

OLGU SUNUMU

Akondrogenesis Tip II - Prototip II Fün Prenatal Ultrasonografik Tanısı (*)

Namık DEMİR, Yakup Erkan ERATA, Tülay CANDAN, Derya ERÇAL, Fadime ÇELİK

Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Patoloji Anabilim Dalı, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Akondrogenesis aşırı mikromeli, kısa gövde, ve gestasyonel yaş ile uyumsuz ileri derecede büyümüş kranium ile karakterize otosomal resesif kalıtsal geçiş gösteren nadir bir genetik hastalıktır. 26. gebelik haftasında rutin ultrasonunda anormal bulgular nedeniyle kliniğimize sevk edilen hastada ultrasonografik olarak akondrogenesis tip II - prototip III tanısı düşünüldü. Normal 46 XX karyotip saptanan gebelik elektif olarak sonlandırıldı. Postpartum radyolojik ve patolojik çalışmalar prenatal tanıyı doğruladı.

Achondrogenesis is a rare congenital syndrome characterized by extreme micromelia, short trunk, and a disproportionately large cranium and inherited with an autosomal recessive pattern. At the patient who was referred to our department due to abnormal findings with her fetus in her routine ultrasound examination, achondrogenesis type II - prototype III was diagnosed ultrasonographically. The karyotype was normal 46, XX, and the pregnancy was terminated electively. The postpartum radiologic and pathologic examinations confirmed all the deformities diagnosed prenatally.

Anahtar kelimeler: Prenatal tanı, Akondrogenesis

Key words: Prenatal diagnosis, Achondrogenesis

GİRİŞ

1967'de tanatoforik displazi ile ilgili ilk bildirimden önce letal iskelet displazileri hakkında çok az şey biliniyordu. Akondrogenesislerin tanımlanmasından önce kemik displazileri yanlış olarak basit akondroplazi veya kondrodistrofiler olarak sınıflandırılıyorlardı. Akondrogenesislerin tanımlanmasından sonra çok sayıda displazi tanımlanmıştır ve bunların bir kısmı günümüzde yapılmış hiçbir sınıflamaya girmemektedir. Tanatoforik displazi, akondroplazi, akondrogenesis ve osteogenesis imperfecta prenatal olarak teşhis edilen letal kısa-uzuvlu displazilerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadırlar. Letal diğer vakalar çok nadir görülüp yeni sendromlar sıklıkla saptanmaktadır.

OLGU SUNUMU

26 yaşında, gravida 1, para 0 bayan Â.C, 26. gebelik haf-

(*) 26-30 Nisan 1994 tarihleri arasında İstanbul'da yapılan 4. Ulusal Perinatoloji Kongresi'nde tebliğ edilmiştir.

Yazışma adresi: Doç. Dr. Namık Demir, Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İncirali-İzmir

tasında rutin ultrason kontrolünde anormal bulgular nedeniyle kliniğimize refere edildi. Yapılan malformasyon ultrasonunda kafa ve tüm vücutta hafif derecede ödem, gebelik haftası ile uyumsuz büyük kranium, normal oküler mesafe ve polihidramnios saptandı. Fetal ekstremitelerde, humerus, radius, ulna, femur, tibia ve fibula ölçümleri 5 percentile değerlerinin altında bulundu (şiddetli micromelia) ve bükülmeler olduğu gözlemlendi (Resim 1). Uzun kemiklerin uçlarında mantar görünümü, kaburga kemiklerinde kısalık gözlemlendi. Kemiklerdeki kısalık ve küçülmelere karşın kırık kemik saptanmadı. El ve ayak yapıları ile parmak sayıları normal olarak değerlendirildi. Kordosentezle yapılan fetal karyotiplemede normal 46 XX kromo-

