

Osteogenesis İmperfekta Tip II'nin Tanısında Prenatal Ultrason, Postmortem Radyografi ve Otopsinin Yeri - Olgu Sunumu

Y. Bülül BAYTÜR*, N. Neşe**, Y. UYAR*, S. LAÇIN*, Ç. SUNGURTEKİN İNCEBOZ*, H. CAĞLAR*

*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - MANİSA

**Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı - MANİSA

ÖZET

OSTEOGENESIS İMPERFECTA TİP II'NİN TANISINDA PRENATAL ULTRASON, POSTMORTEM RADYOGRAFİ VE OTOPSİNİN YERİ - OLGU SUNUMU

Amaç: Ölümcül bir iskelet displazisi olan osteogenesis imperfektanın, diğer mineralizasyon kusuruyla giden iskelet displazilerinden ayrıncı tanısını indelmek ve tanıda ultrasonografi ile birlikte postmortem radyografi ve otopsi bulgularının önemini vurgulamak.

Olgu: 33. gebelik haftasında, G2 P1, 25 yaşında hasta, iskelet displazisi ön tanısıyla bir başka merkezden servisine referans edildi. Yapılan ultrasonografi tüm uzun kemiklerde kısalık, kafa kemiklerinde prob baskısıyla çökme, humerusta birden çok kırık ve polihidramnios olduğunu gösterdi. Aileye prognoz hakkında bilgi verildikten sonra gebelik sonlandırıldı. Postmortem radyografi ve otopsi bulguları ile osteogenesis imperfekta tanısı konfirm edildi.

Sonuç: Osteogenesis imperfektanın diğer mineralizasyon defekti ile seyreden hastalıklardan ayrıncı tanısı önemlidir ve bu amaçla mutlaka postmortem radyografi ve otopsi incelemesi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Osteogenesis imperfekta, prenatal tanı, ultrason, radyografi, otopsi.

SUMMARY

THE PLACE OF PRENATAL ULTRASOUND, POSTMORTEM RADIOGRAPHY AND AUTOPSY EXAMINATION IN PRENATAL DIAGNOSIS OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA TYPE 2 - A CASE REPORT

Background: To discuss the differential diagnosis of osteogenesis imperfecta from other skeletal dysplasias which is characterized by mineralization defect and to emphasize the importance of postmortem radiography and autopsy findings.

Case: Twenty five -years- old patient gravida 2 para 1 33 weeks of pregnancy, referred to our clinic from another center with a diagnosis of skeletal dysplasia. Sonographic evaluation revealed that all long bones were short, depressed skull bones with transducer pressure, multi fractures in/at the humerus and polyhydramnios. After consultation of the parents about diagnosis, pregnancy was terminated. The diagnosis was confirmed with postmortem radiologic findings and autopsy examination.

Conclusion: It is important the differential diagnosis of osteogenesis imperfecta from other skeletal dysplasias which characterized by mineralization defect and it should be performed postmortem radiologic and autopsy investigations.

Key words: Osteogenesis imperfecta, prenatal diagnosis, ultrasound, radiography, autopsy.

Osteogenesis imperfecta tip 2, kollajen sentezinde anormallikle karakterize, ölümcül bir iskelet displazisidir. Görülme sıklığı 60.000 doğumda birdir (1). Olguların çoğu intrauterin ya da neonatal dönemde solunum sıkıntısı nedeniyle kaybedilir. Intrauterin dönemde tanısı, ultrasonografide uzun kemiklerde ileri derecede kısalık, kafa kemiklerinde ultrason probunun basmasıyla çökme, kısa ve dar toraks ve çeşitli kemiklerde kırıkların varlığıyla konabilir (1,2). Son yıllarda daha erken dönemde, moleküler genetik yöntemlerle, Col1A2 genindeki defektin gösterilmesiyle de tanı konulabilmektedir (1). Aynı zamanda ultrasonda veya radyografide mineralizasyon kusuruyla seyreden hipofosfatazya, akondrojenesis ya da diğer ölümcül iskelet displazileri düşünülmalıdır.

