

Osteogenesis Imperfektanın Prenatal Tanısı: Olgu Sunumu

İncim Bezircioğlu¹, Merve Biçer¹, Dilek Uysal¹, Seyran Yiğit², Ali Baloğlu¹

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum, ²Patoloji Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: Osteogenesis imperfekta kollagen maturasyonunda defekt nedeniyle kemik kırılabilirliğinde artış, anormal kemikleşme ve çok sayıda kırıklarla karakterize heterojen bir genetik hastalıktır. Bu çalışmada gebeliğin 16. haftasında yapılan obstetrik ultrasonografi ile tanısı konularak sonlandırılan bir Osteogenesis imperfecta olgusu sunulmuştur.

Olgu: 19 yaşında gravida 2, parite1 olan olgu gebeliğin 16. haftasında yapılan ultrasonografisinde fetal iskelet anomalisi saptanması üzerine kliniğimize refere edildi. Olgunun yapılan prenatal 2. düzey ultrasonografisinde tüm ekstremitelerde uzun kemiklerin kısa bükülmüş ve çok sayıda kırık içerdiği, göğüs kafesinin kısa dar olduğu, ayrıca kafatasının düşük ekodansitede olup kafa içi yapıların olağandan daha net görüldüğü saptandı. Letaliteyi gösteren ultrasonografi bulguları nedeniyle gebeliğin terminasyonuna karar verildi. Postnatal radyografi ve otopsi bulgularıyla Osteogenesis imperfekta tip II tanısı kondu.

Sonuç: Günümüzde obstetrik ultrasonografideki gelişmelerle ölümcül iskelet displazilerinin erken prenatal tanısı mümkün olabilmektedir. Spesifik ultrasonografik tanı konulmasa bile letaliteyi öngören ultrasonografik belirteçlerin varlığında aileye fetal prognoz hakkında bilgi verilerek terminasyon seçeneği sunulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Osteogenesis imperfekta, prenatal tanı.

Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta: a case report

Background: Osteogenesis imperfecta is a heterogeneous group of genetic disorders characterized by severe bone fragility, abnormal ossification and multiple fractures. We report here a terminated case of osteogenesis imperfecta diagnosed with obstetric ultrasonography during sixteenth week of pregnancy.

Case: A 19 year-old gravida 2, para 1 patient was referred to our institution following a screening ultrasound which demonstrated skeletal anomalies of the fetus. Sonographic evaluation revealed that all long bones were short and angulated with multiple fractures, the chest was narrow and bell-shaped, the echogenicity of the skull was decreased and visualization of the intracranial structures were increased. Termination of the pregnancy was decided due to the ultrasonographic findings predicting lethality. The diagnosis of Osteogenesis Imperfecta type II was confirmed by postmortem radiography and autopsy examination.

Conclusion: Today with the advances in obstetric ultrasonography, the early prenatal diagnosis of lethal skeletal dysplasias is possible. In existence of ultrasonographic findings predicting lethality, the choice of termination should be offered to parents after giving a detailed information about the fetal prognosis even if the true ultrasonographic diagnosis is not available.

Keywords: Osteogenesis imperfecta, prenatal diagnosis.

Giriş

16. gebelik haftasında prenatal ultrasonografi ile tanısı konularak sonlandırılan Osteogenesis imperfekta tip II olgusu sunuldu. Olgu dolayısıyla ölümcül prognozlu Osteogenesis Imperfekta Tip II'nin ultrasonografik tanı kriterlerine dikkati çekmek, ölümcül prognozu öngören ultrasonografik belirteçleri gözden geçirmek amaçlandı.