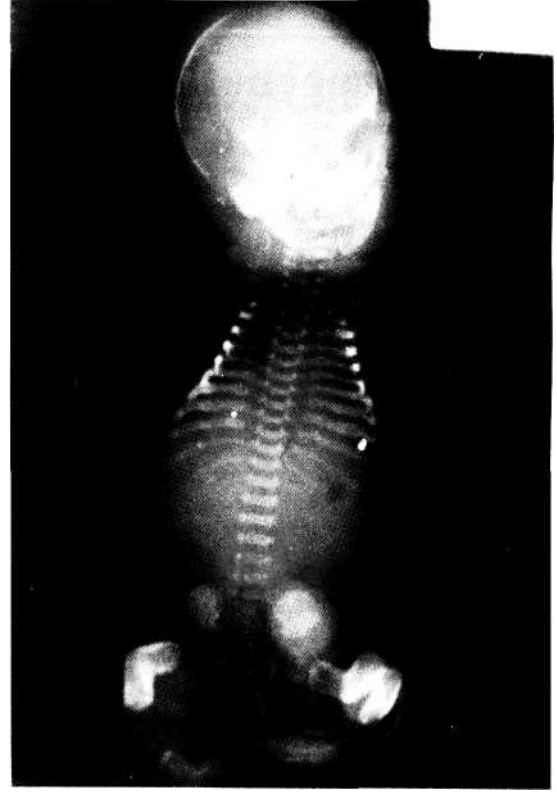


Resim 1. Sol humerustaki eğikliğın ultrasonografik görünümü



Resim 2. Akondrojenosisin fenotipik görünümü, Ekstremitelerde aşırı kısalık ve bükülmeler, vücuda göre iri baş dikkati çekmektedir.

zom yapısı saptandı. Klinik olarak letal kemik displazisi düşünüldü. Gebelik 28. haftada sonlandırıldı (Resim 2). Gebelik sonlandırıldıktan sonra fetus radyolojik olarak değerlendirildi. Radyolojik bulgu olarak tüm ekstremitelerde kemiklerinde kısalık ve bükülmeler, ayrıca kaburga kemiklerinde hafif kısalık saptandı. Kalvariumda normal mineralizasyon gözlenirken, vertebralarda hipomineralizasyon saptandı (Resim 3). Fetusun patolojik incelemesinde makroskopik olarak tüm vücutta yaygın ödem, büyük kalvarium ve ekstremitelerde eğrilikler saptandı. Humerus ve femurdan alınan kesitlerin mikroskopik incelemesinde kırık dokuda sellülaritenin arttığı, matrikste azalma olduğu saptandı. Kondrositlerin yer yer şiş ve bazılarında intrasitoplazmik vakuoller olduğu, ancak bu vakuollerin diastazlı PAS ile boyanmadığı saptandı. Kemik-kırık geçiş bölgelerindeki kondrositlerde düzensizlik ve hipertrofi görüldü. Larinks ve trakeadaki kırık dokusu incelemelerinde ise damarlar ve çevrelerinde bağ dokusu görülmedi. Bu patolojik bulgular akondrojenosisi düşündürdü. Kesin tanı için patolojik, radyolojik ve klinik görünüm birlikte yorumlandı.



Resim 3. Ekstremitelerdeki bükülmeler ve vertebralardaki hipomineralizasyonun radyolojik görünümü

TARTIŞMA

Gebeliğin ilk haftaları ve ikinci trimesterde ultrasonografik olarak kemik uzunluklarının kısa olarak saptanması iskelet displazilerinin varlığını düşündürmelidir. Ultrasonda kısa ekstremitelerde kemikleri kesin olarak saptandıktan sonra diğer tüm sonografik parametreler değerlendirilerek iskelet displazilerine doğru yaklaşım sağlanabilir. İskelet displazisinin letal olduğu olgularda gebelik terminasyonunu takiben fetusda yapılacak radyolojik ve patolojik değerlendirmelerle kesin tanıya gidilebilir. Ultrasonla prenatal tanı yaklaşımını sağlayan diğer parametreler kemik kısalığının derecesi, tüm ekstremiteleri etkileyip etkilemediği, kemik kırıklarının veya ekstremitelerde bükülmelerinin olup olmadığı, kemik ossifikasyonunun derecesi, kalvarial konfigürasyon, toraksın büyüklüğü, kaburga kırıklarının ve polidaktilin olup olmadığıdır⁽¹⁾. Bu kriterlerin çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, rekürren iskelet displazisi hikayesi olmayan ailelerde dahi sadece ultrasonla % 50'ye yakın oranda spesifik iskelet displazilerinin tanısını sağlar.