OLGU

25 yaşında G2P1 normal bir erkek çocuk sahibi olan hasta, gebeliğinin 33. haftasında iskelet displazisi ön tanısıyla servismize başvurdu. Yapılan ultrasonografide tüm uzun kemikler %5 persantilin altında, el ve ayak kemiklerinin bazılarının görülmediği, prob baskısı ile kafa kemiklerinde çökme meydana geldiği, kafa içi yapıla-

rının ekosunun arttığı, kemiklerin mineralizasyonunun azaldığı, femurda ve humerusta angulasyon olduğu gözlemlendi (Şekil 1 ve 2). Toraks çapı ileri derecede azalmış, kardiyotorasik indeks ise kalp lehine artmıştı. Polihidramniyos belirgindi. Bu bulgularla klinik ve radyolojik olarak mineralizasyon defekti ile giden bir ölümcül iskelet displazisi olarak, konjenital osteogenesis imperfecta tip II, akondrojenesis ya da hipofosfatazya düşünüldü. Aile ile prognoz konuşulduktan sonra gebeliğin fetosid ile sonlandırılmasına karar verildi. Fetosid, kordosentez ile fetusa 5 µg fentanil, ardından yine kordon yoluyla 2 gr KCl verilerek gerçekleştirildi. Ardından misoprostol indüksiyonu ile gebelik sonlandırıldı. Doğum sonrası inspeksiyonda ve postmortem radyografide fetusun kafa kemiklerinin oksipital bölge dışında gelişmediği, toraksın ileri derecede kısa ve dar olduğu, ayrıca uzun kemiklerde çoğul kırıklar olduğu görüldü (Şekil 3). Humerus, femur ve kotlarda kırıklar mevcuttu (Şekil 4). Kemik mineralizasyonu ileri derecede azalmıştı, el ve ayaklarda bazı kemikler yoktu; kolumna vertebralis platispondili (ince ve kelebek tarzı vertebra corpusu) vardı. Anne, baba ve ailenin diğer erkek çocuğunda, kanda non spesifik alkalin fosfataz düzeyleri normaldi. Otopside inceleme-



Şekil 1. Ultrasonografide humerusda angulasyon.



Şekil 2. Ultrasonografide el, ön kol ve kafa kemiklerinde hipomineralizasyon.

sinde fetüsün haftasına göre düşük ağırlıkta, kafanın büyük ve yumuşak, yüzün küçük olduğu görüldü. Kafa açıldığında beyin oksipital kemik hariç diğer alanlarda ince, fibröz bir doku ile örtülmüştü olduğu görüldü. Oksipital kemik ise düzensiz kırık ve kemik alanları içermekteydi. Kostalarda kırık odakları olduğu düşünülen çok sayıda nodüller dikkati çekti. Kostalardan ve deforme görüntüdeki kol ve bacak kemiklerinden histolojik inceleme için alınan örneklerde kırık hattına uyan alanlarda kanama ve fibrin yanı sıra düzensiz kırık adaları görüldü. Osteokondral bileşkekteki kondrositler olağan görünümdeydi. Diğer alanlarda bazofilik görünümüne, yer yer keçemsi kemiji anımsatan seyreli, ince kemik trabekülleri izlendi. Kemik korteksinde de inceleme dikkati çekti (Şekil 5). Oksipital kemikten alınan örneklerde ise düzensiz kırık adaları ile iç içe geçmiş kemik alanları izlendi.

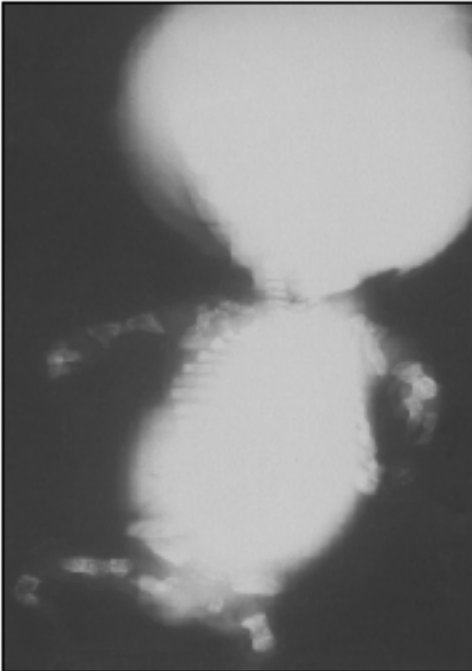
TARTIŞMA

Osteogenesis imperfekta tip 2, intrauterin dönemde erken ultrasonografik bulgu vermesi nedeniyle 16-18. gebelik haftalarından itibaren tanılabilmektedir (1). Ultrasonografi ile prenatal

