

İskelet Sistemi Displazileri

Cihat ŞEN, Israel MEIZNER

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı - İSTANBUL
Rabin Medical Center, Dept of OB/GYN, Beilinson Campus, Petah-Tikva - ISRAEL

Displazi terimi, anormal gelişim ya da anormal büyüme anlamında kullanılmaktadır. İskelet sistemi displazilerinin, doğumda görülme sıklığı hakkında kesin bir rakam verilememektedir. Çünkü farklı tipte anomalilerde yer alan bir fenomendir. En sık görülen iskelet sistemi anomalileri Tanatoforik Displazi (1/10000), Akondroplazi (1/26000), Akondrogezezis (1/40000), Osteogenezis İmperkta (1/54000) olarak sayılabilir. Bildirilen 125 iskelet displazisi olgularının yaklaşık 50'si klinik olarak belirgin olup, doğumda tanısı mümkün olabilmektedir (Tablo 1).

İskelet sistemi anomalilerinin genetik geçişli oldukları bilinmektedir. Bu nedenle söz konusu anomalinin yapısının belirlenmesi önemlidir. Otozomal dominant ve resesif geçiş söz konusudur. Pek çok kromozom anomalilerinde iskelet sistemi anomalilerinin görülmesi mümkündür. Trizomi-18'de %10 oranında görülmesine karşılık, trizomi-13'de seyrek de olsa fetal ekstremité kısalıkları bildirilmiştir. Kondrodisplazi punktata'da X-kromozom delesyonu ve Robert sendromunda erken sentromer bölünmesi bildirilmiştir.

Yumuşak doku ile kemik dokuları arasındaki kontrast farkından dolayı, ultrason muayenesinde fetal kemiklerin ossifikasyonunu takiben belirlenmesi mümkündür. En erken kemikleşenler, maksilla, mandibula ve klaviküladır. Ultrasonun yoğun olarak klinik kullanıma girmesinden sonra, iskelet sistemi anomalilerinin farklı formlarının antenatal tanısı mümkün olabilmektedir. Böylece; radyolojik muayene bulgularından yararlanılarak, ultrasonografi antenatal tanıda yol gösterici olmuştur. Gebelikte rutin ultrasonografi muayenesi ile pek çok iskelet sistemi anomalisinin tanısı kolaylıkla yapılabilmektedir. Çünkü ultrason teknolojisinin gelişimi sağlanan rezorbsiyon kalitesindeki artış sonucu, daha ayrıntılı ve kesin fetal embriyoloji ve gelişimi hakkında muayene yapılabilir olmuştur. Bununla bağlantılı olarak, iskelet sistemi anomalilerinin, tiplerine göre doğru ve zamanlı antenatal tanısı artık mümkün olabilmektedir. Ancak hatırla tutulması gereken bir nokta; iskelet sistemi anomalisinin tipi-

ne göre, hangi gebelik haftasında ilk ortaya çıkacağı, gelişimi ve tutacağı kemiklerin bilinmesinin önem taşıdığıdır. Örnek olarak, 2.trimesterde tanısı konulabilen anomaliler; akondrogezezis, homozigot akondroplazi, kondrodisplazi punktata, hipokondrogezezis, atelogenezezis, asfiksiye eden torasik displazi, Ellis-van Creveld, Osteopetrozis, Osteogenezezis İmperfekta tip-2, Tanatoforik Displazi gibi.

KLASİFİKASYON

Avrupa Çocuk Radyolojisi Derneği'nin 1977'deki toplantısında, kemik hastalıklarının tanımı ortaya konulmuştur. Bu tanım ve klasifikasyon gözden geçirilerek, şu an kullanılmakta olan şeklini almıştır. Bu klasifikasyon ile, iskelet sistemi anomalileri 5 ana gruba ayrılmaktadır.