Bizim olgumuzda yaklaşım noktamız tüm ekstremitelerin kısa ve bükülmüş olarak saptanmasıdır. Ekstremitelerde bükülmeye neden olan ve en sık karşılaşılan displaziler tanatoforik displazi, osteogenesis imperfecta ve akondrogenesis gibi letal displazilerle hipofosfatazidir. Ayrıca çok nadir bir takım spesifik displaziler de kemik bükülmelerine neden olabilir. Olgumuzda kafa konfigürasyonunun değerlendirilmesinde "yonca yaprağı" görünümünün saptanmaması tanatoforik displaziye ekarte etmiştir⁽²⁾. Kemik bükülmelerine rağmen ekstremit ve kaburga kemiklerinde kırıkların saptanmaması osteogenesis imperfecta tanısından uzaklaştırmıştır. Radyolojik olarak kemik hipomineralizasyonunun fokal olması, hipomineralizasyonun diffüz olduğu hipofosfataza ve osteogenesis imperfekta aleyhine yorumlanmıştır. Gövdesi ile uyumsuz büyüklükte fakat mineralizasyonu normal kalvariumu olan, özellikle vertebralarda radyolojik olarak fokal hipomineralizasyon (Resim 3) saptanan, kemiklerde bükülme olmasına rağmen kırıklar olmayan vakamızda akondrogenesis düşünülmüştür. Fetusun uzun kemiklerinden yapılan mikroskopik patolojik değerlendirme de klinik tanıyı desteklemiştir.

Akondrogenesis'ler tam insidansı bilinmemekle birlikte yaklaşık 40.000 doğumda bir görülüp letal kısa-uzuvlu cücelik vakalarının tanatoforik displaziden sonra en sık karşılaşılan ikinci şeklidir⁽³⁾. Tanatoforik displazinin aksine akondrogenesisler otosomal resesif geçiş gösterip her gebelikte % 25 tekrarlama riski vardır. Çok nadir olarak genellikle sonografist tarafından saptanan bu vakalarda genellikle pozitif aile hikayesi saptanmamaktadır.

Malformasyon ultrasonunda şu üçlü triad görüldüğü zaman akondrogenesis düşünülmelidir⁽⁴⁾. 1) Ciddi derecede ekstremit kısıklığı, 2) Vertebral ossifikasyonun yokluğu, 3) Ossifikasyonu normal veya azal-

mış olan geniş kalvarium. Bu bulgular oldukça spesifik olmalarına rağmen hastalığın spektrumu oldukça geniştir.

Akondrogenesiste kemik dokusunu oluşturacak kırdaktaki disorganizasyon normal kemik yapısının oluşmasını önlemekte ve sonuçta tüm uzun kemiklerde karakteristik ciddi şekilde kısıklık ve ossifikasyon yetersizliğine yol açmaktadır⁽⁵⁾. Vertebral ve sakral kemiklerde de ossifikasyon tipik olarak yoktur veya çok gecikmiştir, bu da fetus gövde ve toraksının kısıklığına yol açmaktadır. Vertebral kemiklerde ossifikasyonun yokluğu ikinci trimestrin ortasından itibaren vertebraların longitudinal kesitte "saydam" görünümüne neden olur. Spinanın transvers kesitlerinde ise her spinal segmentte sadece iki kemikleşme odağı görülür.

Akondrogenesisler; tip 1 (Parenti-Fraccaro) ve tip 2 (Langer-Saldino) olmak üzere iki şekilde görülürler⁽⁶⁾. Tip 1 akondrogenesisler hem endokondral hem de membranöz ossifikasyonda bozukluk sonucu ortaya çıkıp, kalvariumda ve vertebral ossifikasyonda eksiklikle beraber uzun kemiklerde aşırı kısıklık ve kaburga kırıkları ile karakterizedir. Tip II akondrogenesis sadece endokondral ossifikasyonda bozuklukla karakterize olup tip I'den daha hafiftir ve klinik varyasyonlar gösterir. Tip II akondrogenesislerde 3 farklı prototip görülmektedir. Akondrogenesislerin yaklaşık % 80'i tip II olup bunların yarısı ise bu üç prototipten birine uymaktadır (Tablo 1).

