

OSTEOKONDRODISPLAZİLİ İKİ FETUS OTOPSİSİ

Dr. Bahar KILIÇARSLAN*, Dr. H. Elif PEŞTERELİ*, Dr. Sevim ÖZTEKİN*, Dr. Saim YILMAZ**, Dr. Şeyda KARAVELİ*

ÖZET: İskelet sistemi anomalileri prenatal saptanması mümkün olan ender görülen anomalilerdendir. Bu makalede prenatal olarak teşhis edilmiş 30 haftalık thanatoforik displazili erkek fetus ve 19 haftalık akondroplazi tanısı almış kız fetus otopsisini sunuldu. Thanatoforik fetusun otopsisinde makrosefali, küçük göğüs kafesi, kısa ve kalın ekstremiteler saptandı. Radyografik bulgular thanatoforik displazi ile uyumluydu. Akondroplazik fetusun otopsisinde burun kökü basık büyük kafa, belirgin olarak kısa ekstremiteler, dar göğüs kafesi görüldü. Radyolojik bulgular akondroplaziye destekliyordu. Olguların diz ekleminde alınan mikroskopik kesitler radyolojik tanıları destekledi.

ANAHTAR KELİMELEER: Osteokondrodisplazi, thanatoforik displazi, akondroplazi

SUMMARY: TWO FETAL AUTOPSIES WITH OSTEOCHONDRODISPLASIA: Skeletal system anomalies are rarely seen and can be prenatally diagnosed. Two fetal autopsies of 30 weeks old male with thanatophoric dysplasia and 19 weeks old female with achondroplasia diagnosed during prenatal period have been presented. Macrocephaly, short narrow chest, short and broad extremities were found in the thanatophoric dysplasia. Radiologic findings confirmed the diagnosis. Macroscopic findings of achondroplasia were frontal bossing and a low nasal bridge, short limbs, narrow chest. Radiologic findings support the diagnosis. Histopathologic examination of the chondro-osseous junction of knee confirmed the diagnosis.

KEY WORDS: Osteochondrodysplasia, thanatophoric dysplasia, achondroplasia

GİRİŞ

Thanatoforik displazi (TD) letal osteokondrodisplazilerin en sık formudur. Eskiden thanatoforik displaziler akondroplazi olarak değerlendirilirken, Maroteaux ve arkadaşları 1967' de bunu akondroplaziden ayırmışlardır. Çoğu sporadik olup spontan oluşan otozomal dominant mutasyonlar sonucunda da ortaya çıkmaktadır (1). Erken gestasyon döneminde saptanırlar ve değişmeyen sonuçla hastalar perinatal periyotta ölürlür.

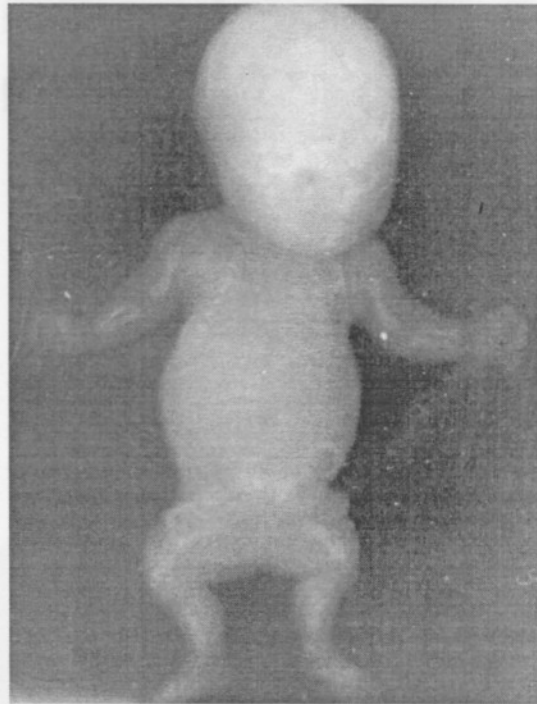
Akondroplazi orantısız boy kısalığının en bilinen ve en genel formudur (2). 1/70 000 ile 1/15 000 doğumda bir görülür (3,4). Hastalığın otozomal dominant geçişli olduğu bilinmekle beraber, olguların %80'i sporadik, de novo mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar (2). Patolojiden sorumlu olan 'Fibroblast growth factor receptor' (FGFR) geninde meydana gelen mutasyondur (5,6,7,8).

