2. ve 3. Daimi molar dişler için rapor edilmiştir (1, 5, 6, 11, 15, 26, 39, 46). Bazı vakaların radyografilerinde lezyon bölgesinde 'yüzen diş' görünümü (1, 12-14, 23, 28, 39, 41) varlığı tespit edilmiştir. Dört vakada ise herhangi bir dental bulguya rastlanılmamıştır (24, 36, 45). Bu değişimlere bağlı hastalarda sıklıkla maloklüzyonlarla ilişkili çiğneme, yutkunma ve konuşma problemleri olduğu bildirilmiştir (15, 17, 19, 27, 28, 31, 43, 47).

Radyografik Bulgular

İncelen vakalarda sıklıkla multiloküler, iyi sınırlı, ekspansif, bilateral, radyolüsent lezyonların varlığı bildirilmiştir (1, 8, 10-12, 16, 22, 23, 32, 37, 39, 41, 46-48). Lezyonların karakteristik 'bal peteği', 'sabun köpüğü' görüntüsü verdiği gözlenmiştir (3, 8, 9, 21, 27, 28, 40). Lezyonların sıklıkla maksilla ve mandibula posterior bölgede yer aldığı bildirilmiştir (1, 6, 8, 9, 20, 22, 23, 34, 37, 39, 41, 43, 46, 48). Lezyonların mandibular lokalizasyonun genellikle mandibular ramus ve angulus bölgesinde yoğunlaşmadığı, nadiren kondiler ve koronoid proçes yayılımı olduğu da tespit edilmiştir (1, 8, 14, 15, 21, 27, 34, 39, 41, 45, 46). Maksiller yayılıma 42 vakada rastlanılmıştır (1, 3, 8, 11, 14, 16, 20, 23, 26, 27, 33-40, 42-45, 48). Agresif maksiller lezyonların fasial deformitelerle sonuçlandığı bildirilmiştir (7, 8, 17, 26, 31, 38, 40-42). Bazı agresif ilerleyen vakalarda maksiller lezyonların orbital bölgeye infiltrasyonu sonucu eksoftalmi, proptozis gibi oküler lezyonlara neden olduğu rapor edilmiştir (1, 7, 8, 13, 14, 26, 36, 42, 44). Benzer lezyonların ayrıca maksiller sinüs yayılımı

sonucu maksiller sinüs obliterasyonlarına neden olduğu radyografik olarak gözlenmiştir (1, 7, 13, 19, 20, 27, 38, 45). Ayrıca lezyon bölgelerinde kök rezorpsiyonları, dental dislokasyonlar, agenezisler, gömülü dişler olduğu bildirilmiştir (1, 4, 5, 9-15, 19, 21-23, 25-28, 37, 38, 40, 41, 43, 46, 47).

Diagnostik Testler

İncelenen vakalarda, cherubismın radyografik olarak diğer lezyonlarla (hiperparatiroidizm, odontojenik kist, santral dev hücreli granülom, fibröz displazi) ayırıcı tanısının netleştirilmesi amacıyla farklı görüntüleme tekniklerinden faydalandığı tespit edildi. Elli iki vakada panoramik radyografiden, 39 vakada BT'den (1-4, 8, 11, 21, 24, 32), 4 vakada Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografiden (KİBT) (10, 12, 17, 39), 3 vakada oklüzal radyografiden, 3 vakada postero-anterior kafa grafisinden (27, 31, 46), 1 vakada postero-anterior mandibular grafiden ve 1 vakada da MR dan faydalanılarak teşhis konuldu.

BT ve KİBT' den faydalanılmasının vakalarda başarılı bireysel tedavi planının oluşturulmasında etkin olduğu bildirilmiştir (1, 3, 4, 6-12, 14, 16, 17, 19-21, 24-26, 32, 33, 35, 37, 39, 40, 42-44, 46). Hyckel ve arkadaşları'nın (6), hastalarında maksiller lezyonların maksiller sinüs ve orbital tabanla ilişkisini BT 'den yararlanarak belirlediği gözlenmiştir (6).

