

Dört İskelet Displazisi Olgusu

Skeletal Dysplasia: Report of Four Cases

Bilge DEMİREL *, Didem ARMAN *, Hatip AYDIN **, Sevilay TOPÇUOĞLU *
Tuğba GÜRSOY *, Güner KARATEKİN *, Fahri OVALI *

(*) Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünt, İstanbul, Türkiye.
(**) Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hastanesi, Genetik Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye.

ÖZET

Giriş: Tanatoforik displazi (TD) ve Osteogenezis Imperfekta (OI) kemik deformiteleri ve solunum yetmezliği nedeniyle hayatın ilk yılında ölüm ile sonlanan iskelet displazileridir.

Olgular: İlk iki vaka prenatal takiplerinde TD'den şüphelenilen ve solunum sıkıntısı nedeniyle servismize yatırılan bebeklerdi. Birinci olgu term appropriate for gestational age (AGA), 2. olgu ise preterm AGA idi. Göğüs kafesi, üst ve alt ekstremitelerinde ileri derecede kısalık mevcuttu. Genetik konsültasyonu sonucunda olgular TD tanısı aldı. Üçüncü ve dördüncü vakalar ise takipsiz gebelikler sonucunda doğmuş ve solunum sıkıntısı nedeniyle servismize yatırılmıştı. Her iki bebek de term small for gestational age (SGA) idi ve başın gövdeye oranı artmıştı. Palpasyonla geniş fontaneleri mevcuttu. Kalvariumlarında irili ufaklı çok sayıda kırık parçaları palpe ediliyordu. Genetik konsültasyonu ile OI tip 2 tanısı alan olgular postnatal 1. haftada solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildiler.

Sonuç: İskelet displazisi tiplerinin tanınması uygun genetik danışmanlık vermek için gereklidir. Postnatal fizik muayene ve detaylı radyolojik inceleme ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Anahtar kelimeler: Antenatal tanı, İskelet displazisi, Osteogenezis imperfekta, Tanatoforik displazi.

ABSTRACT

Introduction: Thanatophoric dysplasia (TD) and osteogenesis imperfecta (OI) are characterized with bone deformities. Cardiorespiratory failure leads to death mostly in the neonatal period. We presented two infants with TD and two infants with OI type II.

Cases: Our first and second cases, with an antenatal diagnosis of skeletal dysplasia, were admitted to neonatal intensive care unit due to respiratory distress. First infant was born to a 30 years old mother at term with a birth weight of 2800 grams. Second case was born to a 24 years old mother at the 33th gestational week with a birth weight of 1900 grams. In physical examination both had a coarse facies, large fontanelle, low nasal bridge, narrow thoracic cage and their extremities were extremely short. Genetic consultation yielded a diagnosis of TD. Infants succumbed to respiratory failure in the 4th and 8th days of life respectively. Third and fourth cases lacked antenatal visits. They were hospitalized due to severe respiratory distress. Both infants were term SGA. They had large heads compared to trunk. Fontanelles were large and multiple fractures were palpable in the skull. Genetic consultation yielded a diagnosis of OI type II. Infants succumbed to respiratory failure in the 4th and 3th days of life respectively.

Conclusion: Identification of skeletal dysplasia is essential for genetic counselling. Postnatal physical examination and detailed radiologic investigation may be helpful for differential diagnosis.

Key words: Antenatal diagnosis, Osteogenesis imperfecta, Skeletal dysplasia, Thanatophoric dysplasia.

İletişim Bilgileri:

Yazışmadan Sorumlu Yazar: Didem ARMAN

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hastanesi İstanbul, Türkiye.

Tel: +90 216 391 0680

E-mail: dr_didemcaktir@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 31.07.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 17.01.2015

GİRİŞ

İskelet Displazileri (İD) kemik ve kıkırdakların anormal gelişim ve büyümeleri ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur (1). Fenotipik özelliklerini orantısız boy kısalığı, konjenital malformasyonlar, ekstremit ve spina anomalileri oluşturmaktadır (2). Bu vakalarda kesin bir tanı koymak aileye hem prognozun doğru bir şekilde anlatılması hem de genetik danışma verilmesi açısından önemlidir. İD' nin çoğu prenatal dönemde ultrasonografik inceleme ile tespit edilebilir (3, 4). En sık görülen İD'leri tanatoforik displazi (1/10000), akondroplazi (1/26000), akondrogezis (1/40000) ve osteogenezis imperfekta (1/54000)'dır (5). Tanatoforik displazi ve osteogenezis imperfekta tip II genelde otozomal dominant kalıtılırlar ve bunların çoğu yeni oluşmuş mutasyondur. Kemik deformiteleri ve pulmoner hipoplazi nedeniyle yenidoğan döneminde ölüme yol açan bu hastalıkların bulgularının iyi bilinmesi ayırıcı tanı açısından önemlidir (6). Bu yazıda yenidoğan döneminde tanı alan iki OI ve iki TD vakası bu nadir hastalık grubunda ayırıcı tanıya dikkat çekmek için sunuldu.

