

Prenatal dönemde saptanan Tanatoforik Displazi olgusu

THANATOPHORIC DYSPLASIA DETECTED DURING PRENATAL PERIOD

Hande ÖZKALAYCI¹, Esra ATAMAN¹, Murat CELİLOĞLU², Erdener ÖZER³, Ayfer ÜLGENALP^{1,4}, Derya ERÇAL^{1,4}, Elçin BORA¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Tanatoforik displazi, genelde perinatal dönemde ölümlü sonuçlanan ve kısa ekstremiteler ile kendini gösteren yenidoğanın cücelik sendromlarından biridir. Makrosefali, belirgin alın, dar toraks, vertebralarda düzleşme, ekstremitelerde kısalık, femurda eğrilme ile karakterizedir. Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (*FGFR3*) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve otozomal dominant kalıtım modeli gösterir. Bu makalede, prenatal dönemde anormal USG bulguları olan, amniyosentez materyalinden yapılan *FGFR3* gen analizi ile p.R248C mutasyonu saptanan bir olgu anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tanatoforik Displazi, Fibroblast Büyüme Faktörü, *FGFR3* Geni, Prenatal Tanı

ABSTRACT

Thanatophoric dysplasia is one of the newborn's dwarfism syndromes usually resulting in death during perinatal period and manifesting as short extremities. It is characterized by macrocephaly, prominent forehead, narrow thorax, short extremities, flattened vertebral bodies, curved femurs. This is caused by mutations in the fibroblast growth factor receptor 3 (*FGFR3*) gene and shows autosomal dominant inheritance model. In this report, we presented a case with abnormal USG findings during perinatal period and detected to carry a p.R248C mutation in *FGFR3* gene in amniocentesis fluid.

Keywords: Thanatophoric Dysplasia; Fibroblast Growth Factor; *FGFR3* Gene; Prenatal Diagnosis

Esra ATAMAN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik AD
İZMİR

orcid.org/0000-0003-1718-5290

Tanatoforik displazi (TD), ilk kez 1967 yılında Maroteux ve arkadaşları tarafından tanımlanan, en sık gözlenen konjenital letal iskelet displazisidir (1,2). İnsidansı 1/20.000 ile 1/50.000 arasında bildirilmekle beraber olguların tamamı yeni mutasyon sonucu ortaya çıkan sporadik olgulardır (3,4). Bu olgularda makrosefali, frontal bombeleşme, basık burun kökü, toraks

uzunluğunun normal olduğu dar toraks ve kısa kostalar, platispondili, ağır kısa ekstremitel cüceliği gibi bulgular gözlenir (5,6). Olguların çoğunda erken postnatal dönemde dar toraksın neden olduğu pulmoner hipoplazi ya da foramen magnum stenozunun neden olduğu solunum yetmezliğinden ölüm gerçekleşir (7). Tanatoforik displazi iki tipe ayrılır. En sık görülen tip 1'de değişik ve genelde