Olgu

19 yaşında, G2P1, normal bir erkek doğurmuş olan olgunun, bu gebeliğinin 16. haftasında ilk kez

yapılan ultrasonografisinde fetusta yapısal defekt saptanması üzerine kliniğimize refere edildi. Ultrasonografik değerlendirilmesinde kranium ekojenitesi azalmış, kafa içi yapılar olağandan belirgin görüldü (Resim 1). Toraks çapı ileri derecede azalmış, kardiyotorasik index kalp lehine artmıştı. Omurga morfolojik olarak normaldi. Ekstremitelere ait uzun kemikler kısa kıvrık, ölçümleri %5 persantilin altında idi, el ve ayak kemiklerinin bir kısmı görülemedi (Resim 2). Bu bulgularla klinik ve radyolojik olarak mineralizasyon defekti ile giden bir ölümcül iskelet displazisi düşünüldü. Aileye prenatal danışmanlık verildikten sonra gebeliğin sonlandırılması



Resim 1. Kraniumun ultrasonografik görünümü.

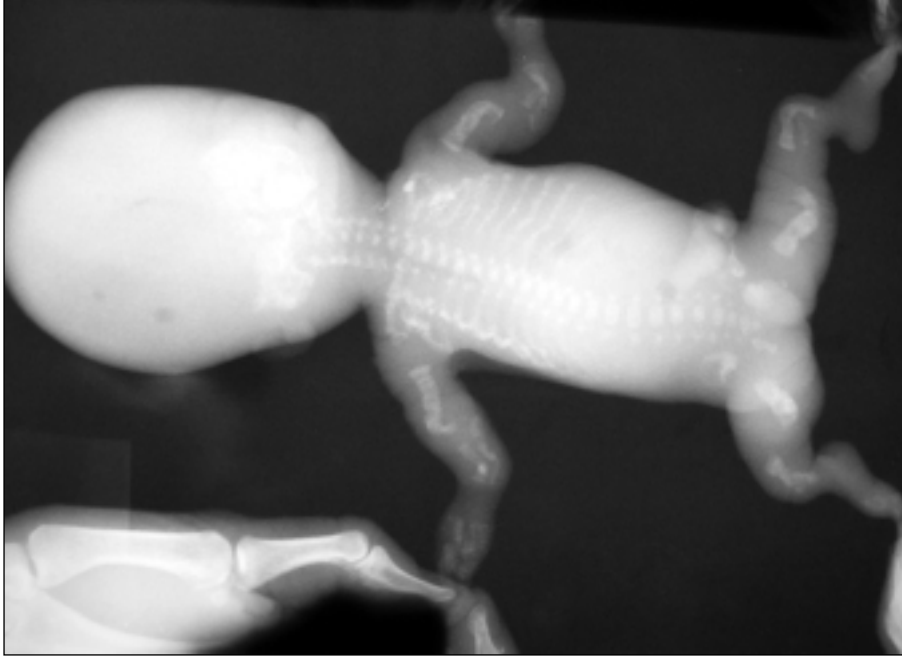


Resim 2. Ekstremitelerin ultrasonografik görünümü.

na karar verildi. Misopristol indüksiyonu ile ölü erkek fetus doğurtuldu.

Doğum sonrası inspeksiyon ve postmortem radyografisinde kranium kemiklerinin gelişmediği, toraksın ileri derecede kısa ve dar olduğu, ekstremitelerde uzun kemiklerinin oldukça kısa ve kıvrık olduğu izlendi (Resim 3).

