

## İskelet Displazili İki Yenidoğan: Olgu Sunumu

Two Cases with Skeletal Dysplasia: A Case Report

Elif ÖZALKAYA <sup>1</sup>, Sevilay TOPÇUOĞLU <sup>2</sup>, Arzu AKDAĞ <sup>2</sup>, Fahri OVALI <sup>1</sup>  
Güner KARATEKİN <sup>1</sup>, RESUL ARISOY <sup>3</sup>

1. Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım, Bursa

2. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım, İstanbul

3. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul

### ÖZET

**Giriş:** İskelet displazileri kemik büyümesi ve gelişimindeki anormallikler sonucu oluşur. 450 farklı tipi vardır. Prenatal tanıda fetal ultrason, sınıflandırmada moleküller tanı kullanılmaktadır.

**Olgu:** Birinci olgu 39 haftalık erkek idi. Prenatal yarık damak ve intrauterin gelişme geriliği mevcuttu. Postnatal dönemde hipotoni, yumru ayak, yarık damak, mikrog-nati ve laringomalazi, dar toraks, az gelişmiş skapula, disloke kaburgalar ve bilateral II. kaburga saptandı. Kampomelik displazi düşünüldü. Yardımcı ventilasyon ihtiyacı olan hasta 21. Gününde solunum yetmezliğinden kaybedildi. İkinci olgu 39 haftalık kız idi. Prenatal uzun kemiklerde kısalık ve dar toraks mevcuttu. Akondroge-niz düşünülen hastanın FGFR3 gen analizi negatif bulunmuştu. Postnatal dönemde, ekstremite proksimallerinde kısalık, paravertebral, omuz ve diz epifizinde punktate kalsifikasyonlar, vertebra korpuslarında koronal kleft ve katarakt saptandı. Rizomelik kondrodizplazi düşünüldü. İzleminde büyüme geriliği ve mental retardasyon saptandı.

**Sonuç:** Bu olgu sunumlarının amacı iskelet displazisinin, letal ve non letal iskelet displazisinin prenatal tanı kriterlerini değerlendirmektir.

**Anahtar Kelimeler:** iskelet displazisi; prenatal ultrasonografi; yenidoğan

### ABSTRACT

**Introduction:** Skeletal dysplasia occurs due to abnormalities in growth and development of bone. There are over 450 distinct types of skeletal dysplasias.

**Case:** Fetal sonography is used for prenatal diagnosis and molecular diagnosis is used for classification. First patient was a 39 week-old boy. He had cleft palate and intrauterine growth retardation. Hypotonia, club foot, cleft palate, micrognathia and laryngomalacia, narrow thorax, underdeveloped scapula and dislocated ribs were determined in the postnatal period and the patient had 11th ribs bilaterally. The patient was considered to be a case of campomelic dysplasia (CMD). The patient requiring supportive ventilation dead of respiratory failure on the 21th Day. Second patient was a 39 week-old girl. Skeletal radiographs showed that she had shortness of the long bones and narrow thorax in the prenatal period. The patient was considered to be a case of achondrogenesis but the result of analysis of the FGFR3 gene was reported to be negative. Shortening of the proximal parts of the limbs, punctate calcifications in the paravertebral soft tissues and in the epiphyseal cartilages of shoulder and knee, coronal cleft in the vertebral bodies and cataract were determined in the postnatal period. The patient was considered to be a case of rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP). Growth retardation and mental retardation were determined during follow-up of the patient.

**Conclusion:** The aim of this case presentations is to evaluate the prenatal diagnostic criteria of skeletal dysplasias, lethal and non-lethal skeletal dysplasia.