hafif düzeyde kraniyosinotroz ve femurlarda eğrilme gözlenirken, tip 2'de kafada yonca yaprağı bulgusu sıklıkla vardır ve femurlarda eğrilik gözlenmeyebilir (8). Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (*FGFR3*) genindeki mutasyonlar otozomal dominant kalıtılan iskelet displazilerinin bir kısmından sorumludur ve TD'ye de bu gendeki mutasyonlar neden olmaktadır. Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 ilişkili kondrodizplaziler grubunda; tanatoforik displazi tip1 ve tip2, SADDAN sendromu, akondroplazi, hipokondroplazi, kamptodaktili-uzun boy-işitme kaybı (CATSHL) sendromu, hipokondroplazi benzeri displazi bulunmaktadır (9). Fibroblast büyüme faktörü reseptörü geni 4p16.3 kromozom bölgesinde yer almakta ve bazı transkriptlere göre 18, bazılarında göre ise 19 ekzondan oluşmaktadır (10). Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 proteini, kıkırdak, beyin, akciğer ve spinal kord hücrelerinde ekspres olur. Ancak major etkisi kıkırdak büyümesi üzerindedir. Kondrosit proliferasyonunu inhibe ederek uzun kemiklerin uzamasını sınırlar, yani iskelet büyümesinin negatif düzenleyicisidir (11). Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3, dört ilişkili reseptörü bulunan bir ailenin üyesidir. Bu reseptörler, üç immunglobulin (Ig) benzeri bölge içeren bir ekstrasellüler ligand bağlayıcı birim, bir transmembran birim ve katalitik aktivitede görevli iki intrasellüler tirozin kinaz biriminden oluşur (12). Fibroblast büyüme faktörü ailesinden ligandların bağlanmasıyla bu reseptör dimerize olur ve kinaz biriminde otofosforilasyon oluşur (13). Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 genindeki mutasyonlara bağlı ortaya çıkan farklı fenotipler, reseptörün ligand bağımsız aktivasyonunun değişken derecelerine bağlıdır (14). Bu makalede, prenatal dönemde yapılan ultrason bakışında kısa ekstremite ve dar toraks bulguları olan ve yapılan *FGFR3* geni dizi analizinde heterozigot p.R248C mutasyonu saptanan bir olgu, ailenin onamı alındıktan sonra sunulmaktadır.

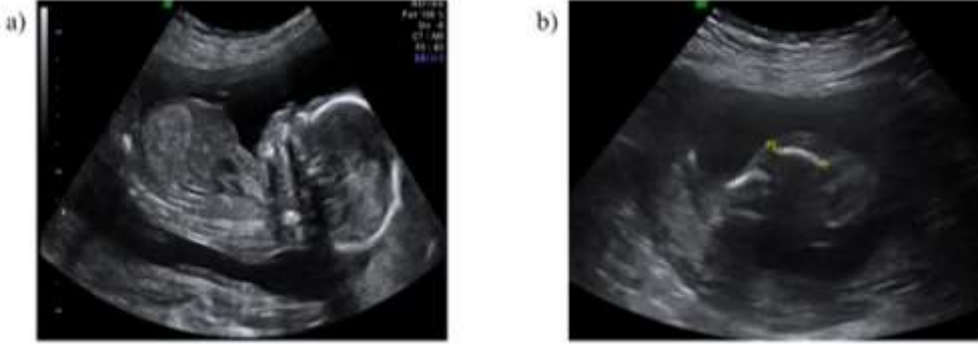
OLGU

Eşi ile arasında akrabalık bulunmayan, 28 yaşında, primigravid, 16 hafta 3 günlük gebeliği bulunan olgu,

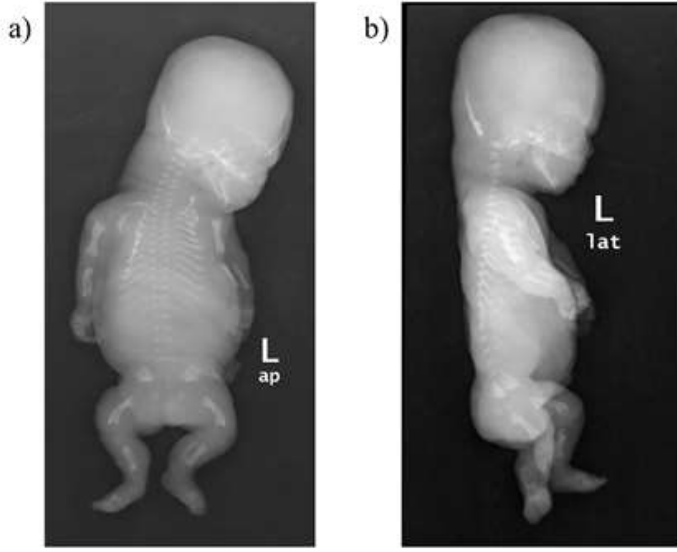
antenatal ultrason taramasında ekstremite kısıklık ve akondroplazi ön tanısı ile genetik danışma ve prenatal tanı amacıyla hastanemizin Tıbbi Genetik Polikliniği'ne yönlendirildi. Aile öyküsünde belirgin bir özellik yoktu ve ailede kısa boylu birey tarif edilmedi. Baba adayının yaşı 29 idi. Obstetrik ultrasonda; fetusta tüm ekstremite kısıklık (humerus ve tibia uzunluğu: <5p, femur uzunluğu: 10p), femurda ılımlı eğrilik ve toraks kavitesinde daralma mevcuttu ve ek bir anomali yoktu (Şekil 1).