1. Osteokondrodisplazi: Kıkırdak ya da kemik gelişimi anomalileri
2. Dizostozis: Kemiklerin tek başına ya da grup halinde oluşan malformasyonları
3. İdiopatik Osteolizis: Kemiklerin multifokal rezorbsiyon anomalileri
4. Kromozomal malformasyonlarla ilişkili olanlar
5. Primer metabolik hastalıklar

TANIDA ULTRASONOGRAFİK YAKLAŞIM

Fetal muayenede tüm kemiklerin gözden geçirilmesi ve belirli bir düzen içinde yapılması, iskelet sistemi anomalilerinin tanısında önemlidir.

Uzun kemikler

Fetal muayene esnasında, femur ölçümü rutin olarak yapılmalıdır. Uzun kemik kısalıklarında en çok eşlik eden parametredir. Ayrıca ultrason muayenesinde, tüm uzun kemikler gözlenmeli ve eğer kısalık, mineralizasyon ya da şekil bozukluğu gibi anormalliklerden şüphe edilirse, tüm uzun kemikler ölçülmeli ve kemik yapıları özenle incelenmelidir. Böylece hangi tip kemik gelişim anomalisi ile karşı karşıya olunduğu ortaya konulabilecektir. Kemik ekojenitesi, kemiğin varsa eğimli yapısı, hatta eğimin derecesi diğer önem arz eden detaylardır. Ancak kemik mineralizasyonunun ultrasonografik değerlendirilmesinde bazı zorluklar vardır: Ultrason dalgalarının geri yansıması ya da kafa kemiği

Tablo 1. İskelet Displazilerinin Doğum Prevelansları*

Displazi	Doğum prevalansı
LETAL	
Tanatoforik displazi	1/10.000
Akondrogezezis	1/40.000
Osteogenezis imperfekta tip 2	1/60.000
Kondrodizplazi punktata, rizomelik tipi	1/110.000
Kampomelik displazi	1/150.000
SRPS ve diğerleri	1/200.000 veya daha az
LETAL OLMAYANLAR	
Heterojen akondroplazi	1/30.000
Osteogenezis imperfekta tip 1	1/30.000
Asfiksiye neden olan torasik displazi	1/70.000
Diğerleri	1/200.000 veya daha az
TOPLAM	1/4.000

*Rabin medikal merkezi

ve amnios sıvısı arasındaki yüzey etkileşim, kemik dansitesinin daha yoğun görünmesine neden olabilmektedir. Kemik kırıklarının söz konusu olabileceği de akla getirilmelidir.

Toraks

Hipoplastik toraks, pek çok iskelet displazisinin de görülmektedir. İskelet displazisinin letal formlarında görülen ağır pulmoner hipoplazi, neonatal ölümün ana nedenidir. Toraks boyutları ve 4-odacık görüntüsü düzlemindeki toraks çevresi ölçümleri alınması gereken parametreleridir. Toraksın şekli ve yapısı ayrıca gözlenmelidir. Klavikula, anomalilerinin tanımlanmasında önemli bir kriterdir ve şekli kolaylıkla ortaya konulabilir. Klavikula anomalisi, pek çok iskelet displazisine eşlik edebilir.

ELLER – AYAKLAR

El ve ayak kemiklerinin tam olup olmadığı, polidaktili, sindaktili, şekil bozuklukları gözden geçirilmeli, el ve ayakların bileklerle olan ilişkisine bakılmalıdır.

KAFA KEMİKLERİ

Kafa kemiklerinin şekli, kemik mineralizasyonu ve ossifikasyonun derecesi değerlendirilmelidir. Orbitaların şekli ve mesafeleri ölçülmelidir. Mikrognati, kısa üst dudak, kulak anomalileri, çıkık alın, yonca yaprağı deformitesi gibi bulgular aranmalıdır. Kafa çevresi ve biparietal çap rutin alınması gereken ölçülerdir (tanatoforik displazi ve akondroplazilerin tanısında).