Cherubismın histopatolojik karakteri santral dev hücreli granülom ve hiperparatiroidizme benzetilmektedir. Histopatolojik incelemeler sonucunda vakalarda çoğunlukla, sağlıklı kemik dokusunun yerini almış, rastgele saçılmış multinükleer dev hücreler içeren vaskülerize fibröz bağ doku içeriklerine rastlandığı bildirilmiştir (1, 3, 4, 8, 17, 21, 23, 24, 26, 31, 35, 36, 38, 39, 41, 44, 45, 47). Fibroblastik bağ doku stromalarının sıklıkla damarlanmasının ve hücreli aktivitesinin yüksek olduğu ve hemosiderin birikimiyle çevrili olduğu rapor edilmiştir (16, 17, 24, 28, 33). Ayrıca, lezyon bölgesinde fuziform şekilli mezenşimal hücreler ve eosinofilik içerikli dev hücreler de gözlemlendiği bildirilmiştir (1, 2, 6, 31, 39). Gözlenen dev hücrelerin, osteoklastik aktivite üzerinde etkilerinin olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (2, 4, 6, 17, 26). Histopatolojik incelemeler sonucuna göre herhangi bir vakada malignansi belirtisiyle karşılaşılmadığı gözlenmiştir.

Vakalarda, laboratuvar tetkikleri sonuçlarına göre kan kalsiyum ve fosfat düzeyleri normal sınırlar içerisinde gözlenirken, kan alkalin fosfataz düzeylerinde anlamlı bir yükselme olduğu bildirilmiştir (1, 9, 10, 27, 33, 39). Alkalin fosfat seviyesinin normal sınırlarda olduğu vakalara da rastlanılmıştır (4, 16, 21, 23, 25, 28, 36, 40-43, 45, 46). İncelenen 15 vakada teşhis sürecinde genetik ve moleküler testlerden yararlandığı tespit edildi (3, 6-8, 13, 15, 33, 36, 37, 40, 42, 47). Bu amaçla sıklıkla in situ floresans hibridizasyonu, Mx -1 ve SH3BP2 gen analiz yöntemlerinden faydalandığı bildirilmiştir (3, 6-8, 13, 15, 33, 36, 37, 40, 42, 47). Hasta ve ailelerinden alınan kan örneklerinden yapılan incelemeler sonucu SH3BP3 proteinini kodlayan ekson 9 da mutasyonlar olduğu rapor edilmiştir (3, 6-8, 15, 33, 37,47). Carvalho (49) ise SH3BP3 geninin nadiren 3. eksonunda oluşan mutasyonların agresif cherubismden sorumlu olduğunu bildirmiştir.

Tedavi

İncelenen vakalarda çeşitli tedavi yöntemleri uygulandığı, 22 hastanın tedavisinin cerrahi (ortognatik, konservatif, radikal cerrahi) olarak yapıldığı, (1, 2, 4, 7, 8, 10, 13, 17, 19, 21, 26, 28, 31, 34, 35, 38, 44, 48) 27 hastada uzun dönem takiplerle lezyon bölgesinde kemik remodelasyonu beklendiği (3, 4, 6, 9, 11-16, 18, 20, 23-25, 31, 34, 36, 41, 45, 47) 2 hastada anti TNF-a (11), 4 hastada ise kalsitonin yüklemesi yapıldığı tespit edilmiştir (21, 33, 40, 43). İki hastada lezyon bölgesindeki estetik ve fonksiyonel kayıpların protetik olarak restore edildiği (5,19) 1 hastanın ise gelişen sekonder enfeksiyon neticesinde kaybedildiği rapor edilmiştir (31). Radyoterapi uygulamalarından sıklıkla oluşturduğu yüksek malignite riskinden dolayı kaçınıldığı gözlemlenmiştir (10, 16, 17, 27). Ortodontik tedavilerden sıklıkla destekleyici amaçla yararlandığı (6, 10, 17, 28) ancak bu hastalarda ortodontik tedaviler ve ortodontik diş hareketlerinin, hastalığın aktif fibrotik lezyon içeriği nedeniyle prognoz açısından şüpheli olabileceği bildirilmiştir (10). Lezyonların tedavi edilmeden takibi ile sıklıkla puberte döneminde durduğu ve gerilediğinin bildirildiği ancak bu durumla ilgili henüz uzun süreli takiplerin yer aldığı az sayıda döküman olduğu gözlemlenmiştir. Katz, (50) hastasında 15 yıllık