Ultrasonografi ile prenatal tanı ve DNA metodu ile ilk trimesterde bu hastalıkların saptanması mümkündür (4,9)

İskelet sisteminde belirgin gelişme geriliği olan, otopsis yapılan iki fetus, izlenen ilginç fenotipin yanısıra, az rastlanan radyolojik ve patolojik bulgular nedeniyle kaynaklar eşliğinde gözden geçirilerek sunuldu.

OLGU 1

Rutin takibi yapılan 30 haftalık gebe kadında uterus büyüklüğünün beklenenden az olması nedeniyle yapılan ultrasonografik incelemede ekstremiteler anomalisi saptandı ve gebeliğe son verildi. Anne 38 yaşında olup ikinci bebeğiydi. Ailede kalıtsal hastalık tanımlanamamaktaydı. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderilen 30 haftalık erkek fetusun radyolojik incelemesi yapıldı. Postmortem çekilen direkt radyografide baş rölatif olarak büyük, yüz küçüktü. U şeklindeki vertebra korpusları kısa ve basık olup, intervertebral aralıklar genişti. Kostalar ve göğüs kafesi küçüktü. Ekstremiteler kemikleri kısa ve kalındı. Her iki radius ve tibia kemiklerinin distal metafizinde çanaklanma izledi. El ve ayak bileği kemikleri hipoplazik, femur cismi telefon ahizesi şeklindeydi. Klavikula normalden kısaydı (Resim 1). Yapılan



Resim 1: Thanatoforik displazili fetusun direkt radyografisi

otopside ağırlık 875 gr (normal: 1115±329 gr), baş-makat mesafesi 23 cm (normal: 26.6±2.4 cm), baş-topuk mesafesi 32 cm. (normal: 37.3±3.6 cm), baş çevresi 27 cm olarak ölçüldü. Ekstremiteler vücuda oranla kalın ve kısa görünümde parmak ucu-omuz mesafesi 8 cm, ayak topuğu-kalça mesafesi 7 cm idi (Resim 2). Kafada oksipital ve temporal bölgede kafa derisi altı ve periost altında yaygın kanama alanları dikkati çekti. Göğüs boşluğu açıldığında göğüs kafesi dar ve akciğerler hipoplazikti. Kalpte büyük damar anomalisi yoktu, foramen ovale ve duktus arteriosus açıktı.

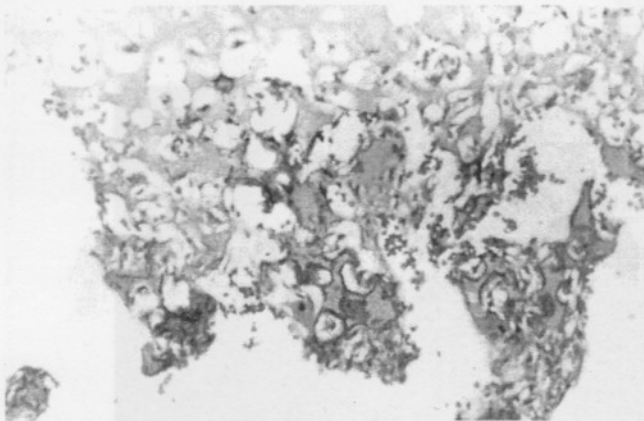
Mikroskopik olarak organlarda herhangi bir patoloji saptanmadı. Femur distali ve tibia proksimalinden alınan kesitlerde kıkırdak büyüme alanının belirgin şekilde disorganize olduğu ve geri kaldığı, kondrositlerden oluşan kordon yapısının normalden kısa olduğu ve daha az kondrosit içerdiği izlendi (Resim 3).