VERTEBRA

Özen gösterilmesi gereken kemiklerdendir. En sık görülen anomaliler arasındadır. Ayrıca vertebra kemiklerinin mineralizasyonu ve kapanma kusurları bakılması gereken parametrelerdir. Bazı iskelet displazilerinde vertebraların şekli ve cesameti, ayırıcı tanıda önemlidir. İskelet displazilerinin pek çoğunda yassı vertebra sık gözlenen vertebra anomalisidir.

İSKELET DİSPLAZİLERİNE DOĞRU TANISAL YAKLAŞIM

Rutin ultrasonografi muayenesinde belirli bir sıra ve yöntem içinde hareket edildiğinde, doğru yaklaşım yerini bulacaktır. Bu amaçla aşağıdaki noktaların her zaman göz önünde bulundurulmasında yarar vardır.

1. Kemik ölçümleri, gebelik yaşı ile uyumlu mudur ?
2. Eğer uzun kemiklerde kısalık varsa, bunun gövde ile oranı bilinmelidir.
3. Bu kısalığın vertebralardan, ekstremitelerden ya da toraks veya her üçünden de kaynaklanıp kaynaklanmadığı ortaya konulmalıdır.

Eğer ekstremitelerde kısalık söz konusu ise;

1. Proksimal kısım (Rizomelik), Orta kısım (Mezomelik) ya da distal kısımlarda (Akromelik) mı kısalık söz konusu ?
2. Polidaktili (Periaksiyal-postaksiyal), ektrodaktili, klinodaktili, sindaktili v.b. ?
3. Kırık varlığı ?
4. Kemik eğriliği ?
5. Eklem deformiteleri ?
6. El ve ayakların bileklerle olan ilişkisi ?
7. Eklemelerde çıkıklık (Larsen Sendromu) ?
8. Metafiziyel değişiklikler ?
9. Erken ossifikasyon merkezleri var mı (Ellis van Creveld) ?
10. Hipoplastik ya da kemik yokluğu (Radius, Ulna, Fibula, Tibia v.s.)

Bu değişikliklerin belirlenmesi her zaman kolay olmayabilir. Sabırla ve özenle tecrübeli elde yapılsa mümkün olacaktır. Zaman alıcıdır ve bazen seri muayeneler gerekebilir.

Eğer vertebralarda deformite varsa;

1. Vertebra kısımlarının tam olup olmadığı (sakral agenezi)
2. Kenar ve eğiminde sorun var mı (Klippel Feil sendromu)

3. Vertebra korpusu kısalığı (Spondiloeipfizyel displazi konjenita)?
4. Vertebra kemikleşmesinde düzensizlik (Akondrogezezis) var mı?
5. Yassı vertebra (Tanatoforik displazi) ve Vertebra korpuslarının U şeklinde olması, uyarıcı bulgudur.
6. Spinal kanal genişliği ?
7. Meningomiyelosel ?

Toraks deformitesi varsa;

1. Toraks dar ve kısa mı (Tanatoforik displazi)?
2. Toraks dar ve uzun mu (Jeune Sendromu) ?
3. Kısa kosta (Kısa kosta polidaktili sendromu) ?
4. Kosta kırıkları (Osteogenezis imperfekta tip-2)?
5. Klavikula hipoplazisi veya aplazisi ?
6. Klavikular düzgün mü? (Cleido-kranial dizozozis)
7. Skapulanın yapısı?
8. Kostalar arası mesafe (Jarcho-Levine sendromu)?

İskelet displazilerine diğer anomaliler de eşlik edebilir. Eksternal, internal ya da yüz anomalilerinin birlikte görülebileceği bilinmelidir (Kulak, orta hat defekti, burun çöküklüğü, hipo-hipertelorizm). Konjenital kalp anomalileri (Kondroektodermal displazi-Ellis van Creveld sendromu), üriner anomaliler, genital anomaliler ve gastrointestinal anomaliler (anorektal anomaliler ve Akondrogezezis tip-1, Özefagus atrezisi ile VATER sendromu), beyin anomalileri diğer birlikte görülen sistem anomalileridir.

