

Akondrojenizi Tip Ia (Houston-Harris): 2D/3D/4D Ultrasonografi ile Prenatal Tanı

Achondrogenesis Type Ia (Houston-Harris): 2D/3D/4D Ultrasonographic Prenatal Diagnosis: Case Report

Doç.Dr. Alin BAŞGÜL YİĞİTER,^a
Uz.Dr. Tonguç ARSLAN,^b
Yrd.Doç.Dr. Herman İŞÇİ,^a
Yrd.Doç.Dr. Nilgün GÜDÜCÜ^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Perinatoloji BD,
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul

^bKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Artvin Devlet Hastanesi, Artvin

Geliş Tarihi/Received: 16.10.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 21.03.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Uz.Dr. Tonguç ARSLAN
Artvin Devlet Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Artvin,
TÜRKİYE/TURKEY
godtrnguc@yahoo.co.uk

ÖZET Tip IA akondrojenizi, şiddetli mikromeli, vertebra korpuslarında ossifikasyon olmaması ve multipl kırıklar olan kaburgalarla karakterize ölümcül bir kondrodistrofidir. Yirminci gebelik haftasında kliniğimize konsülte edilen hastanın 2 boyutlu ultrasonografik incelemesi bu nadir anomaliyi ortaya koymuştur. Üç ve 4 boyutlu ultrasonografi görüntülemeleri olguyu spesifik tanısına yaklaştırdı. Hastanın aydınlatılmış onamı ile yapılan gebelik terminasyon sonucunda tanı postnatal olarak doğrulandı. Son yıllarda sonografi alanındaki gelişmeler doğrultusunda iskelet displazilerinin tanınması erken dönemlerde mümkün olmaktadır. Erken ve spesifik prenatal tanı, ileri haftalara taşınması muhtemel olumsuzlukları önlerken, genetik danışmanlığa yön vermesi nedeni ile de önemlidir. Görüntüleme teknik üstünlüklerinin yanı sıra 3 boyutlu ultrasonografinin anormal bulguların doktor ve aile tarafından çok daha çabuk ve açık olarak anlaşılmasını sağladığını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Osteokondrodizplaziler; ultrasonografi, prenatal; prenatal tanı

ABSTRACT Type IA achondrogenesis is a lethal chondrodystrophy characterized by severe micromelia, absent mineralization of vertebral bodies, and multiple rib fractures. 2-dimensional ultrasound evaluation of the patient who was consulted with our clinic at 20 weeks of gestation revealed this extremely rare fetal anomaly. 3- and 4-dimensional ultrasound imaging approximated the case to its specific diagnosis. The final diagnosis was postnatally confirmed at pregnancy termination that was preceded with patient's informed consent. Early identification of skeletal dysplasias becomes easier according to the developments in sonography. Early and specific prenatal diagnosis avoids the possible problems that could come up against at further weeks of gestation, and guides the genetic counseling, as well. We think, 3-dimensional ultrasound, besides its technical superiority at imaging, makes it quicker and more definite to understand the abnormal findings both by the doctor and the family.

Key Words: Osteochondrodysplasias; ultrasonography, prenatal; prenatal diagnosis

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2012;22(1):48-53

Akondrojenizi (ACG), şiddetli mikromeli, kısa gövde ve makrokrania ile karakterize ölümcül bir kondrodistrofidir. Prevalansı 10.000 doğumda 0,09-0,23 arasındadır.¹ Geleneksel olarak bu bozukluk iki tipte sınıflandırılmaktadır: Daha şiddetli olan Tip I (Parenti-Fraccaro); daha az şiddetli olan Tip II (Langer-Saldino). Klasik Tip I altında birbirinden farklı iki bozukluk tanımlanabilir: Tip IA (Houston-Harris) ve Tip IB (Fraccaro).² ACG Tip II için ise günümüzde kanıtlar hipokondrojenizi ile aynı bozukluğun farklı fenotipik varyantları olduklarını düşündürmektedir.²