uzun bir takip dönemi sonunda mandibular lezyonlarda gerileme saptadığını bildirmiştir.

Zachariades (51) cherubism hastalarında erken yaşta uygulanan cerrahi tedavilerin lezyonun involüsyonunu hızlandırıcı etki gösterdiği (2) ancak uygulanan cerrahi girişimlerin aynı zamanda lezyonların büyümesini provoke edici etkisi olabileceği konusunda da dikkatli olunması gerektiğini bildirmiştir. Küretaj uygulamalarının uygun zaman periyotunda uygulandığında memnun edici sonuçlar oluşturabileceği, uygun zamanın ise lezyonun en aktif olduğu periyot olduğu bildirilmiştir (9).

Hero ve arkadaşları, (11) 2 farklı hastada anti TNF-a uygulamasıyla cherubismi tedavi etmeyi amaçladıkları vakalarında, yaptıkları uygulamalar ve uzun dönemli takip sonucuna göre anti TNF-a faktörü uygulamasının çenelerde daha çok lokal olarak etki gösterdiğini bildirmişlerdir (11). Cherubism patogenesizinden sorumlu tutulan TNF-a faktörünün antagonistinin kullanılarak etkisinin inhibe edilmesi, cherubism tedavisinde gelecek için umut verici ve gelişmeye açık bir konu olarak nitelendirilmiştir (11). Kalsitonin terapisiyle osteoklast inhibisyonunu gerçekleştirmek amacıyla (16) De Lange ve arkadaşları, (33) hastalarında 1 yıl boyunca kalsitonin yüklemesi yaparak 3 aylık periyotlarla, lezyonları takip ettiklerini rapor etmişlerdir. Salmon, (33) kalsitonin uygulamasının bitiminden 3 ay sonraki kontrolde lezyonlarda anlamlı bir gerileme olduğu ve mandibulanın normal konturlarına ulaştığını bildirmiştir (33). Araştırmacılar başarılı sonuçlarına rağmen kalsitonin tedavisinin bulantı, kızarıklık, kusma gibi yan etkilerinin bulunduğu da değinmişlerdir (33).

Yılmaz ve arkadaşları (5) ise hastalarının tedavisini protetik olarak gerçekleştirdiklerini, uyguladıkları üst çene sabit parsiyel, alt çene overdenture protezler ile hastalarının fonksiyonel ve estetik kaygılarının iadesini sağladıklarını bildirmişlerdir.

Olgu Raporu

3 yaşındaki kız hasta, yanaklarında ele gelen şişlikler ve ağız açamama şikayetleriyle Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine başvurdu. Hastanın hikayesinde, yanak bölgesindeki şişliklerin ilk kez annesi tarafından fark edildiği ve başvurdukları merkezde bu Cilt / Volume 16 · Sayı / Number 1 · 2015

şişliklerin lenf nodu olduğu söylenerek hastanın kliniğimize yönlendirildiği öğrenildi. Hasta ailenin 3. çocuğu idi ve anne gebelikte herhangi bir sorun yaşamadığını bildirdi. Hastanın soygeçmişinde herhangi bir sistemik rahatsızlık bulgusuna rastlanmadı. Hastadan sistemik rahatsızlıklar açısından alınan anamnezde, kronik pyelonefrit hastası olduğu ve devamlı olarak nitrofurantoin kullandığı öğrenildi.