Baş anomalileri üzerinde durulmalıdır: Asimetri (Akrosefali-sindaktili sendromu, Basiler invaginasyon, akondroplazi, yonca yaprağı görünümü, tanatoforik displazi), kraniosinostozis (Akro-sefalosindaktili), orta hat defekti, ossifikasyon defektleri (Osteogenezis imperfekta tip-2), çıkık alın, makrosefali veya mikrosefali.

Polihidramnios, oligohidramnios ve hidrops fetalis varlığı, osteokondrodizplazilerde sık rastlanan ultrasonografik bulgulardandır.

Günümüzde üç-boyutlu ultrasonografi, yüksek ekojeniteli yapıların görüntülenmesini sağlayarak kemik yapıların radyolojik görüntüsüne benzer şekilde olanak sağlamakta ve böylece normal ve anormal iskelet yapısı ayrıntılı olarak değerlendirilebilmektedir. El ve ayak parmakları net olarak değerlendirilebilmekte ve polidaktili veya eksik parmaklar gibi anomaliler daha iyi görülebilmektedir. Üç-boyutlu ultrasonun seçilmiş iskelet displazilerinin tanısında yardımcı olan önemli bir tanı metodu olduğu tartışma götürmez. Özellikle fetal anomalinin ağırlığının değerlendirilmesinde kullanışlıdır.

POSTNATAL DEĞERLENDİRME

Neonatal dönemde rastlanan iskelet displazilerinin detaylı değerlendirilmesi, prenatal tanıda çok önemlidir. Eğer değerlendirme tam yapılamamış ve olgu hayatta değilse, prenatal tanıya yardımcı olmayacaktır. Ayrıca spontan düşük, ölü doğum ve neonatal ölümlerin önemli bir bölümünde iskelet displazileri vardır. Problemin sonraki gebeliklerde tekrarlama riski, konunun diğer önemli bir yönüdür. Postnatal inceleme, ilgili uzman, yenidoğan ve genetik uzmanı, perinatal patolog, iskelet displazilerinin prenatal tanısında tecrübeli uzman tarafından ekip olarak yapılmalıdır. Aşağıdaki adımlar önemlidir:

1. Materyalin ayrıntılı fizik muayenesi
2. Röntgen çalışması
3. Kromozom analizi
4. Kemik ve kırık dokunun mikroskopik incelenmesi
5. Seçilmiş olgularda biyokimyasal analiz, DNA çalışmaları ve spesifik enzim çalışmalarını içeren özel testler yapılmalıdır.

Bütün otopsi olgularında yukarıdaki çalışmalar rutin olarak yapılmalıdır.

Akondrodizplazi

Otozomal dominan geçiş gösterir. Sporadik mutasyonlar sık görülmektedir. Canlı doğumların 1/26000'inde görülmektedir. En sık görülen letal olmayan iskelet displazisidir. Kısa ekstremite ve kısa toraks displazisi, belirgin alın, düz burun (Şekil 1) ile birlikte relatif olarak büyük kafa ve torakolumbar bölgede kifoz vardır.

Ekstremitelerde rizomelik tipde kısalık görülür. Uzun kemikler kısa, düz ve hafif eğiktir. El ve ayaklarda tubular kemikler kısa ve düzdür. El parmakları eşit uzunluktadır. Toraksın boyutları kısadır. Posterior fossa küçüktür. Kafa relatif olarak büyüktür. Alın çıkık ve burun düzdür. Spinal kanal ön-arka ve transvers çaplarında daralma görülür. Bu vertebra korpusunun arka düzlemine konkav bir görüntü verir. Lomber bölgede pediküller arası mesafe yukarıdan aşağı doğru progresif olarak da-



Şekil 1: Akondroplazi. Fetal başta alın çıkıklığı belirgin ve burun kökü basık görünümünde.