**Keywords:** skeletal dysplasia; prenatal ultrasonography; newborn

### İletişim:

**Sorumlu Yazar:** Elif ÖZALKAYA

**Adres:** Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji Uzmanı, Şevket Yılmaz Eđt. Arş. Hastanesi Neonatoloji Kliniği, Bursa

**Tel:** +90 (533) 216 24 57

**E-Posta:** elifozalkay@gmail.com

**Makale Geliş:** 21.01.2015

**Makale Kabul:** 20.03.2016

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktb.33399>

## GİRİŞ

İskelet displazileri fetal gelişimin erken dönemlerinde gelişen, kemik büyümesi ve gelişimini ilgilendiren 450 farklı tipi bulunan hastalık grubudur [1, 2]. Prevelans 10.000 doğumda 2,4 [3, 4], letal olanlarda 0,95-1,5'tir [3, 5]. Perinatal ölümlerde % 0,9, ölü doğumlarda %23, ilk 1 hafta boyunca ölenlerde %3 rol oynamaktadır [4, 6]. Yenidoğan döneminde % 5 sıklıktadır [7]. Başlangıçta iskelet displazi tanısı patogeneze temelli, radyolojik ve morfolojik bulgular ile yapılırken [8], moleküler analizin keşfinden sonra sınıflandırılabilen iskelet displazisi sayısı artmıştır. Prenatal tanı için taramada fetal ultrason kullanılmaktadır. İskelet displazi prenatal tanısı için fetal ultrason bulgularından şüphe edilmesi, sınıflandırılması için moleküler tanının yapılması gereklidir. Moleküler tanı artan sayıdaki iskelet displazilerinde, terminasyon kararında veya patolojik tanı mümkün değilse altın standarttır [9, 10]. Ancak moleküler analizin sınırlı yapılabildiği ülkemizde prenatal ultrason ile yapılan taramada düşünülen iskelet displazisi için gen analizi yapılmaktadır. Ülkemizde prenatal ultrason iskelet displazi tanısında önemini korumaktadır. Rizomelik kondrodizplazi punktata ve karpomelik displazi'de daha az sıklıkta rastlanan iki letal iskelet displazidir. Rizomelik kondrodizplazi punktata PEX7 genindeki homozigot yada heterozigot mutasyonların peroksizmal disfonksiyona neden olduğu, etyolojik olarak heterojen, spinada, kemiklerin sonlarında ve kartilajda birçok küçük kalsifikasyon ile karakterize iskelet displazi alt tipidir [11, 12]. Karpomelik displazi nadiren rastlanan, otozomal dominant kalıtımlı, SOX9 (sex-determining protein homeobox 9 mapped to 17q24.3) genindeki mutasyon sonucu, dar toraks ve laringotrakeomalazi nedeni ile %77 letal seyreden iskelet displazidir [13]. Bizim olgu sunularımızdaki birinci olgu postnatal karpomelik displazi tanısı alırken prenatal intrauterin büyüme gelişme geriliği tanısı ile prenatal dönemde iskelet displazi tanısı atlanmıştır. Postnatal rizomelik kondrodizplazik punktata tanılı ikinci olguda ise prenatal ultrason ile yanlış iskelet displazisi düşünülmüş ve bu iskelet displazisine yönelik moleküler analiz yapılmıştır. İskelet displazilerinin ultrason ile prenatal doğru tanısı, moleküler analizin kısıtlı yapıldığı bizim gibi ülkelerde doğru gen analizinin yapılmasını ve doğru terminasyon kararının verilmesini sağlamaktadır.

Bu olgu sunularının amacı doğru moleküler analiz ve doğru terminasyon kararı için iskelet displazilerinin, letal ve non letal olanların ayrımı için gereken prenatal görüntülemenin tanı kriterlerini tekrar gözden geçirmektir.