tanısı mümkündür. Fakat mineralizasyon kusuru ile seyreden diğer konjenital iskelet displazilerinden ayırtıcı tanısı, ortak fenotipik özellikler nedeniyle, postnatal dönemde bile çok zor olabilmektedir. Bu nedenle son yıllarda moleküler biyolojik incelemeler tanıya yardımcı olarak kullanılmaktadır. Vakaların çoğunda hastalığın ortaya çıkış sebebi COL1A2 genindeki yeni, dominant mutasyondur (1). Osteogenesis imperfekta tip II'nin en ağır ve en sık görülen tipi, tip II A'dır. Başlıca özellikleri, şiddetli mikromeli, azalmış toraks çapı ve kısa toraks boyu, azalmış mineralizasyon ve kemiklerde çok sayıda kırıklardır. Prenatal ultrasonda, kafa kemiklerinin mineralizasyon kusuruna sekonder olarak, falks serebri daha belirgin ve parlak görünmektedir (parlak falks belirtisi). Ayrıca vertebra korpuslarında platipondili mevcuttur (1,2). Osteogenesis tip II B ise değişen düzeylerde ölümcül olabilen ve femurda orta derecede kısıklı karakterize, kostalarda kırıklar olabilesine karşın, relatif olarak normal olduğu formdur (2). Osteogenesis imperfekta tip II C ise uzun kemiklerde orta derecede kısıklı karakterizedir, uzun kemikler incedir ve kostalarda hafifçe bükülmeye vardır (2). Bizim olgumuz fenotipik ve radyolojik özellikleri ile Osteogenesis imperfekta tip II A'ya uymakta idi.



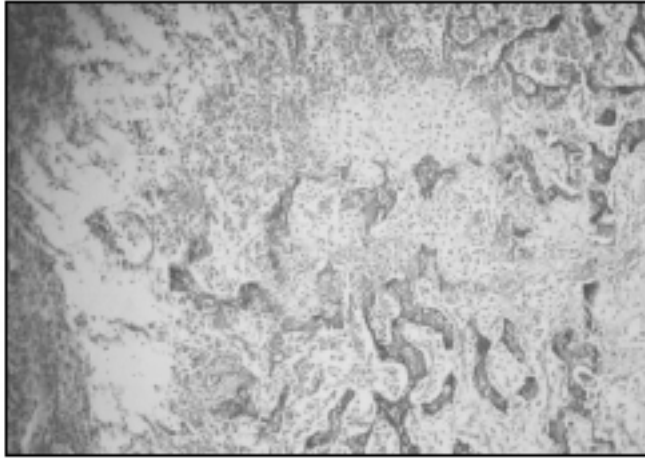
Şekil 3. Postmortem fotoğrafı alınmış.



Şekil 4. Postmortem radyografide kırıklar

Osteogenesis imperfekta tip II'nin ayıncı tanısında başlıca düşünülmesi gereken iki iskelet displazisi konjenital hipofosfatazya ve akondrojenesis tip I'dir (Parenti-Fraccaro). Mineralizasyon defekti ile gitmeleri, dar toraks ve uzun kemiklerin ileri derecede kısa oluşu her üç iskelet displazisinde ortakdır (2). Yalnız ultrason bulgularına dayanarak her üç hastalığı prenatal dönemde ayırmak hemen hemen imkansızdır. Bu nedenle ayıncı tanıda postmortem radyografi, otopsi ve histolojinin yeri çok önemlidir. Hipofosfatazyada toraks çevresi dardır, fakat toraks boyu normaldir. Akondrojenesis ve osteojenesis imperfekta tip I'de ise toraks çevresinin dar olmasının yanı sıra, toraks boyu da kısadır. Ayrıca hipofosfatazyada kemiklerde kırık olabilmesine karşın sayıları daha azdır. Yine radyografi ya da otopsielerde saptanan, uzun kemiklerin ortasında, el veya ayak bileğinde görülebilen mahmuz benzeri kemik çıkıntısı hipofosfatazya için spesifikdir (3). Hipofosfatazyadan ayıncı tanıda biyokimyasal testler de kullanılabilir. Serum nonspesifik alkalen fosfataz ya da idrar da fosfoetanollamin seviyesi, hasta bireylerde olduğu kadar, fenotipik olarak normal taşıyıcı bireyleri ortaya çıkarmak açısından da kullanılabilir (4). Bu olguda, hipofosfatazyadan ayıncı tanıda kullanılan kriterler, anne, baba ve erkek kardeşin normal serum nonspesifik alkalen fosfataz seviyelerine sahip olmaması, mahmuz şeklinde kemiksi çıkıntıların olmayışı, ultrasonografide kemiklerde kırık düşündürecek dalgali kontur ve ince görünümünden ziyade kallus formasyonuna sekonder kalınlaşmanın olması, toraks boyununun normal olması ve pelvis kemiklerinde normal mineralizasyondur. Akondrojenesis tip I'den ayıncı tanıda ise makrokrania ve deride katlantıların olmaması, ayrıca vertebra korpuslarında yoğunlaşmış mineralizasyon kusuru olmaması ve kırıkların varlığı kullanıldı (5-6).