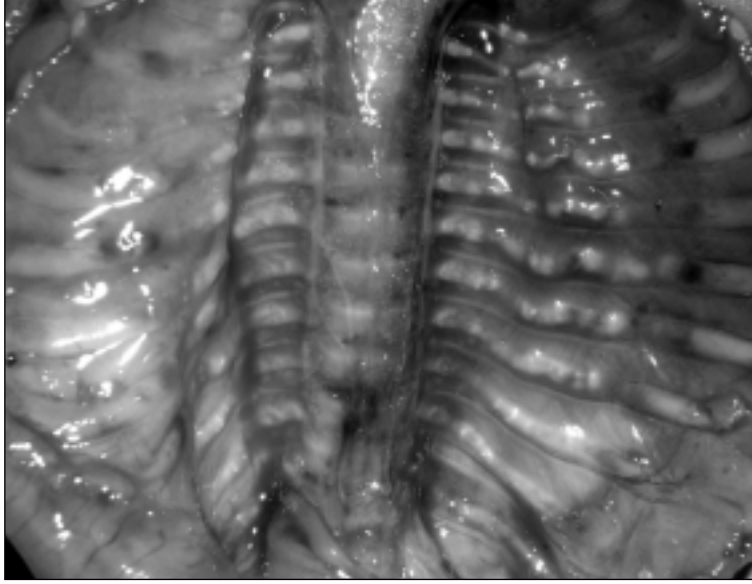
Otopsi incelemesinde 320 gr erkek fetusun baş-makat uzunluğu 16.5 cm, baş-topuk uzunluğu 20 cm idi (Resim 4). Kafa boşluğu açıldığında kranium kemiklerinin gelişmediği görüldü. Göğüs boşluğunda ise kostalarda çok sayıda kırık ve kallus dokusunun oluşturduğu küçük nodüler yapılar dikkati çekti (Resim 5). Kostalardan alınan örnek-



Resim 3. Postmortem radyografik görünüm.



Resim 4. Morfolojik görünüm.

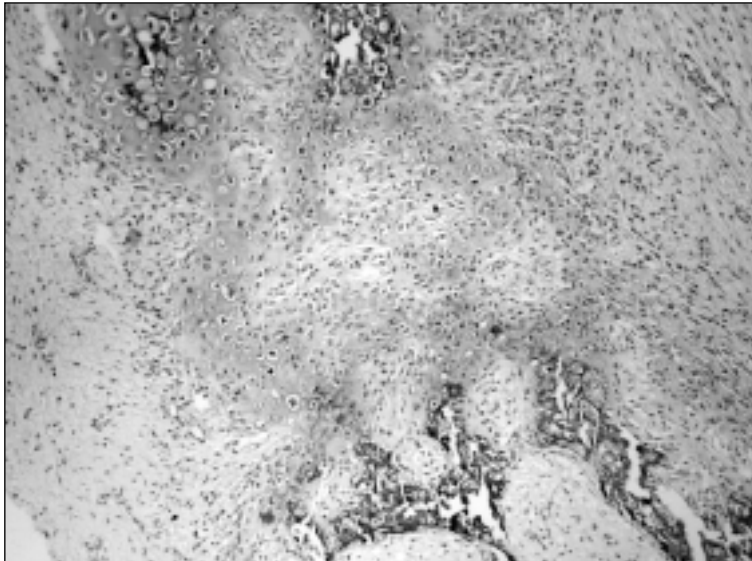


Resim 5. Kaburgalardaki kırıkların görünümü.

lerde fibrokartilagenöz genç onarım dokusu izlendi. Tibiadan alınan örneklerde mikrofraktürler ve kallus dokusu mevcuttu. Ayrıca metafizdeki kemik spikülleri net olarak seçilemeyip, belirgin ossifikasyon defekti gösterdiği izlendi (Resim 6). Diğer organlardan alınan örneklerde immatür organ bulguları mevcuttu.

Tartışma

Osteogenesis imperfekta tip 1 kollagen metabolizması bozukluğuyla gelişen, geniş klinik yelpazede görülen heterojen bir genetik hastalıktır. Kemik kırılabilirliğinde artış, anormal kemikleşme ve çok sayıda kırıklarla karakterizedir. Bilinen dört klinik formu içerisinde tip II en ciddi formudur. İnsidan-



Resim 6. Mikroskopide ossifikasyon defekti.

sı 10000 canlı doğumda 0.4'tür, yaklaşık yarısı (0.19:10000) tip II'dir.¹

Osteogenesis imperfekta tip II radyolojik kriterlere göre 3 alt guruba ayrılır. 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. Tip II B ve C'de normal kemik ekojenitesi ve seyrek olarak kırık görülür. Tip II B'de tüm uzun kemiklerde kısalık varken, Tip II C femurda izole kısalık vardır.^{2,3} Olgumuz fenotipik ve radyolojik özellikleri ile Osteogenesis imperfekta tip II A'ya uymaktadır.