Tip IA ACG, şiddetli mikromeli, vertebra korpuslarında ossifikasyon olmaması ve multipl kırıklar olan kaburgalarla karakterizedir.³ Kalvaryum demineralizedir (membranöz). Uzun kemikler ileri derecede kısalmıştır ve metafizlerde kadehleşme ve çıkıntılar mevcuttur. Vertebra korpuslarında ossifikasyon yoktur, ancak servikal ve üst torasik bölge vertebra pediküllerinde kısmi ossifikasyon izlenir. Pelvis formasyonu yetersizdir. İliak kemikler kenarları çentikli olarak ossifiye iken, iskiyal kemikler yetersiz ossifiye ve pubik kemikler anossifiyedir. Toraks kısa ve fiçı şeklindedir. Kısa kaburgalarda kadehleşmiş metafizler ve multipl fraktürler izlenir. Fasyal anomaliler; basık yüz, alın çıkıklığı, antevort nostrillerin olduğu kısa burun, uzun filtrum, burun köprüsünün basıklığı, mikro-retrognati ve kısa boyun gibi özellikleri içerir. Polihidroamniyoz ve psödohidropik görünüm sıktır. Bu fetüslerde hidropik görünüme sebep sınırlı iskelet yapı üzerindeki yumuşak doku kitlesinin fazlalığına bağlanabilir.

ACG'lerin diğer iskelet displazilerinden ayrıncı prenatal tanısında şiddetli mikromeli ve gövde kısalığı ön plana çıkmakta iken, ACG Tip IA ve ACG Tip IB birbirinden öncelikle kalvaryum ossifikasyonu ve kaburgalarda kırıklar ile ayırt edilmektedir. ACG Tip IA ölü doğum ya da doğumun ilk saatlerinde pulmoner hipoplaziye bağlı ölüm ile sonuçlanmaktadır. Tedavisi olmaması nedeni ile tanı anında terminasyon önerilmektedir. ACG Tip IA otozomal resesif geçişli bir bozukluk olup, henüz sorumlu olan gen bulunamamıştır. Ancak ACG Tip IB'de mutasyonun bilinmesi, ACG Tip II'de ise de novo otozomal dominant mutasyona bağlı düşük risk düzeyi genetik danışmanlık için kesin tanıyı önemli kılmaktadır.

Biz bu çalışmada, bu nadir görülen olgunun antenatal dönemde 2 ve 3 boyutlu ultrasonografik özelliklerini ve postmortem fetüsü görüntüleriyle sunarak iskelet bozukluklarına dikkat çekmeyi hedefledik.

OLGU SUNUMU

Yirmi üç yaşındaki, ilk gebeliği olan hastamız, anomali şüphesiyle 20. gebelik haftasında ikinci düzey fetal ultrasonografi (USG) taraması için kli-

niğimize başvurdu. Anamnezinde 1. derece ak-raba evliliği belirlendi. İki boyutlu USG (2D-USG)'de ileri derecede mikromeli, gövde kısalığı, baş ve abdomenin orantısız büyüklüğü dikkat çekmekte idi. Ekstremiteler yüzgeç! görüntüsünde olup femur ve humerus ölçümleri -2 standart deviasyonun altında izlendi. Üç boyutlu (3D) ve 4 boyutlu (4D) USG görüntülemeleri iskelet modunda kalvaryum ve vertebralardaki ossifikasyon yokluğu ve yine kemik yoğunluğunun yumuşak dokudan farklı olmadığı açıkça görüntülendi. Kraniofasyal taramada ACG Tip I ve II'nin ayrılmasını sağlayan mikro-retrognatiden 2D-USG'de şüphelenildi ve 3D/4D-USG yüzey modu kullanıldığında konfirme edildi (Resim 1). Hastada bu bulgularla ACG Tip I tanısı düşünüldü. Aileye danışmanlık verildi ve ailenin bilgilendirilmiş oluru sonrasında gebelik termine edildi. Terminasyon sonrasında yapılan postmortem değerlendirmede ileri derecede tetramikromeli, kısa boyun, dar ve kısa toraksa göre büyük baş ve karın görünümü-



RESİM 1: Akondrojenozli fetüsün 21. haftada 4D-USG yüzey modunda sağ-lanan mikro-retrognati.

(Renkli hali için <http://jinekoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

nün yanı sıra 3D/4D-USG yüzey modu ile belirlenen mikro-retrognati ile karakterize dismorfik yüz göze çarpmakta idi (Resim 2). Postmortem bulgular prenatal sonografik tanıyı konfirme etmekte idi.