Aileye ayrıntılı genetik danışma verildi ve olası genetik sendromlar hakkında bilgi verildi. Ayırıcı tanıda akondroplazi, hipokondroplazi, TD düşünülüp *FGFR3* geni 3, 5, 7, 8, 9, 12, 14 ve 18. ekzonlara dizi analizi, ayrıca olası kromozomal bozukluklar açısından fetal karyotip analizi yapılması planlandı. Bu durum Perinatoloji Konseyi'nde tartışıldı ve toraksın darlık derecesine göre letal kabul edilip ailenin isteği ve etik kurul onayı ile fetus termine edildi.

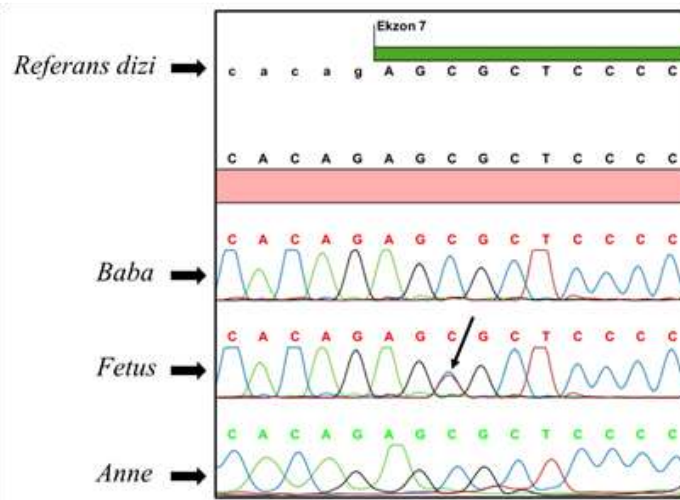
Fetal muayenede; göreceli makrosefali, burun kökü basık ve geniş, burun delikleri dışa dönük, filtrum uzun, mikrostomi, dar toraks, ekstremite kısıklık, femurda eğrilik gözlemlendi. Aile fetal otopsi yaptırmadı. Fetografide dar toraks, kostalarda kısıklama, vertebralarda yassılaşıma, tüm ekstremite kısıklık, femurda telefon ahizesi görünümü vardı (Şekil 2). Karyotip analizi sonucu 46,XY olarak bulunan fetusun *FGFR3* geni dizi analizi sonucunda, ekzon 7'de heterozigot p.R248C (c.742C>T) değişimi saptandı (Şekil 3). Bu değişimin, daha önceden literatürde ve veri tabanlarında tanatoforik displazi tip 1 ile ilişkilendirildiği görüldü. Segregasyon analizi için anne ve baba adayına yapılan analizlerde, her ikisinin de bu mutasyonu taşımadığı anlaşıldı (Şekil 3). Olgumuzdaki gibi *de novo* mutasyonlarda, bir sonraki gebeliklerde olası gonadal mozaiklik nedeni ile bu durumun tekrarlama riskinin normal popülasyona göre daha fazla olduğu (~%1-1,5) ve sonraki gebelikler için prenatal tanı veya obstetrik ultrason ile fetal izlem yapılabileceği konusunda aileye genetik danışmanlık verildi.