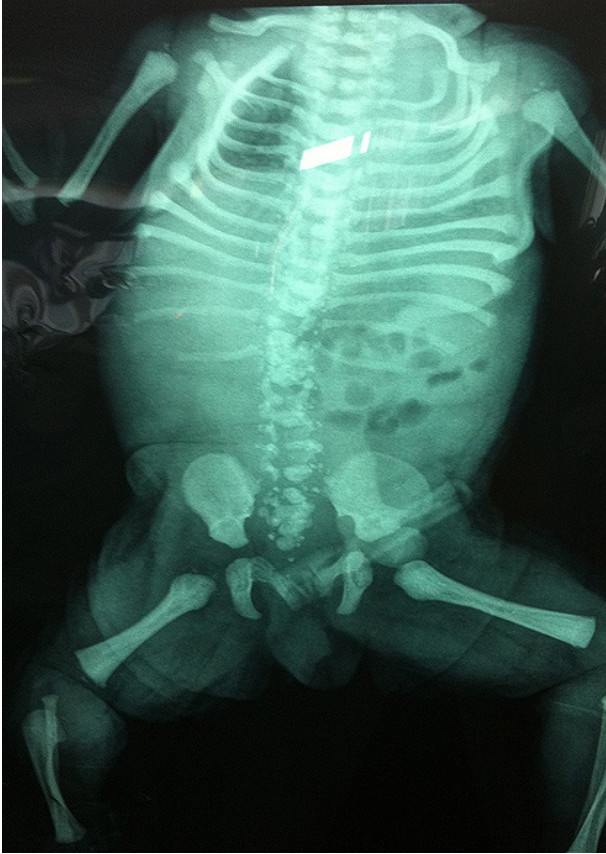
**OLGU - I:** G1P0, 23 yaşındaki anneden 39 haftalık 2100 gr, C/S ile doğan kız bebeğin prenatal ultrasonunda yarık damak ve intrauterin büyüme gelişme geriliği dışında patoloji saptanmamıştı. Hastanın postnatal klinik bulgularında hipoplastik skapula, disloke kaburgalar, 11. kaburga [Şekil-1], ventrale doğru bombeleşmiş tibia, ayaklarda ekinovarus deformitesi, mikrognati ve yarık damak saptandı. Kranial ve batin ultrasonu normal olan hastanın ekokardiyografisinde patent duktus arteriosus mevcuttu. Olguda karpomelik displazi düşünüldü. Gen analizi yapılamadı. Yapılan laringoskopide laringotrakeomalazisi saptanan, izlemi boyunca yardımcı ventilasyon ihtiyacı olan hasta 21. gününde solunum yetmezliğinden kaybedildi.



Şekil 1: Olgu 1

**OLGU - II:** G2P1, 28 yaşındaki anneden 39 haftalık 2770 gr, C/S ile 8/9 apgar ile doğan kız bebeğin özgeçmişinde antenatal fetal ultrasonda uzun kemiklerde kısalık, dar toraks, sol ayakta pes ekinovarus saptanmış, yapılan amniosentezde akondroplazi için bakılan FGFR3 gen analizi negatif bulunmuştu. Soygeçmişinde bir özellik saptanmadı. Klinik bulgularında pes ekinovarus, toraks darlığı, düşük kulak, basık burun kökü, ekstremitelerde rizomelik kısalık, tüm vücut grafisinde paravertebral bölgede yaygın olmak üzere omuz ve diz epifizinde punktata kalsifikasyonları mevcuttu [Şekil-2].

Yapılan göz bakısında bilateral katarakt saptandı. Labaratuarda plasminojen düşük, fitanik asit yüksek, çok uzun zincirli yağ asidi normal bulundu. Olguda rizomelik kondrodizplazik punktata Tip-1 düşünüldü. Gen analizi yapılamadı. 6. ayındaki değerlendirmede hastada büyüme geriliği ve mental retardasyon saptandı.



Şekil 2: Olgu 2

## TARTIŞMA

Bu çalışmadaki postnatal kampomelik displazili ilk olgu prenatal ultrason ile tanı alamamış, postnatal rizomelik kondrodizplazik punktata olan ikinci olguda ise prenatal ultrason ile iskelet displaziden şüphe edilmiş, ancak en sık rastlanan iskelet displazilerini ekarte etmek için moleküler analiz yapılmıştır. Ancak sonuçta prenatal ultrasonda tanı alamamış yada yanlış tanı almış her iki olgudada postnatal letal iskelet displazi saptanmıştır. Bu olgularda görüldüğü gibi iskelet displazisinde ultrason ile prenatal tanı, iskelet displazinin intrauterin büyüme geriliği, genetik sendrom, düşük doğum ağırlıklı bebek ve prematürite ile fenotipik özelliklerinin benzerliği nedeni ile atlanmakta yada iskelet displazisinden şüphe edilse bile sınıflandırma için yapılan moleküler tanı en sık rastlanan iskelet displazileri ile sınırlı kalmaktadır. İskelet displazi tanısında moleküler analizin ülkemizde sınırlı olarak yapılabilmesi nedeni ile prenatal ultrason ile tanı halen yerini korumaktadır. Prenatal ultrasonda iskelet displaziye ve letal iskelet displazisini düşündüren bulguların iyi bilinmesi tanıyı kolaylaştıracaktır.