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Antalya.

** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Antalya.



Resim 2: Thanatoforik displazili fetusun makroskopik görünüşü.



Resim 3: Thanatoforik displazide büyüme plağında kondrosit dizilimindeki bozukluk (HE x200).

Olgu makroskopik, mikroskopik ve radyolojik bulgular eşliğinde thanatoforik displazi olarak değerlendirildi.

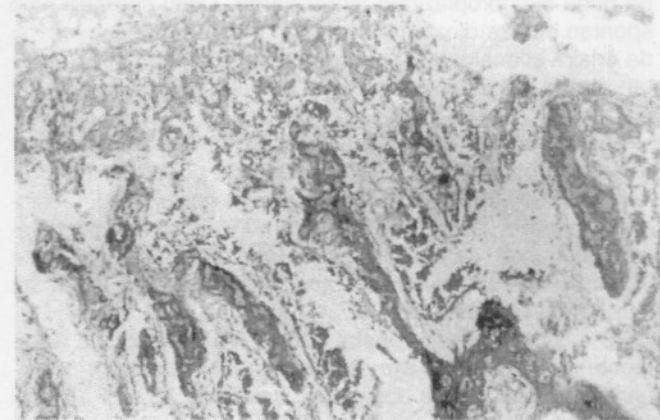
OLGU 2

On dokuz haftalık gebe 34 yaşındaki kadının rutin gebelik takibi sırasında ultrasonografi ile fetusta anomali saptanması üzerine fetus doğurtuldu. Akdeniz Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalına gönderilen 19 haftalık fetusa otopsi yapıldı. Ailede daha önceki kuşaklarda akondroplazi hikayesi yoktu. Postmortem çekilen direkt radyografide kafa kaidesi dardı, kafaryum-kafa kaidesi oranı bozulmuştu. Toraks çapı ve vertebralarda interpedinküler aralıklar daralmıştı. Özellikle ekstremitelerdeki uzun kemikler kısa ve kalındı. Pelvisteki iliak kanadın asetabulum kesimi gelişmemişti ve sakroiliak eklemler izlenmiyordu (Resim 4). Makroskopik olarak fetus baş-topuk mesafesi 21 cm (normal: 24.9 ± 2.3 cm), baş-makat mesafesi 16.5 cm (normal: 18 ± 2 cm) olan 341 gr ağırlığında (normal: 313 ± 139 gr) kız bebektir. Burun kökü basık, frontal belirgin çıkık ve kafası büyüktü. Baş çevresi 18 cm idi. Ekstremiteler gövdeye oranla belirgin olarak kısa, ayak topuğu-kalça mesafesi 5.5 cm, parmak ucu-omuz mesafesi 7 cm idi. Göğüs boşluğu açıldığında göğüs kafesinin dar, her iki akciğerin hipoplazik olduğu görüldü. Kalpte büyük damar anomalisi yoktu, foramen ovale ve duktus arteriozus açıktı.

Mikroskopik olarak karaciğerde ekstrameduller hematopoez görüldü. Organlarda herhangi bir patoloji bulunmadı. Femurdan aldığımız kesitler tanı koydurucu idi. Büyüme pla-



Resim 4:
Akondroplazik
fetusun direkt
radyografisi.



Resim 5: Büyüme plağında enondral büyüme zonunda daralma ve kondrosit diziliminde düzensizlik. (HE x100).

ğında enondral büyüme zonunda daralma, kondrositlerin diziliminde düzensizlik dikkati çekti. Kemik trabekülleri bu düzensiz kıkırdak yapının hemen altında izlendi. Kemik trabeküllerinde inceltme olmasına karşın osteogenezis imperfecta-yı destekleyen bulgular yoktu (Resim 5).

Olguya makroskopik, mikroskopik ve radyolojik bulgular eşliğinde akondroplazi tanısı verildi.