Akondrogenesinin farklı tip ve prototiplerinde ossifikasyon derecesi farklılık göstermektedir. Örneğin tüm tip II akondrogenesislerde normal kalvarial ossifikasyon varken, tip I'de kalvarial mineralizasyon azalmıştır. Prototip IV dışında akondrogenesis vakalarının tamamında vertebral ossifikasyon azalmış veya yoktur. Tip 2 akondrogenesis vakalarının

Tablo 1. Akondrogenesislerin klasifikasyonu ve sonografik bulguları

| p | Prototip | % | Kemik kısıklığının derecesi | Kaburga kırıkları | Kalvarial Ossifikasyon | Vertebral Ossifikasyon |
|----|----------|----|-----------------------------|-------------------|------------------------|------------------------|
| I | | 20 | Ciddi | + | Zayıf | Zayıf |
| II | II | 20 | Ciddi | - | İyi | Zayıf |
| | III | 40 | Orta-ciddi | - | İyi | Zayıf |
| | IV | 20 | Orta | - | İyi | İyi |

yaklaşık tamamında normal kalvarial ossifikasyon vardır. Prototip II ve IU'de normal kalvarial ossifikasyon vardır, fakat vertebra ossifikasyonu ciddi şekilde bozuktur. Sadece prototip IV'de hem kalvarial hem vertebral ossifikasyon normaldir. Bizim vakamızda orta derecede kemik kısalığı saptanıp, kalvarial ossifikasyon normal fakat vertebral ossifikasyon zayıf olarak değerlendirildiğinden tip 2-prototip IH'e uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Vertebral kemiklerdeki gelişim bozukluğu diğer letal displazilerde de (tanatoforik displazi, homozigot akondroplazia, short-rib polidaktili) görülmesine karşın bunların hiçbirinde kalvarial ossifikasyon bozukluğu saptanmamıştır. Ciddi hipofosfatasia da kalvarial ve spinal ossifikasyonda gecikmelere neden olabilir; fakat bu tabloda ossifikasyon bozukluğu, akondrogenesisteki fokal olma özelliğine karşın difüzdür⁽⁷⁾.

Akondrogenesis olguları ile beraber polihidramnios ve hidrops bulguları da bildirilmiştir⁽⁸⁾. Fakat hidrops konusunda bazı kuşkular da mevcuttur. Bu bebeklerde sınırlı iskelet gelişimine karşın bu iskeleti saran yumuşak doku kitlesinin aşırı olmasının hidropik görünüme neden olduğunu düşünenler vardır⁽⁹⁾.

Akondrogenesisler letal displaziler olduklarından prenatal ultrasonografik tanıları son derece büyük öneme sahiptir. Erken dönemde teşhis edilmelerinin çok güç olmasına karşın, gebeliğin ilerlemesiyle 18. haftada yapılan malformasyon ultrasonunda kolaylıkla prenatal tanılan yapılabilir. Kesin tanı konduğu andan itibaren gebeliğin sonlandırılması önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Nyberg A, Mahony BS, Pretorius DH: Diagnostic ultrasound of fetal anomalies. In Mahony BS (ed): The extremities. St. Louis: Mosby-Year Book, 493-559, 1990.
2. Moore QS, Banik S: Ultrasound scanning in a case of thanatophoric dwarfism with cloverleaf skull. Br J Radiol 53:241-245, 1980.
3. Oriole IM, Castilla EE, Barbosa JG: Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. J Med Genet 23:328-332, 1986.
4. Glenn LW, Teng SSK: In utero sonographic diagnosis of achondrogenesis. J Clin Ultrasound 13:195-199, 1985.
5. Saldino RM: Lethal short-limbed dwarfism: Achondrogenesis and thanatophoric dwarfism. AJR 112:185-197, 1971.
6. Whitley CB, Gorlin RJ: Achondrogenesis: New nosology with evidence of genetic heterogeneity. Radiology 148:693-698, 1983.
7. Silencke DO, Kinin DL, Lachman R: Neonatal dwarfism. Pediatr Clin North Am 25:453-483, 1978.
8. Chen H, Liu CT, Yang SS: Achondrogenesis: A Review with special consideration of achondrogenesis Type II (Langer-Saldino). Am J Med Genet 10:379-384, 1981.
9. Mahony BS, Filly RA, Cooperberg PL: Antenatal sonographic diagnosis of achondrogenesis. J Ultrasound Med 3:333-337, 1984.