Hastanın ekstraoral muayenesinde; (Şekil 1) yanak bölgesinde bilateral şişlik ve bilateral ağrısız submandibular lenfadenopati saptandı.



Şekil 1. Ekstraoral Görünüm

Yanakta palpe edilen şişliklerin sert, kemiğe fikse, ağrısız ve hareketsiz olduğu gözlemlendi. Her iki servikalde ve submandibular bölgede gözlenen lenfadenopatilerin yumuşak, ağrısız ve hareketli olduğu gözlemlendi. Hastanın intraoral muayenesinde alt ve üst süt molar dişlerde aproksimal ve oklüzal çürükler tespit edildi. Hastada başka bir dental anomaliye rastlanmadı. (Şekil 2)

Alınan panoramik radyografi sonucunda mandibulada bilateral, iyi sınırlı, radyolüsent, multiloküler kistik lezyonlar olduğu görüldü. (Şekil 3) Mandibular lezyonların sıklıkla mandibular ramus ve angulus bölgesinde lokalize olduğu tespit edildi. Mandibular

lezyonlar sonucu herhangi bir dental dislokasyon veya gömülü dişe rastlanmadı. Maksiller lezyonlara maksillar tüber bölgesinde rastlanıldı.



Şekil 2. İntraoral görünüm

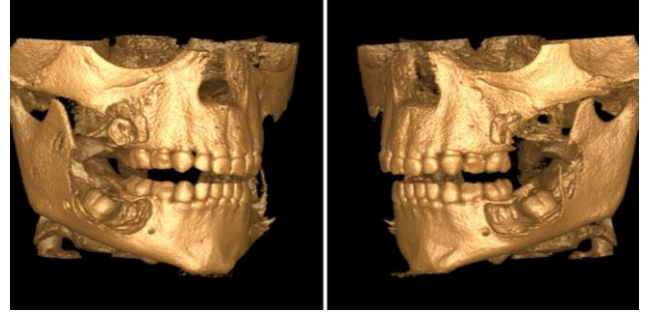


Şekil 3. İlk panoramik grafide bilateral olarak izlenen multiloküler kistik alanlar

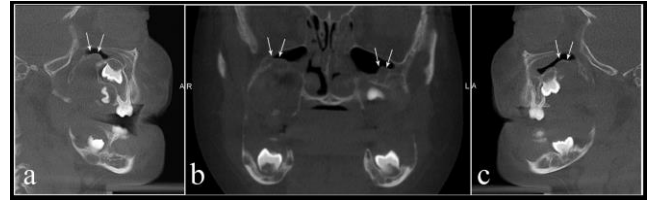
Ayrıca maksiller lezyonlara bağlı sağ üst daimi 1. molar diş folikülünde anteriora dislokasyon saptandı. Lezyonların yayılımını ve maksilla ile olan ilişkisini gözlemek amacıyla KIBT çekimi yapıldı (İ-Cat , Xoran Technologies, Ann Arbor, MI, USA and Imaging Sciences International, Hatfield, PA, USA). Yapılan KIBT taraması, 0.25 mm³ vokselle boyutunda, 120 kV ve 5 mA değerleri ile 7 sn'lik çekim süresinde gerçekleştirildi. Elde edilen aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerde ve yapılan 3 boyutlu rekonstrüksiyonda, mandibulada mevcut multiloküler lezyonlara ek olarak özellikle maksiller lezyonların bilateral olarak maksiller sinüs içerisine ekspansiyon yaptığı ve orbita tabanına yaklaştıkları görüldü (Şekil 4, 5).