Resim 2: Osteogenezis imperfekta tip-2 (Kırık humerus)



Resim 3: Osteogenezis imperfekta tip-2 (Kırığa bağlı femur belirgin olarak eğrilme)

ralır. Sakrum arkaya doğru çıkıktır ve belirgin olmasına neden olur. Beraberinde hidrosefalus görülebilir.

Osteogenezis imperfekta tip 2

Genetik geçiş tipine ve kemiklerin görünümüne göre, kendi içinde de IIa, IIb, IIc olarak sınıflanır. Tip IIa, birçok yeni mutasyonla birlikte otozomal dominant geçiş gösterir. Olguların sadece %5'i otozomal resesiftir. Uzun kemikler düz ve akordeon şeklindedir ve kostalar kısa ve künttür. Tip IIb otozomal resesif geçişlidir, uzun kemikler düz olup parçalı kırıklar vardır. Tip IIc otozomal resesif geçiş gösterir ve uzun kemikler ince ve multipl kırıklıdır.

Ultrasonda tip II nin birçoğunda kırık kemikler düz, eğik ve kısadır, akordeon veya teleskop benzeri bir görüntü vardır. Vertebra kırık ve mineralizasyonu azdır. Kostalarda multipl kırıklar görülür ve düzdür. Kafa kemiklerinin mineralizasyonu az olduğu için ultrason probunun basısına bağlı olarak kompresyon görülebilir. Bu nedenle beyin anatomisinin değerlendirilmesi zordur (Resim 2-3).

Kısa kosta polidaktili sendromu

Letal displazilerin bir grubudur. Kısa ekstremiteler, polidaktili, dar toraks ve iç organ anomalileri görülür. Üç gruba ayrılır. Tip-1 (Saldino-Noonan): Otozomal resesif geçiş gösterir ve nadir görülür. Ekstremitelerde ağır kısalık vardır. Polidak-

tili genelde pre-aksiyaldır. Toraks ağır derecede kısa ve dardır. Ambiguos genital ve anüs imperforatus eşlik edebilir. Ultrasonda ekstremiteler ağır derecede kısadır. Fibula yoktur ve metakarp, metatars ve falanksların kemikleşmesinde bozukluk vardır. Nadiren postaksiyal polidaktili de görülebilir. Humerus ve femurun proksimal epifizyal merkezlerinde erken ossifikasyon görülebilir. Skapula küçük ancak klavikula normaldir. Baş dolikosefali olup, frontal kemiklerde mineralizasyon kötüdür. Mandibular hipoplazi vardır. Polihidramnios pek çok olguda vardır.

Tip-2 (Majevski): otozomal resesif geçiş vardır ve nadir görülür. Tip-1'den farklı olarak ekstremiteler daha az kısadır. Mezomelik displazi görülür. Yarı damak dudak vardır. Bu tipte de kardiyovasküler malformasyon, böbrek anomalileri, polihidramnios, genital anomaliler gibi anomaliler birlikte görülür.

Tip-3 (Verma-Nauomoff): otozomal resesiftir ve nadir görülür. Ekstremiteler çok kısa olup, uzun kemiklerin metafizleri genişlemiştir. Tüm tubüler kemiklerde (el ve ayak) progresif distal kısalık, patognomonik özelliğidir. Vertebra hipoplastik ve incedir. Korpuslarının sınırları irregülerdir. Dolikosefali baş mevcut olup, oksiput düzleşmiştir ve burun basıktır. Polihidramnios ve hidrops fetalis birlikte görülebilir.