Şekil 1. Fetusa ait obstetrik ultrasonografi görüntüleri: a) Dar toraks; b) Kısa ve eğri femur



Şekil 2. Termine edilen fetusun X-ray görüntüleri: a) Anteroposterior; b) Lateral



Şekil 3. Fetus, anne ve baba adayına ait *FGFR3* geni ekzon 7 dizi analizi görüntüsü

TARTIŞMA ve SONUÇ

İskelet displazilerinin bugün için tanımlanan 436 tipi vardır (9). Akondrojenesis, osteogenezis imperfekta ve TD gibi ağır gidişli iskelet displazileri çoğunlukla prenatal dönemde bulgu vermektedir (15). Fetal ultrason bulgularına göre iskelet displazilerinden şüphelenildiğinde dikkat edilmesi gereken ultrason parametreleri; kemik kısalığının derecesi, tüm ekstremitelerin etkilenip etkilenmediği, kemik kırıklarının veya ekstremitte eğriliklerinin olup olmadığı, kemik ossifikasyonunun derecesi, kalvarial konfigürasyon, toraksın genişliği, kosta kırıklarının ve polidaktilinin olup olmadığıdır (16). Bizim olgumuzda prenatal 16. haftada tüm ekstremitelerde kısalık ve dar toraks saptanmış olup ön planda akondroplazi, akondrojenesis, TD düşünülmüştür. Tanatoforik displazide ultrasonografik bulgularla tanı oranı %40 ile %88 arasında değişmektedir (17).

İskelet displazilerinin önemli bir kısmından *FGFR3* genindeki heterozigot mutasyonlar sorumludur (9). Olgumuzda, *FGFR3* geni ekzon 7'de heterozigot p.R248C değişimi saptanmıştır. Bu değişim, daha önceden literatürde TD tip 1 ile ilişkilendirilmiştir ve mutasyon olarak adlandırılmıştır. Tanatoforik displazi tip 1, *FGFR3* genindeki sınırlı sayıda mutasyonla ilişkilidir ve bu mutasyonların yaklaşık %90'ı Tablo I'de sunulmuştur (18). Geri kalan %10'luk kısım, dur kodonunda olabilecek yedi farklı mutasyondan kaynaklanır ve dur kodonundan sonrasının okunması bozularak hidrofobik alfa heliks oluşturan 141 amino asit eklenir (19). Tanatoforik displazi tip 1'e neden olan tüm yanlış anlamlı mutasyonlar, proteinin ekstrasellüler domaininde bulunan amino asitin serbest sistein rezidüsüyle yer değişimine neden olur (Tablo I) (20,11).

Tablo I. Tanatoforik displazi tip 1'e neden olan yanlış anlamlı mutasyonlar 20, 21, 24

Nükleotid değişimi	Amino asit değişimi
c.742C>T	p.R248C
c.746C>G	p.S249C
c.1108G>T	p.G370C
c.1111A>T	p.S371C
c.1118A>G	p.Y373C

Daha önce yapılan çalışmalar, *FGFR* ailesinde Ig2-Ig3 bağlayıcı domainin yüksek düzeyde korunmuş olduğunu ve arjinin-serin-prolin motifini etkileyen mutasyonların proteine oldukça fazla zarar verdiğini göstermiştir (22). Olgumuzda saptanan p.R248C mutasyonu da ekstrasellüler Ig2 ve Ig3 bağlayıcı bölgededir ve oluşan sistein rezidüleri reseptör dimerizasyonuna ve reseptörün ligand bağımsız aktivasyonuna yol açar (23). Transmembran domainine bitişik ekstrasellüler bölge ise daha az korunmuş olsa da, uygun protein dimerizasyonu için önemlidir. Bu moleküler mekanizmalar, TD1 ile ilişkili c.1108G>T (p.G370C), c.1111A>T (p.S371C) ve c.1118A>G (p.Y373C) mutasyonlarıyla anlaşmıştır (23,24,25).