Hastaya yapılan biyokimyasal testler sonucu serum alkalin fosfat ve inorganik fosfor düzeyleri normal referans aralıklarına göre yüksek bulundu. (alkalin fosfat seviyesi: 241 U/L, normali: 40-150 U/L; serum inorganik fosfor seviyesi: 5 mg/dl, normali: 2.7-4.5 mg/dl)

Cherubism tanısı amacıyla hastaya SH3BP2 gen testi yaptırıldı. Hastaya ait periferik kandan elde edilen DNA materyalinde yapılan SH3BP2 geni analizi sonucu ilgili gende c.1259 G>A mutasyonu heterozigot olarak saptandı. Cherubism tanısı konulan hastada herhangi bir aktif tedavi uygulanmadı ve takip edildi.



Şekil 4. Hastanın sağ ve sol bölgesinin 3 boyutlu rekonstrüksiyon görüntüleri.



Şekil 5. Hastanın KIBT görüntülerinde orbita tabanına yaklaşan ekspansiyon okları ile gösterilmektedir. a) Sağ bölge sagittal görüntü b) Koronal görüntü c) Sol bölge sagittal görüntü

Hastanın çürük olan alt ve üst süt molar dişleri restore edildi ve hasta takibe alındı. Hastanın 2 yıl sonraki panoramik filmde bilateral, sklerotik sınırlı, multioküler radyolüsent mandibular lezyonlara rastlanıldı. (Şekil 6) Ramus bölgesindeki lezyonların regresyonu saptandı.



Şekil 6. Olgunun 2 yıllık takip panoramik radyografisi

Tartışma

Cherubism, sıklıkla 5 yaş altı çocuklarda görülen non-neoplastik bir anomalidir. Hastalığın ailesel yatkınlığı göze çarpar (3, 6, 9). Çoğunlukla hastanın en az 1 aile üyesinde cherubism fenotipi görülür (6). Genellikle patoloji gözlenen hastaların ailesel fenotipleri 2-3 jenerasyon takip edildiğinde %60 oranında benzer patolojiye rastlanır. Bununla birlikte non-heredite gösteren olgular da bulunmaktadır (2). Bu vakada alınan ailesel anamnezde herhangi bir ailesel yatkınlık gözlenmemiştir.

Cherubismın asemptomatik olarak gözlenen formundan, agresif formuna kadar değişen çeşitli klinik görünüşleri vardır. Sıklıkla etkilenen bölgeler mandibular angulus, ramus, retromolar bölge ve posterior maksiller bölgelerdir. Kondiler ve koronoid bölgelerde nadiren de olsa etkilenim görülebilir. Lezyonların infraorbital bölgeye ulaşması 'melek yüzü' görünümünü oluşturur (8, 26, 42). Bu vakada lezyonların bilateral mandibular ramus ve sağ maksiller posterior bölgede lokalize olduğu görüldü. Cherubism hastalarında genellikle ağrısız bilateral şişlikler gözlenir (1, 4, 7, 10, 13-16, 18, 20-23, 32, 33, 42, 47). Bukkal sulkusta sığılaşma ve palatinal ekspansiyona sıklıkla rastlanılır. Palatal ekspansiyon dil hareketlerini sınırlandırdığından solunum, yutkunma ve konuşma problemleriyle karşılaşılır (15, 17, 19, 31). Olgumuzda lezyonlar ağrısız olmakla birlikte bilateral ağrısız submandibular lenfadenopati bulunmaktaydı. Bukkal sulcusta sığılaşma nedeniyle lokal anestezi uygulaması sırasında güçlük yaşanmakla birlikte, hastada herhangi bir yutkunma, konuşma ve solunum problemiyle karşılaşılması. Bu durumun henüz hastalığın seyirinin hafif düzeyli olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Cherubism vakalarında lezyonlar maloklüzyonlara, süt ve daimi diş dislokasyonlarına, diastemalara, konjenital anomalilere ve kök resorpsiyonlarına yol açabilir (11, 15, 18, 33). Bu vakada da üst sağ daimi 2.molar folikülünde anteriora dislokasyon gözlemlendi.