Tanatoforik Displazi

Sporadik geçiş gösterir. Sıklığı 1/10000'dir. En sık görülen letal neonatal iskelet displazidir. Ekstremiteler belirgin olarak kısadır ve beden ise normal boydadır. Toraks daralmış ve abdomen ise şişkindir. Baş normal büyüklükte olup, hafif frontal basıklık ile birlikte görülür. Nadiren kafa yonca yaprağı görünümünde olabilir. Uzun kemiklerde belirgin kısalık ve eğiklik vardır tipik olarak telefon ahizesi görünümü arz eder. Vertebra normal uzunluktadır ancak korpusları yassılaşmıştır. H ya da bazen U şeklinde vertebra korpusları görülür. Toraks, abdomene göre dar ve uzundur. Toraksın dar oluşu, kısa kostalara bağlıdır. Başta, frontal çıkıklık ve burun kökü basıklığı tipiktir. Ancak baş ölçüleri normal sınırlarda bulunur. Yonca yaprağı görüntüsü nadir de olsa görülebilir ve böyle olgularda hidrosefali birlikte olabilir. Ayrıca bazen atnallı böbrek, hidronefroz, kalp defektleri, korpus kallosum agenezisi de görülebilir. Olguların yaklaşık yarısında polihidramnios vardır (Resim 4-6).

AKONDROGENEZİS

Tip-1 (Parenti-Fraccaro): Otozomal resesif geçişli olup, doğumda görülme sıklığı yaklaşık 1/43000'tir. Çok kısa ekstremiteler ile kendini gösterir. Fetal hidrops sık olarak eşlik eder. Toraks fiçi tarzda olup abdomen ise şişkindir. Gövde kısa



Resim 4: Tanatoforik Displazi. Fetusun longitudinal görüntüsünde kısa toraks ve şişkin karın.



Resim 5: Tanatoforik Displazi. Vertebra korpusları düz ve H şeklinde.



Resim 5: Tanatoforik Displazi. Telefon ahizesi görünümünde femur.

ve kafa büyümüştür. Vertebral korpuslarda kemikleşme defekti görülür. Mavi sklera, üriner duplikasyon ve hidronefroz, yarı damak, kornea bulanıklığı, kulak deformiteleri ile anal atrezi birlikte görülebilen anomalilerdir. Sıklıkla polihidramnios vardır.

Tip-2 (Langer-Saldino): Otozomal resesif geçişli olup, doğumda 1/40000 sıklıkta rastlanır. Fetal hidrops ile birlikte kısa ekstremiteler, kafa kemikleri etrafında belirgin yumuşak doku ödemi tabloya hakimdir. Tip-1'deki bulgular gibi, burada da şişkin abdomen ve fıçı şeklinde toraks, kısa gövde ve büyümüş kafa ana özelliklerdir. Talus ve kalkaneusta kemikleşme yoktur. Uzun kemikler kısa ve

düzdür. Vertebra kısalmıştır ve ayrıca korpusta da kemikleşme defektleri vardır. Polihidramnios bu tipte de sık rastlanır.

KAYNAKLAR

1. International Nomenclature of constitutional Diseases of Bone May 1983. Ann Radiol 1983;26:457
2. Lachman RS, Rappaport V. Fetal imaging in the skeletal dysplasias. Clin Perinatol 1990;70:703-22
3. Warkany J, Passarge E, Smith LB. Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. Am J Dis Child 1966; 112: 502
4. Smith WL, Breitweiser TD, Dinno N. In utero diagnosis of achondrogenesis type 1. Clin Genet 1981;19:51
5. Graham D, Tracy J, Winn K. Early second trimester sonographic diagnosis of achondrogenesis. J Clin Ultrasound 1983; 11: 336-41
6. Kurtz AB, Filly RA, Wapner RJ. In utero analysis of heterozygous achondroplasia: variable time of onset as detected by femur length measurements. J Ultrasound M 1986; 5:137
7. Elejalde BR, de Elejalde MM, Pausch D. Prenatal diagnosis of Jeune syndrome. Am J Med 1985;433:21
8. Silence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet 1979;16:101
9. Chervenak FA, Romero R, Berkowitz RL. Antenatal sonographic findings of osteogenesis imperfecta. Am J Obstet Gynecol 1983;143:228
10. Meizner I, Levy A, Carmi R, et al. Early prenatal ultrasonic diagnosis of thanatophoric Dwarfism. Isr Med Sci 1990; 26:287