TARTIŞMA

İskelet sistemi anomalileri ender olup, sıklıkları ile ilgili verilen rakamlar güvenilir değildir (10). Bununla birlikte çok merkezli iki büyük çalışmada iskelet displazilerinin 4000 doğumda bir veya 110 perinatal ölümden bir görüldüğü bildirilmektedir (11).

Kemiğin yapısal hastalıkları dört ana gruba ayrılmaktadır:

- 1) Aksiyal iskelet ve/veya tubuler kemiklerde defekt olan osteokondrodizplaziler
- a) Platispondilili gövde kısalığı olmayan osteokondrodizplaziler

- b) Kısa gövdeli osteokondrodizplaziler
- c) Polidaktilili veya polidaktilisiz kısa kaburga displazileri
- d) Diğerleri
- 2) Anormal kemik dansiteli osteokondrodizplaziler
- 3) Kemik mineralizasyon defektli osteokondrodizplaziler
- 4) Sınıflandırılmayan osteokondrodizplaziler

Akondroplazi ve thanatoforik displazi platispondilinin eşlik ettiği gövde kısalığı olmayan osteokondrodizplaziler grubunda yer alan iskelet sistemi anomalileridir (1). Her iki hastalık da otozomal dominant geçişli olmasına rağmen spontan mutasyonlar sonucunda da ortaya çıkar.

Thanatoforik displazili hastalarda rölaf olarak normal bir gövde, çan şekilli toraks, alın kısmı çıkık, burun kökü basık geniş bir kafa ve şiddetli rhizomelik kısa ekstremiteler bulunur. TD'li olgularda ekstraskeletal malformasyonlara da rastlanabilir. Bunlar kongenital kalp hastalığı (PDA, ASD, ata binen aorta), santral sinir sistemi anomalisi (megalensefali, hidrocefali, korpus kallosum yokluğu, temporal lob anomalileri, serebellum herniasyonu) olabilir (12). Thanatoforik displazili olguların görünüşü homozigot akondroplazili olgulara benzer. H veya U şeklindeki vertebral ve intervertebral aralıklar geniş olmasıyla akondroplaziden radyolojik olarak ayrılır. Kaburgalar kısa ve sakroiliak kemik çentikli küçüktür. Radyografide femurun telefon ahizesi şeklinde ve klavikula-bisiklet el çubuğuna benzer şekilde olması oldukça tipiktir (1).

Thanatoforik displazide histopatolojik olarak dinlenme kırdığı görülmez. Büyüme plağında kondrositlerde hipertrofi ve düzensiz proliferasyon ile karakterize duraklama vardır. Büyüme plağı periferinde horizontal fibrozis dikkati çeker. Metafizdeki kıkırdak spikülleri düzensiz, küçük ve sayıca azdır.

Osteokondrodizplazilerin en bilinen formlarından olan akondroplazi, 4. kromozomun kısa kolunda bulunan FGFR 3'ün transmembran alanında meydana gelen mutasyon sonucu oluşmaktadır (13). Normal görünüşlü anne babaların çocuklarında ortaya çıkan olgular vardır (14). Homozigot ve heterozigot iki formu vardır. Heterozigot formu otozomal dominant geçer. Homozigot formu anne babanın heterozigot olduğu olgularda gözlenir. Heterozigot olgular normal yaşam sürebilir, zekaları normaldir. Homozigot olgular fatal seyreder. Foramen magnumun darlığı nedeniyle, üst servikal spinal kordun kompresyonuna bağlı komplikasyonlar nedeniyle ölüm infant dönemde meydana gelebilir (15,16).

Radyolojik değişiklikler homozigot ve heterozigot hastalarda benzer ve spesifiktir. Dar foramen magnumlu, burun kökü basık, büyük bir kafa, kısa ekstremiteler, dar göğüs kafesine sahip normal gövde görülür. Platispondili ve iliak kemik cisminin vertikal kısalığı, iliak kemik kanadının asetabulum kesiminin gelişmemiş olması, vertebral interpedinküler aralığın dar olması radyoloji olarak tanı koydurucudur. Homozigot hastalarda platispondili daha belirgindir (17).