Cherubism radyografik olarak bilateral, simetrik, iyi sınırlı, multiloküler radyolüsensiler olarak görüntü verir (20, 22, 23). Hastalarda maksiller etkilenim daha nadir görülür (5, 7-9, 16, 18, 36-38). Lezyonların görüntülenmesinde KIBT'den yararlanılması fasiyal kemiklerin süperpozisyon ihtimalini ortadan kaldırdığı için

lezyonların ve yayılımlarının net bir şekilde görüntülenmesine olanak verir (4, 6, 20). Bu vakada ileri görüntülemeye KIBT'den faydalanıldı. Panoramik grafide maksiller bölgesinde rastlanan lezyonlar ağırlıklı olarak sağ tarafta gözüksede, KIBT bulgularında sol bölgede de tutulum olduğu ve lezyonların orbita tabanına komşu olduğu görüldü.

Cherubism ayırıcı tanısında SH3BP2 geni analizinden faydalanılır (3, 7,15). SH3BP2 proteini mutasyonu, TNF-a faktörü artışına sebep olarak hücre ölümü kontrol etmektedir. Hastamızda yapılan SH3BP2 gen analizi sonucu ilgili gende c.1259 G>A heterozigot mutasyonu saptanmasına karşın anne ve babasında herhangi bir cherubism fenotipi gözlenmedi. Cherubismın tedavisi hastalığın klinik davranışına göre farklılık gösterir (46). Çoğu vakada herhangi bir tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Cerrahi girişimlerden çoğunlukla estetik nedenlerle faydalanılır (27, 28). Radyoterapiden osteoradyonekroz ve malignansi riski nedeniyle kaçınılır (27). Kalsitonin tedavisi teorik olarak kabul edilebilir olmasına karşın üzerindeki çalışmalar hala devam etmektedir (33). Olgumuzda, dişlerinde mevcut olan çürüklerin restoratif olarak tedavi edilmesi haricinde hastalığıyla ilgili herhangi bir aktif tedavi uygulanmadı ve 2 yıllık takip periodu içerisinde rutin olarak kontrollerine devam edildi.

Sonuç

Cherubism olgularının radyolojik ve klinik bulgularının beraber değerlendirilmesi ve gerekli durumlarda ileri tetkiklerden faydalanılarak tanının konulması önemlidir çünkü cherubism tanısında tek bir değerlendirme tek başına yeterli değildir. Ayrıca hastalığın lokasyonu ve tutulumu prognoz açısından oldukça büyük önem taşır. Cherubism vakalarının ayırıcı tanılarının yapılması ve gereksiz radikal cerrahi girişimler ve ilaç uygulamalarının engellenmesi açısından, bu vaka sunumu çocuk hastaları sıklıkla ilk gören hekimler olarak Pedodontistlerin sistemik hastalıklar ve kraniofasiyal sendromlar açısından yeterli bilgi ve donanımına sahip olması gerektiğini tekrar vurgulamaktadır.