Osteogenesis imperfekta başlıca kollajen sentezinde defekt ile karakterize bir hastalıktır. Kollajen yapımı hem azalmıştır, hem de yapılan az miktardaki kollajenin yapısında da anormallik söz konusudur. Bunun sonucunda kolay kır-



Şekil 5. Kistadan alınan örnekte histolojik görünümde küçük, ince kemik trabekülleri izleniyor. Peristal korikal kemik yapısında azalma ve kırık hatlarına yakın alanda kıvrımdak adalar görülüyor (H&E, 200).

labilir kemikler gelişmektedir. Fetal ve aynı zamanda fatal formunda infant haftasına göre düğük ağırlıktadır. Deri yumuşak, ince, saçlar bol miktardadır. Kafa büyük, yüz küçüktür. Ekstermiteler kısa ve kıvrıktır. Kemik matriks yapımının en belirgin olarak defektli olduğu bölge bizim olgumuzda olduğu gibi kafa kemikleridir. Kafatası nonosseoz yapıda ya da küçük kemik adaları içermektedir. Bizim olgumuzda da oksipital bölgede makroskopik olarak içiçe geçmiş düzensiz kemik ve kırık adaları gözlenmiştir. Mikroskopik olarak da bu bölgeden yapılan örneklemelerde keçemsi kemik ve kırık dokuları adalarının düzensiz bir şekilde içiçe bulunduğu saptanmıştır. Diğer kafa kemikleri ise fibröz, nonosseoz dokudan oluşmaktadır. Uzun kemikler yanı sıra kostalarda da değişik iyileşme derecelerinde çok sayıda kırıklar mevcuttur. Böyle bir kliniğe sahip olgu canlı doğmuş olsa bile ancak birkaç hafta yaşayabilmektedir. Histolojik olarak özellikle uzun kemiklerde kemik korteksi oldukça incelmış saptanmaktadır ve spongiöz kemikte seyrek yerleşmiş, yine ince kemik trabekülleri gözlenmektedir. Kırık hatlarında genellikle aşırı bir kallus formasyonu gözlenmez, fibrin, kırık dokusu ya da kemik oluşumu gözlemlenmektedir.

Osteogenesis imperfektada gerçekte az ve defektif organik matriks yapımı olduğundan mineralizasyon da buna paralel olarak az olacaktır ve ultrasonografik olarak mineralizasyon azlığı olarak bulgu verecektir. Hipofosfatazyada ise gerçek bir mineralizasyon kusuru yanı sıra aşırı bir nonkalsifiye osteoid yapımı vardır.

Osteokondral bileşkede kırık dokuları normalde olduğu gibi düzgün, keskin sınırlıdır. Bu görünüm hipofosfatazya ve akondrogenesis tip I'den ayrıca tanısında önemli bir bulgudur. Yine osteogenesis imperfektada epifizial kırık dokuları normal görünümündedir. Ancak sekonder ossifikasyon alanlarında kırık dokusu anormal kollajen yapımı nedeniyle tam olarak ossöz dokuya dönemediğinden H&E kesitlerde bazofilik trabeküller olarak görünmektedir. Bu histopatolojik görünüm osteogenesis imperfekta tip II'yi desteklemektedir. Osteogenesis imperfekta alt tipleri arasında histopatolojik olarak farklılık yalnızca bulguların ciddiyeti ile ilişkilidir. Tip II en ağır formudur. Bizim olgumuzda da gerek klinik gerekse otopsi ve histopatolojik bulguların ağırlığı nedeniyle öncelikli olarak tip II düşünülmüştür.

Osteogenesis imperfekta tip 2 otozomal dominant yolla ve genellikle yeni mutasyonlarla geçerken, hipofosfatazya ve akondrogenesis tip 1

otozomal resesif yolla geçmektedir (2). Dolayısıyla genetik danışmanlık ve bir sonraki bebeğin etkilenme şansı açısından kesin tanı çok önemlidir. Bu olguda da kesin tanı konulduktan sonra aileye bu yönde bilgi verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Pili G, Nicholides KH. Diagnosis of fetal abnormalities: The 18-23 week scan. London, Parthenon, 1999; 91-2
2. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound Vol 2. New York, Mosby, 1997; 1214-7
3. Goldstein DJ, Nichols WC, Minkin LD. Short-limbed osteochondrodysplasia with osteochondral spurs of knee and elbow joints (spur-limbed dwarfism). Dysmorph Clin Genet 1987; 1: 12-6
4. Koussoff BG, Mulivor RA. Prenatal diagnosis of hypophosphatasia. Obstet Gynecol 1981; 57: 9-12
5. Bowerman RA. Anomalies of the fetal skeleton: sonographic findings. AJR 1995; 164: 973-9
6. Whitley CB, Corlin RJ. Achondrogenesis: New etiology with evidence of genetic heterogeneity. Radiology 1983; 148: 693-8