İlginç olarak *FGFR3*'ün transmembran domainindeki serbest sistein rezidüleri, Ig domainler arasındaki bağlayıcı bölgede bulunanlarla aynı aktive edici etkiyi göstermez. Örneğin, c.1123G>T (p.G375C) mutasyonu, ekstrasellüler domaindeki son rezidüyü etkilediğinden letal bir iskelet displazisine neden olmayıp akondroplazi ile sonuçlanır (23,26). Ek olarak yapılan modelleme çalışmaları göstermiştir ki, c.833A>G (p.Y278C) ve c.835A>T (p.S279C) mutasyonları Ig3 domaininde yer alır ve *FGF1* ligandıyla etkileşim muhtemelen disülfid bağlarının oluşumuna neden olarak ılımlı akondroplazi ve hipokondroplazi fenotipleriyle sonuçlanır (27). Bu ılımlı fenotipler de proteinin bu bölgesinde oluşan bağın kuvveti ile ilişkili olabilir. Tüm bu farklı fenotipik bulgular, değişimlerin lokalizasyonlarının protein fonksiyonu ve fenotip

üzerindeki etkisinin önemini daha da ortaya çıkarmaktadır.

Patolojik FGFR3 proteinine bağlı oluşan tek tablo iskelet displazileri değildir. Epidermal nevüs, seboreik keratoz, akantozis nigrikans gibi cilt hastalıklarında somatik *FGFR3* gen mutasyonları bulunmuştur. Ayrıca, *FGFR3* mutasyonları, multipl miyelom, mesane kanseri, serviks kanseri ve seminom gibi kanserlerle de ilişkilidir. Keratinositler, melanositler, epitelial hücreler, lenfositler ve spermatozoidler üzerindeki bu anormal hücre proliferasyonu *FGFR3*'ün promotojenik etkisini düşündürmektedir (11).

Tanatoforik displazi ile ayırıcı tanıda homozigot akondroplazi, akondrogenesis (tip 1A, 1B ve 2), SADDAN sendromu, kısa kosta polidaktili sendromu, osteogenezis imperfekta tip 2, platispondilik letal iskelet displazisi, kampomelik displazi de akla gelmelidir (28).

İskelet displazi bulguları olan fetusun ayırıcı tanısında birçok genetik sendrom bulunmaktadır. Bu makale, iskelet displazilerine prenatal yaklaşım ve iskelet displazilerine yaklaşımda birçok tabloyu birlikte ilgilendiren *FGFR3* geninin analizinin öncelikli olarak düşünülmesi gerektiğini, otozomal dominant kalıtım modelini ve iskelet displazilerinin prenatal dönem bulgularını tekrar vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Maroteaux P, Lamy M, Robert J-M. Le nanisme thanatophore. *Presse Med* 1967;49: 2519-24.
2. Dighe M, Fligner C, Cheng E, Warren B, Dubinsky T. Fetal skeletal dysplasia: an approach to diagnosis with illustrative cases. *Radiographics* 2008;28:1061.
3. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet* 1986;23:328-32.
4. Martínez-Frías ML, Ramos-Arroyo MA, Salvador J. Thanatophoric dysplasia: an autosomal dominant condition?. *Am J Med Genet* 1988;31:815-20.
5. Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D, *et al.* Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet* 1998;78:274-81.
6. Hatzaki A, Sifakis S, Apostolopoulou D, *et al.* FGFR3 related skeletal dysplasias diagnosed prenatally by ultrasonography and molecular analysis: Presentation of 17 cases. *Am J Med Genet Part A* 2011;155:2426-35.
7. Baker KM, Olson DS, Harding CO, Pauli RM. Long term survival in typical thanatophoric dysplasia type 1. *Am J Med Genet* 1997;70:427-36.
8. Langer LO, Yang SS, Hall JG, *et al.* Thanatophoric dysplasia and cloverleaf skull. *Am J Med Genet* 1987;3:167-79.
9. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders. *Am J Med Genet Part A* 2015;9999A:1-24.
10. Martínez-Frías ML, de Frutos CA, Bermejo E, ECEMC Working Group, Nieto MA. Review of the recently defined molecular mechanisms underlying thanatophoric dysplasia and their potential therapeutic implications for achondroplasia. *Am J Med Genet A* 2010;152A: 245-55.
11. Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P. Sixteen years and counting: The current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias. *Hum Mutat* 2012;33:29-41.
12. Johnson DE, Williams LT. Structural and functional diversity in the FGF receptor multigene family. *Adv Cancer Res* 1993;60:1-41.
13. Webster MK, D'Avis PY, Robertson SC, Donoghue DJ. Profound Ligand-Independent Kinase Activation of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 by the Activation Loop Mutation Responsible for a Lethal Skeletal Dysplasia, Thanatophoric Dysplasia Type II. *Mol Cell Biol* 1996;16:4081-7.
14. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke Craniosynostosis, and Crouzon Syndrome with Acanthosis Nigricans. *Endocrine Reviews* 2000;21:23-39.
15. Krakow D, Alanay Y, Rimoin LP, *et al.* Evaluation of prenatal-onset osteochondrodysplasias by ultrasonography: a retrospective and prospective analysis. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1917-24.