Kaynaklar

1. Özkan Y, Varol A, Basa S. Clinical and radiological evaluation of cherubism: a sporadic case report and review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2003; 67(5): 1005–1012.
2. Raposo-amaral CE, Guidi MDC, Warren SM. Two-stage surgical treatment of severe cherubism. *Annals of Plastic Surgery* 2007; 58(6): 645–651.
3. Lee JY. et al. Investigation of the SH3BP2 gene mutation in cherubism. *Acta Med. Okayama* 2008; 62(3): 209–212.
4. Özkan B, Muğlalı M, Çelenk P. Postpubertal nonfamilial cherubism and teeth transposition. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2010; 21(5): 1575–1577.
5. Yilmaz B, Ozan O, Karaagaçlıoğlu L, Ersoy AE. A prosthetic treatment approach for a cherubism patient: A clinical report. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 2006; 96(5): 313–6.
6. Hyckel P, Berndt A, Schleier P, Clement JH, Beensen V (2005). Cherubism – new hypotheses on pathogenesis and therapeutic consequences. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2005; 33: 61–68.
7. Hachach-haram N. et al. Multidisciplinary surgical management of cherubism complicated by neurofibromatosis type 1. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2011;22(6): 2318–2322.
8. Li C, Yu S. BMC A novel mutation in the SH3BP2 gene causes cherubism: case report. *BMC Medical Genetics* 2006; 7: 1–7.
9. Tsodoulos S, Iliia A, Antoniadis K. Cherubism: A case report of a three-generation inheritance and literature review. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2014; 72(2): 405.
10. Kau CH, Souccar NM, English JD, Kamel SG, Wong ME. The surgical and orthodontic management of cherubism in a growing child. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2012; 40(3): 229–233.
11. Hero M. et al. Anti-tumor necrosis factor treatment in cherubism — Clinical , radiological and histological findings in two children. *Bone* 2013; 52(1): 347–353.
12. Pinheiro LR, Pinheiro JJV, Júnior SA, Guerreiro N. Clinical and imagiological findings of central giant cell lesion and cherubism. *Brasilian Dental Journal* 2013; 24: 74–79.
13. Pérez-sayáns M, Barros-anguera F, Suárez-peñaranda JM, García-garcía A. Variable expressivity familial cherubism: woman transmitting cherubism without suffering the disease. *Head & Face Medicine* 2013; 9: 1–5.
14. Jain V, Sharma R. Radiographic , CT and MRI features of cherubism. *Pediatr Radiol* 2006; 36:1099–1104.
15. Dinçkan N, Guven Y, Kayserili H, Aktoren O. A novel c . 1255G > T (p . D419Y) mutation in SH3BP2 gene causes cherubism in a Turkish family. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114(5): e42–e46.
16. Pontes SC, Ferreira AC, Kato AM. Aggressive case of cherubism: 17-year follow-up. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2007; 71: 831–835.
17. Hernandez-Alfaro F, Bua JA, Bueno JM, Badia C. Orthognathic surgery in cherubism. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69(2): 541–545.
18. Costa G, Silva C, Santiago R, Couto T, Carvalho E. Cherubism: long-term follow-up of 2 patients in whom it regressed without treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2006; 45: 567–570.
19. Khojasteh A, Sadr SJ, Saboury A, Shidfar S. Onlay bone augmentation and bilateral open sinus lifting with simultaneous implant placement in a cherubic patient. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2014; 25(2): 193–196.
20. Jain V, Gamanagatti SR, Gadodia A, Kataria P, Bhatti SS. Non-familial cherubism. *Singapore Med J* 2007; 48(9): 253–257.
21. Gomes F. et al. Case report clinical and surgical management of an aggressive cherubism treated with autogenous bone graft and calcitonin. *ISRN Dentistry* 2011.
22. Mohan RPS, Verma S, Singh U, Agarwal N. Cherubism. *BMJ Case Rep* 2013; 1–2.
23. Prajapati VK. Non - familial cherubism. *Contemporary Clinical Dentistry* 2013; 4(1): 88-89
24. Singh A, Sharma A, Chandra N. Non-familial cherubism. *Contemporary Clinical Dentistry* 2011; 2(2): 131–133.
25. Kuruvilla VE, Mani V, Bilahari N, Kumar R. Cherubism : Report of a case. *Contemporary Clinical Dentistry* 2013; 4(3): 356–359.