Prenatal tanı 2. trimesterde yapılan fetal ultrason ile yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda prenatal ultrason ile doğru tanı sıklığı %35 ile %68 [14, 15], yanlış pozitif tanı oranı %6 ile %37,6 arasında değişmektedir [14, 16].

Prenatal yanlış pozitif iskelet displazi tanısı alan olgular postnatal dönemde dismorfik sendrom, intrauterin büyüme geriliği, kromozomal anomali tanısı almaktadırlar [14, 16]. Prenatal yanlış negatif tanı oranı bir çalışmada sadece %1 olarak bildirilmiştir. Olgulardan ilki prenatal ailesel baş büyüklüğü ve intrauterin büyüme geriliği, ikincisi genetik sendrom ve kısa uzun kemik olarak izlenmiş, postnatal iskelet displazi tanısı almışlardır.

İskelet displazisinde ölüm toraks hipoplazisine sekonder pulmoner hipoplazi nedeni ile olmaktadır. Letaliteyi saptama sıklığı %80 ile %100 arasında değişmektedir [15, 17]. Daha önce yapılan çalışmalarda iskelet displazi prenatal tanısında, ultrason ile yanlış pozitiflik oranı yüksek, yanlış negatiflik oranı düşüktür.

Femur boyu ölçümü iskelet displazilerinde prenatal ultrason ile ilk değerlendirilen parametredir. Fetus uzun kemik diafizi gebeliğin 12. haftasından sonra görüntülenmeye başlar [18]. Femur uzunluğunun 5 mm ya da gestasyon haftasına göre 2 standart deviasyonun altında olması [19], femur/ ayak oranının 1'in altında [20], femur/ abdomen oranının 0,16 olması, femur kısalığının 24. gestasyon haftasından önce saptanması, femurda derecelenme ve balonlaşma [21] iskelet displazisini düşündüren bulgulardır. Femur uzunluğu ölçümü en sık rastlanan 5 iskelet displazisini ayırt etmekte kullanılan en iyi parametre olsada, postnatal iskelet displazi olguların %6,6' sında prenatal femur uzunluğu normaldir ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, prematür olgularda izole femur kısalığı sıklığı artmıştır [22]. İskelet displazisi tanısına yönelik olarak prenatal ultrason ile diğer uzun kemikler uzunluk, şekil ve yoğunluk, metafizleri diken ya da irregülasyon açısından değerlendirilmelidir. Ayak büyüklüğü ve biçimi, el parmaklarının sayısı, falanks yüzeyi ve minerilizasyonu, göğüs, baş ve abdomen çevresi, göğüsün lateral görünümünü, kranium şekil ve minerilizasyonu, vertebraların şekil ve minerilizasyonu, skapulanın şekil ve büyüklüğü, sekonder epifizlerin görünümü, mandibula şekli ve büyüklüğü, fetal yüz görünümü, anormal ekstremiter postürü, amniotik sıvı volümü ve hidrops değerlendirilmelidir [23].

İskelet displazi tanısında prenatal ultrasona göre 3 boyutlu ultrason yüz anomalilerini, el ve ayak deformitelerini [3], manyetik rezonans (MR) spinal anomalileri [24], bilgisayarlı tomografi (BT) spina ve pelvik kemik anomalilerini daha iyi değerlendirmektedir [25]. MR ve BT'nin fetus üzerine etkileri kesin bilinmediğinden kullanımları sınırlıdır.