Akondroplazide primer patoloji encondral büyüyen ke-

miklerdeki büyüme plağındadır. Büyüme plağındaki proliferasyon zonu ve hipertrofik zon daralmıştır ve organizasyon bozukluğu görülmektedir. Düzgün kolonlar yerine büyük kondrosit toplulukları bulunmaktadır (18).

Akondroplazili olgularda ölüm genellikle hipoplazik akciğere veya spinal kord kompresyonuna bağlı olarak meydana gelir.

Thanatoforik displazi ve akondroplazide ultrasonografi ile bizim iki olgumuzda olduğu gibi prenatal tanı mümkündür (4,9).

Bu tip osteokondrodizplastik anomalilerin nadir görülmesi, ilginç fenotipik, makroskopik ve mikroskopik özellikler içermesi ve temel biyokimyasal defekt veya defektlerin bilinmemesi bu grup anomalileri ilginç kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Yang SS, Barness EG. Skeletal system. In Barness EG editor. Potter's pathology of the fetus and infant. Mosby-Year Book Inc., Volume 2, 1997: 1423-1481.
2. Young JD. Achondroplasia: a case of neglect? The Lancet 1998;352 Dec, 19(26):1950-1951.
3. Yang SS. The skeletal system. In Wigglesworth JS, Singer DB, editors. Textbook of fetal and perinatal pathology. 1st Ed. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1991:1184-1187.
4. Gary A, Bellus Cathleen S, Escalio, Rosa Ortiz de Luna. First trimester prenatal diagnosis in couple at risk for homozygous achondroplasia. The Lancet 1994;344:1511-1512.
5. Falik-Zaccai TC, Shachak E, Abeliavitch D et al. Achondroplasia in diverse Jewish and Arab populations in Israel: clinical and molecular characterization. Isr Med Assoc J 2000;2(8):601-604.
6. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. Cell 1994;78:335-342.
7. Huggins MJ, Mernagh JR, Steele L et al. Prenatal sonographic diagnosis of hypochondroplasia in a high-risk fetus. Am J Med Genet 1999;87(3): 226-229.
8. Tsai FJ, Tsai CH, Chang JG et al. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) cause achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dysplasia: Taiwanese data. Am J Med Genet 1999;86(3): 300-301.
9. Won HS, Yoo HK, Lee PR et al. A case of achondrogenesis type II associated with huge cystic hygroma: prenatal diagnosis by ultrasonography. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;14(4):288-290.
10. Var der Harten HJ, Brons JTJ, Dijkstra PF, Niermeyer MF et al. Achondrogenesis-Hypochondrogenesis. The spectrum of condrogenesis imperfecta. Pediatric Pathology 1988;8:571-577.
11. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet 1986;23:328-332.
12. Silience DO, Horton WA, Rimoin DL. Morphologic studies in the skeletal dysplasias. Am J Pathol 1979;96:813-860.
13. Le Merre M, Rousseau F, Legeai-Mallet L et al. A gene for achondroplasia-hypochondroplasia maps to chromosome 4p. Nature Genet 1994; 6:318.
14. Reiser CA, Pauli RM, Hall JG. Achondroplasia: unexpected familial recurrence. Am J Med Genet 1984;19:245.
15. Pauli RM, Scott CI, Wassman ER et al. Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. J Pediatr 1984;104:342.
16. Timoty CR, Arnold HM. Cervicomedullary compression in achondroplasia. J Neurosurgery 1994;81:43-48.
17. William A, Horton JL, Rotter DL. Standart growth curves for achondroplasia. J Pediatr 1978;93:435-438.
18. Rimoin DL, Hughes GN, Kaufman RL et al. Enchondral ossification in achondroplasia dwarfism. N Engl J Med 1970; 283:728.