OLGULAR

Olgu 1 ve Olgu 2 prenatal takiplerinde TD'den şüphelenilen ve postnatal dönemde gelişen solunum sıkıntısı nedeniyle izlenen bebeklerdi. Birinci olgu 30 yaşında annenin 3. gebeliğinden ilk yaşayan olarak 39. gebelik haftasında, 2800 gram ağırlığında doğmuştu. Diğer iki kardeş sağlıklıydı. İkinci olgu ise 24 yaşında annenin 3. gebeliğinden ilk yaşayan olarak 33. gebelik haftasında 1900 gram doğmuştu. Her iki olguda da akraba evliliği hikayesi mevcuttu. Her iki olgunun fizik muayenelerinde kaba yüz görünümü, geniş fontanel, basık burun kökü, dar göğüs kafesi, üst ve alt ekstremitelerinde ileri derecede kısalık mevcuttu. Çekilen düz kemik grafilerinde uzun kemiklerde yassılaşıma, eğrileşme ve kısalık nedeniyle gelişen tipik telefon ahizesi görünümü saptandı. Eşlik eden anomali açısından yapılan kranial ve tüm batın ultrasonlarında özellik saptanmadı. Genetik konsültasyonunda olguların tanısı klinik olarak doğrulandı. Her ikisi de ventilatörde izlenen olgulardan birincisi postnatal 4. gününde, diğeri ise 8. gününde solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Birinci olgunun FGFR3 geninde mutasyon olduğu saptandı. (Olgu 1-Resim 1, 2). Olgu 3 ve olgu 4 ise takipsiz gebelikler sonucunda doğan ve postnatal dönemde gelişen solunum sıkıntısı nedeniyle izlenen vakalardı. Üçüncü olgu 18 yaşındaki annenin 1. gebeliğinden 38/6 haftalık

olarak 1920 gram ağırlığında doğan bebektir. Dördüncü olgu ise 19 yaşındaki annenin 3. gebeliğinden 2. yaşayan olarak 41/5 hafta 1775 gram doğmuştu. Her iki olguda da akraba evliliği hikayesi mevcuttu.



Resim 1

Resim 2

Her ikisi de SGA bebeklerdi ve başları gövdeye göre orantısız olarak büyüktü (Resim 5, 6, 7, 8). Palpasyonla ön ve arka fontanelerin açık olduğu görüldü. Kafatası kemiklerinde palpasyonla irili ufaklı çok sayıda kıkırdak parçaları ele geliyordu. Tüm ekstremitelerde belirgin kısalık ve ekstremitte grafilerinde osteopeni, uzun kemiklerde akordiyon benzeri üst üste binmiş çok sayıda iyileşmiş kırıklar belirgindi. Eşlik eden anomali açısından yapılan kranial ve tüm batın ultrasonları normaldi. Yapılan genetik konsültasyonu ile bulguların OI tip 2 için tipik olduğu belirlendi. Olgu 3'ün genetik incelemesi sonucunda COL1A2 geninde mutasyonu saptandı. Her ikisi de ventilatörde izlenen olgulardan birincisi postnatal 4. gününde, diğeri ise 3. gününde kaybedildi. (Olgu 3-Resim 3, 4; Olgu 4-Resim 5, 6).



Resim 3

Resim 4



Resim 5

Resim 6

TARTIŞMA

İskelet displazilerinin çoğu antenatal dönemde bulgu vermeye başlamakta ve antenatal ultrasonografik inceleme ile tespit edilebilmektedir (7). Olgular genellikle rutin ultrason esnasında femur boyu ölçülürken tesadüfen saptanmaktadır. Bu durum hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtılan İD tipleri için geçerlidir. Birçok İD tipinde femur kısalığı 13-16. gebelik haftalarında bile başlayabilir ancak akondroplazide femur kısalığı ikinci trimesterin sonlarına doğru belirginleşmektedir. İkinci düzey ultrason uygulamalarının yaygınlaşması ile daha fazla sayıda vaka antenatal dönemde tanı almaktadır ancak antenatal ultrason tanı parametrelerinin standardize edilmesi gerekmektedir (8). Tanatoforik displazi bir neonatal letal iskelet displazisi tipidir (9). Gelişmemiş bir iskelet sistemi, kısa ekstremiteler ve boy kısalığı ile karakterizedir. Tanatoforik displazi, 4.kromozomun kısa kolunda bulunan fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3) genindeki bir mutasyona bağlı olarak gelişmektedir (10).