Osteogenesis imperfekta tip II olgularının çoğu de novo otozomal dominant mutasyonlarla oluşur. Seyrek olarak otozomal resesif ve germ line mozaizm olarak da bildirilmiştir.^{4,5}

Tip 1 kollagen yapımından sorumlu COL1A1 veya COL1A2 genlerinden birinde dominant bir mutasyon sonucu gelişir. Hastalık tip 1 kollagen içeren organ ve dokularda (Cilt, ligaman, tendon, demineralize kemik, dentin) klinik patolojik bulgularla ortaya çıkar. Osteogenesis İmperfekta'da tip 1 kollagen yapım defektinden hem intramembranöz oluşumu hem de endokondral kemik tamir ve oluşumu etkilenir.⁴ İnamembranöz kemik oluşumundaki bozukluk diafizial kortikal kemik oluşumu ve kalvarial ossifikasyon defektine yol açmaktadır. Olgumuzda kafatasında kemikleşme olmadığı ultrasonografi, radyografi ve otopsi bulgularında gösterilmiştir. Endokondral kemik oluşumundaki bozukluk hem kemik uzaması hem kırık iyileşmesinde defekte yol açmaktadır.⁴ Olgumuzda şiddetli mikromeli izlenmiş, uzun kemik ölçümleri %5 persantilin altında saptanmıştır. Metafizlerden alınan kesitlerde kemikleşme defekti histolojik olarak gösterilmiştir.

Osteogenesis imperfecta tip II'nin prenatal tanısı ultrasonografik inceleme ve koryon villüs örneklerinde DNA dizi analizleriyle yapılabilmektedir.⁶ Ekstremitelerde uzun kemiklerin kısa kalın düzensiz kenarlı olması, kısa göğüs kafesi, kafatasının düşük ekojenitede olması, kafa içi yapıların daha net izlenmesi en sık tanımlanan prenatal sonografik bulgularıdır. İkinci trimesterin başından itibaren

ultrasonografik olarak tanınabilmektedir.^{3,7} İlk trimesterde de tanı konulabilen olgular bildirilmiştir.^{8,9}

Yüksek riskli hasta popülasyonunda transvaginal fetal biyometri izlemleri ile şiddetli displazi olguları erken tanınabilmektedir. Ancak hafif formdaki iskelet displazilerinin erken tanısında fetal biyometri izlemi etkili bulunmamıştır.⁷

İskelet displazileri oldukça heterojen bir hastalık grubu olduğu için antenatal dönemde spesifik tanı ve ayırıcı tanısı güçtür. Postnatal dönemde klinik bulgular, biokimyasal inceleme, radyografi ile, ölümcül olgularda ise radyografi, otopsi ve fetustan alınan dokuların fibroblast kültürlerinde yapılan biokimyasal analizlerle spesifik tanı konulabilmektedir.¹⁰

Tretter ve arkadaşları ölümcül iskelet displazisi saptadıkları 27 olguluk serilerinde postnatal olarak 26'sının ölümcül olduğunu, 13'ünün (%48) spesifik antenatal tanısını doğrulamışlardır.¹¹

Parilla ve arkadaşları ise ultrasonografik olarak iskelet displazisi tanısı koydukları 31 olguluk serilerinde 20 olguya (%65) doğru spesifik antenatal tanı koymuşlardır. Şiddetli uzun kemik kısalığı, kemik kıvrılma ve kırıkları, FL/AC oranının 0.16'dan küçük olması, yonca yaprağı şeklinde kafatası, hipoplastik toraks, kısa kaburga gibi bulgularla ölümcül olmasını %100 öngörmüşler. Ölümcül olmasını gösteren yanlış pozitif bulgu saptamamışlardır.¹⁰