İskelet displazisinden şüphe edildiğinde prenatal ya da postnatal dönemde moleküler analiz yapılmalıdır. Moleküler genetik prenatal sonografik bulguların tamamlanmasına ve spesifik tanının konmasına yardımcı olmaktadır. 456 iskelet displazisinden yaklaşık %70'inde gen tanımlanabilmektedir [26].

İskelet displazi tanısında moleküler analizin kısıtlı olduğu ülkemizde prenatal ultrason iskelet displazi tanısında, sınıflandırmasında, letaliteyi belirlemede ülkemizde altın standarttır. Prenatal fetal ultrasonda kısa femur, dar toraks ve diğer kemik anomalileri olan olgularda iskelet displazileri mutlaka düşünülmelidir. Doğru iskelet displazi tanısı için prenatal ultrason bulguları doğru değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011 May; 155A: 943-968.
2. Superti-Furga A. Growing bone knowledge. *Clin Genet*. 2004; 66: 399.
3. Rasmussen SA, Bieber FR, Benacerraf BR. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet*. 1996; 61:49.
4. Camera G, Mastroiacovo P. Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian Multicentric Monitoring System for Birth Defects. *Prog Clin Biol Res*. 1982; 104:441.
5. Andersen PE. Prevalence of lethal osteochondrodysplasias in Denmark. *Am J Med Genet*. 1989; 32:484.
6. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet*. 1986; 23(4):328.
7. Castilla EE, Orioli IM. Prevalence rates of microtia in South America. *Int J Epidemiol*. 1986; 15 :364.
8. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet* 2007; 143:1- 18.
9. Goncalves LF, Espinoza J, Mazor M. Newer imaging modalities in the prenatal diagnosis of skeletal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:115-120.
10. Mansour S, Hall CM, Pembrey ME, Young ID, A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. *J Med Genet*. 1995;32(6):415.
11. Chitayat D, Keating S, Zand DJ, Costa T, Zackai EH, Silverman E, Tiller G, Unger S, Miller S, Kingdom J, Toi A, Curry CJ Chondrodysplasia punctata associated with maternal autoimmune diseases: expanding the spectrum from systemic lupus erythematosus (SLE) to mixed connective tissue disease (MCTD) and scleroderma report of eight cases. *Am J Med Genet A*. 2008;146:3038.
12. Irving MD, Chitty LS, Mansour S, Hall CM. Chondrodysplasia punctata: a clinical diagnostic and radiological review. *Clin Dysmorphol*. 2008;17(4):229.
13. Sharony R, Browne C, Lachman RS. Prenatal diagnosis of the skeletal dysplasias. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:668-675
14. Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP. Antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med* 2003; 22:255-258.
15. Tretter AE, Saunders RC, Meyers CM et al. Antenatal diagnosis of lethal skeletal dysplasias. *Am J Med Genet* 1998; 75: 518- 522.
16. Doray B, Favre R, Viville B. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. *Am Genet* 2000; 43:163- 169.
17. Lee S, Kim T, Lee H. Length measurement of fetal long bone and fetal anomaly detection. Available from <http://www.webmedcentral.com>.
18. Kurtz AB, Needleman L, Wapner RJ et al. Usefulness of a short femur in the in utero detection of skeletal dysplasias. *Radiology*. 1990; 177:197.
19. Ruano R, Molho M, Roume J. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias by combining two-dimensional and three-dimensional ultrasound and intrauterine three-dimensional helical computer tomography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 24:134.
20. Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP. Antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med*. 2003; 22: 255.
21. Özlü T, Tulin Özcan. Fetal isolated short femur in the second trimester and adverse pregnancy outcomes. *Prenatal Diagnosis*. 2013; 33: 1063-1069
22. Krakow D, Lachman R. S, Rimoin D. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med*.2009;11:127-33.
23. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C. ACR guidance document for safe MR practices. *Am J Roentgenol*. 2007;188: 1447.
24. Cassart M, Massez A, Cos T, Tecco L, Thomas D, Van Rege-morter N, Avni F. Contribution of three-dimensional computed tomography in the assessment of fetal skeletal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29 :537.
25. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: *Am J Med Genet A*. 2011: 155 :943-68.