Olgulardan birinde genetik değerlendirme ile FGFR3 geninde mutasyon saptanmıştır. Tanatoforik displazide görülen bulgular merkezi sinir sistemi anomalileri (özellikler temporal lob displazisi), ağır intrauterine büyüme geriliği, geniş kranium, burun kökü basıklığı, geniş alın, kısa ve sosis benzeri parmaklar, dar toraks ve kısa kostalar, kısa ve yassı vertebralar, kısa ve kare şeklinde pelvis şeklinde sıralanabilir. Langer ve ark. tanatoforik displazileri tip 1 (eğri uzun kemikler ve ileri derecede yassılaştırmış vertebra korpusları) ve tip 2 (femurda eğriliğin, vertebra korpuslarında yassılaştırmının az olduğu ve yonca yaprağı şeklinde craniumun

görüldüğü tip) olmak üzere ikiye ayırmıştır (11,12). Birinci ve 2. olgularımızda TD tip 1 düşünülmüş ve ilk olgumuzda FGFR3 geninde mutasyon saptanmıştır.

Tanatoforik displazi ayırıcı tanısında akondrojenesis tip 1, konjenital hipofosfatazya, akondroplazi (homozigot form), osteogenezis imperfekta tip II yer almaktadır. Osteogenezis imperfekta kollajen biyosentezinde defekt ile karakterize olan bir hastalıktır (13). Kollajen yapımı hem kantitatif hem de kalitatif olarak etkilenmiştir ve bunun sonucu olarak kemiklerde ağır bir osteoporoz mevcuttur (14, 15). Vakaların çoğunda hastalığın ortaya çıkış sebebi COL1A2 genindeki de novo dominant mutasyondur (16, 17). Osteogenesis imperfekta tip II'nin başlıca özellikleri, SGA doğum, şiddetli mikromeli, azalmış toraks çapı, kısa toraks boyu, azalmış mineralizasyon ve kemiklerde çok sayıda kırıklardır. Deri yumuşak ve ince, saçlar ise bol miktardadır. Kafa büyük, yüz küçüktür. Ekstremiteler kısa ve kıvrıktır. Kemik matriks yapımının en belirgin olarak defektli olduğu bölge kafa kemikleridir. Kafatası non-osseöz yapıda ya da küçük kemik adaları içermektedir (18). Ayrıca vertebra korpuslarında platispondili mevcuttur. Antenatal ultrasonda, kafa kemiklerinin mineralizasyon kusuruna sekonder olarak, falks serebri daha belirgin ve parlak görünmektedir (parlak falks belirtisi) (3).

Bizim olgularımızda antenatal izlem mevcut değildi. Fenotipik ve postnatal radyolojik özellikler ışığında osteogenesis imperfekta tip II tanısı düşünüldü. Olgu 1'in genetik incelemesi sonucunda COLA1 ve COLA2 genlerinin her ikisinde de mutasyon olduğu saptandı. Olgu 2'nin ise genetik incelemesi yapılamamıştır. Osteogenesis imperfekta tip II'nin ayırıcı tanısında başlıca düşünülmesi gereken iki iskelet displazisi konjenital hipofosfatazya ve akondrojenesis tip 1'dir (19, 20). Her üç iskelet displazisi de mineralizasyon defekti, dar toraks ve uzun kemiklerin ileri derecede kısa oluşu ile karakterizedir. Ayırıcı tanı postmortem radyografi, otopsi ve histoloji ile mümkündür. Hipofosfatazyada toraks çevresi dardır, fakat toraks boyu normaldir. Radyografi ya da otopsielerde saptanan, uzun kemiklerin ortasında, el veya ayak bileğinde görülebilen mahmuz benzeri kemik çıkıntısı hipofosfatazya için spesifiktir. Hipofosfatazyadan ayırıcı tanısında biyokimyasal testler de kullanılabilir. Akondrojenesis tip 1, ekstremitelerde ciddi mikromeli, kısa gövde, makrokran ve ciddi pulmoner hipoplazi ile karakterize iskelet displazilerinden birisidir. Bu iskelet displazisinde osteogenesis imperfekta tip II'deki yaygın tutulumun aksine kemik

hipomineralizasyonunun fokal olması ayırıcı tanıda önemlidir.