26. Reddy GV, Reddy GSP, Reddy NVSS, Badam RK. Aggressive form of cherubism. *Journal of Clinical Imaging Science* 2012; 2(1): 2012–2015.
27. Trivedi A, Gupta SD, Sharma S, Mehta R. Nonfamilial cherubism. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry* 2013; 31(1): 43-47.
28. Hungund SA, Singh V, Nagaraja C. Non - familial cherubism : A case report with its surgical management. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2013; 17(6): 2013–2015.
29. Tiziani V. et al. The gene for cherubism maps to chromosome 4p16. *Am J Hum Genet* 1999; 65(1): 158-166.
30. Mukherjee PM. et al. Cherubism gene Sh3bp2 is important for optimal bone formation, osteoblast differentiation, and function. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010; 138(2): 140.e1-140.e11.
31. Wang CN. et al. The aggressive form of cherubism : Report of two cases in unrelated families. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2006; 44: 322–324.
32. Papadaki ME. et al. Cherubism : best clinical practice. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012;7: 1-14.
33. Lange J, Scholtemeijer M. Cherubism treated with calcitonin : Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1665–1667.
34. Silva EC, Costa G, Silva C. Cherubism : clinicoradiographic features , treatment , and long-term follow-up of 8 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 517–522.
35. Mortellaro C, Bello L, Lucchina AG, Pucci A. Diagnosis and treatment of familial cherubism characterized by early onset and rapid development. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2009; 20(1): 116–120.
36. Sarda D, Kothari P, Kulkarni B, Pawar P. Cherubism in siblings : A case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2007; 25(1): 27-29.
37. Sekerci A. et al. A c . 1244G > A (p . Arg415Gln) mutation in SH3BP2 gene causes cherubism in a Turkish family : Report of a family with review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014; 19(4): 2–6.
38. Mehrotra D, Kesarwani A. Cherubism : Case report with review of literature. *J Maxillofac Oral Surg* 2011; 10(1): 64–70.
39. Niranjana B, Shashikiran ND, Singla S, Kasetty S. Non-hereditary cherubism. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 2014; 18(1), 84–88.
40. Wagel J, Łuczak K, Hendrich B, Guziński M. Clinical and radiological features of non familial cherubism : A case report. *Polish Journal of Radiology* 2012; 77(3): 53–57.
41. Banzi CDF, Santos SH, Claro FA, Oliveira, TD. Aggressive behaviour of cherubism in a teenager : 4-years of clinical follow-up associated with radiographic and histological features. *Dentomaxillofacial Radiology* 2005; 34: 313–318.
42. Singh A, Singh K, Goel R, Hu Y. Genetic study of an Indian family with cherubism. *Indian J Pediatr* 2014; 81(3): 299–301.
43. Etoz OA, Dolanmaz D, Gunhan O. Treatment of cherubism with salmon calcitonin : A case report. *European Journal of Dentistry* 2011; 5: 486–491.
44. Schultze-mosgau S, Holbach LM, Wiltfang J. Cherubism: Clinical evidence and therapy. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2003; 14(2): 201–206.
45. Fonseca LC, Gusmão M, Cavalcanti P. Temporal bone involvement in cherubism : Case report. *Braz Dent J* 2004; 15(1): 75–78.

46. Petkovska L, Ramadan S, Aslam MO. Cherubism : Review of four affected members in a Kuwaiti family. *Australasian Radiology* 2003; 48: 408–410.
47. Preda L, Dinca O, Bucur A, Dragomir C, Severin E. Identical mutation in SH3BP2 gene causes clinical phenotypes with different severity in mother and daughter – case report. *Molecular Syndromology* 2010; 1: 87–90.
48. Wang S, Shi H, Yu Q. A cherubism with aneurysmal bone cyst. *AJNR* 2009; 30: E98.
49. Carvalho VM. et al. A novel mutation of the SH3BP2 gene in aggressive case of cherubism. *Oral Oncol* 2008; 44(2): 153-5.
50. Katz JO, Dunlap CL, Ennis RL. Cherubism: report of a case showing regression without treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50(3): 301-3.
51. Zachariades N, Papanicolaou S, Xypolyta A, Constantinidis I. Cherubism. *Int J Oral Surg* 1985; 14(2): 138-45.