16. Nyberg A, Mahony BS, Pretorius DH. Diagnostic ultrasound of fetal anomalies. In: Mahony BS, editor: The extremities. St. Louis: Mosby-Year Book; 1990.p.493-559.
17. L.S.Chitty, A.Khalil, A.N.Barrett, E.Pajkrt, D.R.Griffin, T. J. Cole. Safe, accurate, prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and free fetal DNA. *Prenat Diagn* 2013;33:416–423.
18. Passos-Bueno MR, Wilcox WR, Jabs EW, Sertie AL, Alonso LG, Kitch H. Clinical spectrum of fibroblast growth factor receptor mutations. *Hum Mutat* 1999;14:115–125.
19. Rousseau F, Saugier P, La Merrer M, *et al.* Stop codon *FGFR3* mutations in thanatophoric dwarfism type 1. *Nat Genet* 1995;10:11–12.
20. Tavormina PL, Shiang A, Thompson LM, *et al.* Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 1995a;9:321–328.
21. Tavormina PL, Rimoin DL, Cohn DH, Zhu Y-Z, Shiang A, Wasmuth JJ. Another mutation that results in the substitution of an unpaired cysteine residue in the extracellular domain of *FGFR3* in thanatophoric dysplasia type I. *Hum Mol Genet* 1995b;4:2175–2177.
22. Lindy AS, Basehore MJ, Munisha M, *et al.* Identification of a novel insertion mutation in *FGFR3* that causes Thanatophoric Dysplasia type 1. *Am J Med Genet Part A* 2016;170A:1573–1579.
23. d’Avis PY, Robertson SC, Meyer AN, Bardwell WM, Webster MK, Donoghue DJ. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutations responsible for the lethal skeletal dysplasia thanatophoric dysplasia type I. *Cell Growth Differ* 1998;9:71–78.
24. Rousseau F, el Ghouzzi V, Delezoide AL, *et al.* Missense *FGFR3* mutations create cysteine residues in thanatophoric dwarfism type I (TD1). *Hum Mol Genet* 1996;5:509–512.
25. Adar R, Monsonago-Ornan E, David P, Yayon A. Differential activation of cysteine substitution mutants of fibroblast growth factor receptor 3 is determined by cysteine localization. *J Bone Miner Res* 2002;17:860–868.
26. Degnin CR, Laederich MB, Hortona WA. Ligand activation leads to regulated intramembrane proteolysis of fibroblast growth factor receptor 3. *Mol Biol Cell* 2011;22:3861–3873.
27. Heuertz S, Le Merrer M, Zabel B, *et al.* Novel *FGFR3* mutations creating cysteine residues in the extracellular domain of the receptor cause achondroplasia or severe forms of hypochondroplasia. *Eur J Hum Genet* 2006;14:1240–1247.
28. <http://www.orpha.net/> (Erişim tarihi: 26 Ocak 2017).