İskelet displazileri benzer fenotipik özelliklerle prezente olan nadir görülen anomalilerdir. Postnatal fizik muayene ve detaylı radyolojik inceleme ayırıcı tanının yapılmasında yardımcıdır. Kesin tanının koyulması için genetik değerlendirmenin planlanması gereklidir. Böylece hem olguların prognozunu aileye en doğru şekilde aktarmak hem de daha sonraki gebelikler için aileye uygun danışmanlık verebilmek mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Shohat M, Rimoin DL. *The Skeletal Dysplasias*. In: Lifshitz. *Pediatric Endocrinology*. New York: Informa Healthcare; 2007. p.145-162.
2. Jones KL, Jones M. *Thanatophoric Dysplasia*. In J. M. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns Of Human Malformation*. Philadelphia: Saunders; 2013. p.448,638.
3. Sharony R, Browne C, Lachman RS, Rimoin DL. *Prenatal diagnosis of the skeletal dysplasias*. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:668-675.
4. Bowerman RA. *Anomalies of the fetal skeleton:-Sonographic findings*. *AJR*. 1995;164:973-9.
5. Barbosa-Neto, Oriolli C. *The birth prevalence rate for skeletal dysplasias*. *J Med Genet*. 1986;23:328-32.
6. Silience DO, Senn A, Danks DM. *Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta*. *J Med Genet*. 1979;16:101-116.
7. Fink JJ, Filly RA, Callen PW, Fiske CC. *Sonographic diagnosis of thanatophoric dwarfism in utero*. *J Ultrasound Med*. 1982;1:337-339.
8. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. *Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias*. *Genet Med*. 2009 ;11(2):127-33.
9. Maroteaux P, Lamy M, Robert JM. *Thanatophoric dwarfism*. *Presse Med*. 1967;75:2519.
10. Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Wilkin DJ, Lachman RS, et al. *Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3*. *Nat Genet*. 1995;9(3):321-8.
11. Langer LO, Yang SS, Hall JG, Sommer A, Kotamasu SR, Globi M et al. *Thanatophoric dysplasia and cloverleaf skull*. *Am J Med Genet. Suppl* 1987;3:167-179.
12. Corsello G, Maressi E, Rossi C, Giuffre L, Cittadini E. *Thanatophoric dysplasia in monozygotic twins discordant for cloverleaf skull: prenatal diagnosis, clinical and pathological findings*. *Am J Med Genet*. 1992;42:122-126.
13. Byers PH, Tsipouras P, Bonadio JF, Starman BJ, Schwartz RC. *Perinatal lethal osteogenesis imperfecta (OI type II): a biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the genes for type I collagen*. *Am J Hum Genet*. 1988 ;42(2):237-48.
14. Wenstrup RJ, Willing MC, Starman BJ, Byers PH. *Distinct biochemical phenotypes predict clinical severity in nonlethal variants of osteogenesis imperfecta*. *Am J Hum Genet*.1990;46(5):975-82.
15. Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral W, Weis M et al. *Deficiency of cartilage associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta*. *New Engl J Med*. 2006;355:2757-2764.
16. Escribano-Rey RJ, Duart-Clemente J, Martínez de la Llana O, Beguiristáin-Gúrpide JL. *Osteogenesis imperfecta: Treatment and results of a case series*. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2014;58 (2):114-9.
17. Bodian DL, Chan TF, Poon A, Schwarze U, Yang K, Byers PH. et al. *Mutation and polymorphism spectrum in osteogenesis imperfecta type II: implications for genotype-phenotype relationships*. *Hum Molec Genet*. 2009;18:463-471.
18. Byers PH. *Osteogenesis imperfecta*. In: Royce, P. M.; Steinmann, B. : *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects*. New York: Wiley-Liss ;1993. p. 317-350.
19. Samson GR. *Skeletal dysplasias with osteopenia in the newborn: the value of alkaline phosphatase*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005 Mar;17(3):229-31
20. Grigelioniene G, Geiberger S, Papadogiannakis N, Mäkitie O, Nishimura G, Nordgren A et al. *The phenotype range of achondrogenesis 1A*. *Am J Med Genet A*. 2013;161(10):2554-8.