Hers ve arkadaşları ise iskelet displazisi şüphelenilen olgularda belirli ultrasonografi bulgularının ölümcül olmasını belirleyici olup olamayacağını araştırmışlar. İskelet displazisi tanısı koydukları 26 olgunun 23'ünün ölümcül olduğunu öngörmüşler, bunun 11'inin spesifik tanısı postnatal olarak doğrulanmış. Dar torax, femur boyunun 1 persantilden küçük olması ve azalmış kemik ekojenitesi birlikte değerlendirildiğinde ölümcül prognozu belirleme de pozitif prediktif değerini %92 bulmuşlar.¹²

Olgumuzda kısa dar toraks, kraniumda kemikleşme görülmemesi, şiddetli mikromeli ve kırıklar ile Osteogenesis İmperfekta Tip II ön tanısı konmuş, ölümcül prognozu belirleyen bulguların varlığı nedeniyle gebelik sonlandırılmıştır.

Osteogenesis İmperfekta tip II'nin çoğunlukla de novo mutasyonlarla oluşması ve ölümcül olması nedeniyle prenatal tanısı önemlidir. şiddetli uzun kemik kısalığı, uzun kemiklerde çok sayıda kırık ve açılanma, kısa ve dar toraks, azalmış kemik ekojenitesi, yonca yaprağı şeklinde kafatası ölümcül prognozu belirleyiciliği en yüksek ultrasonografik belirteçlerdir.

Kaynaklar

1. Skeletal Dysplasias, Chapter15. In: Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pilu G (Eds). Diagnostic imagines of fetal anomalies. 1th Edition, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2003; p: 696-8.
2. Tongsong T, Wanapirak C, Siriangkul S. Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta type II. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61(1): 33-8.
3. Baytur YB, Neře N, Uyar Y, Laçın S, İnceboz ÜS, Çađlar H. Osteogenesis İmperfekta Tip II tanısında prenatal ultrason,postmortem radyografi ve otopsinin yeri: Olgu sunumu. *Perinatoloji Dergisi* 2004; 12(3): 155.
4. Kennon JC, Vitsky JL, Tiler GE, Jeanty P. Osteogenesis Imperfecta. The fetus net: 1994-07-07-15.
5. Cole WG, Dalgleish R. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1995; 32(4): 284-9.
6. Berge LN, Marton V, Tranebjaerg L, Kearney MS, Kiserud T, Oian P. Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74(4): 321-3.
7. Gabrielli S, Falco P, Pilu G, Perolo A, Milano V, Bovicelli L.Can transvaginal fetal biometry be considered a useful tool for early detection of skeletal dysplasias in high-risk patients? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 107-111.
8. Viora E, Sciarrone A, Bastonero S, Errante G, Botta G, Franceschini PG, Campogrande M. Osteogenesis imperfecta associated with increased nuchal translucency as a first ultrasound sign: report of another case. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(2): 200-2.
9. McEwing RL, Alton K, Johnson J, Scioscia AL, Pretorius DH. First-trimester diagnosis of osteogenesis imperfecta type II by three-dimensional sonography. *J Ultrasound Med* 2003; 22(3): 311-4.
10. Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP, Chilis P, MacGregor SN. Antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med.* 2003;22(3):255-8.
11. Tretter AE, Saunders RC, Meyers CM, Dungan JS, Grumbach K, Sun CC, Campbell AB, Wulfsberg EA. Antenatal diagnosis of lethal skeletal dysplasias. *Am J Med Genet* 1998; 75(5): 518-22.
12. Hersh JH, Angle B, Pietrantonio M, Cook VD, Spinnato JA, Clark AL, Kurtzman JT, Bendon RW, Gerassimides A. Predictive value of fetal ultrasonography in the diagnosis of a lethal skeletal dysplasia. *Southern Medical Journal* 1998; 91(12): 1137-42.