TARTIŞMA

Genetik iskelet bozukluklarına dair son yapılan sınıflandırma; moleküler, biyokimyasal ve/veya radyolojik kriterler ile tanımlanan 37 grupta 372 farklı durumu içermektedir.⁴ Bu bozukluklardan sorumlu gen mutasyonları iskeletin şekillenmesini, eklem morfogenezini, lineer büyümeyi ve artiküler yüzeyin bütünlüğünü etkiler.⁵ Belirli bir iskelet displazisinin spesifik tipinin prenatal tanımlanması,

detaylı ve planlanmış bir inceleme gerektirmektedir ve bunun için protokoller önerilmiştir.⁶ Ancak nadir görülmeleri, birbiriyle kesişen özelliklere sahip çok sayıda ayırıcı tanı olması ve fenotipik çeşitlilik nedeni ile prenatal sonografik tanıları oldukça güçtür.

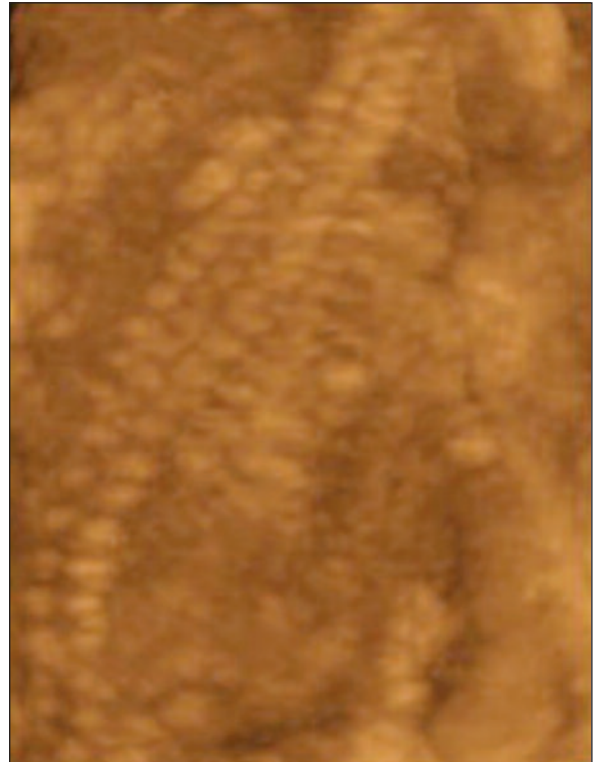
USG, konjenital anomalilerin tanınması için tüm dünyada rutin bir değerlendirme aracı haline gelmiştir. Bunun yanı sıra kemiğin USG'de eko-dens oluşu ve kemikleşmenin görece erken gestasyonel haftalarda olması iskelet yapısının gebeliğin ikinci trimesterinde 2D-USG ile kolayca vizualize edilmesini sağlar. Bu nedenle iskelet displazileri ideal olarak prenatal USG ile tanılandırılmalıdır. Sonografik doğru tanı; perinatal öldürücülüğün belirlenmesi, uygun moleküler analizin kararlaştırılması, neonatal komplikasyonların ve tekrarlama riskinin tahmini ve maternal yönetimin öngörülmesi gibi yararlar sağlar. 2D-USG ile iskelet displazilerinde olguların %31-65'inde doğru prenatal tanı bildirilmiştir.⁶

3D-USG ise fetal iskeletin rekonstrükte edilebilmesini sağlayan algoritmeleriyle 2D-USG ile ortaya çıkarılamayan ek fenotipik özellikleri tanımlayarak tanısallı doğruluğu geliştirebilir.⁷⁻¹⁰ Eğer yeterince erken haftada inceleme yapılıyorsa, tüm iskelet görüşüne alınarak panoramik bir görüntü elde edilebilir.⁷ Literatürde, iskelet displazili fetüslerde ek fasyal dismorfizm, skapular anomaliler, anormal kalsifikasyon paternleri gibi fenotipik karakteristikleri veya iskelet özelliklerini 3D-USG ile tarifleyen olgu sunumları ve küçük olgu serileri yayınlanmıştır.⁷⁻¹⁰ 3D-USG, ölçümde herhangi bir kesit yüzeyi yaratılabilmesi ve multiplanar görüntü sağlanması gibi başlıca avantajlara sahiptir.¹⁰ Sunduğumuz vakada öncelikle 3D-USG iskelet modu ile kemik yoğunluğu değerlendirildi (Resim 3). Ek olarak, 3D/4D-USG yüzey modundan faydalanılarak fasyal karakteristikler vizualize edildi.

Literatürde 24. gestasyon haftasından önceki tanı oranlarının giderek artmakta olduğu görülmektedir.^{11,12} Biz de olgumuza 21. haftada tanı koyduk. Ancak iskeletin farklı kısımları farklı gestasyonel haftalarda mineralize olduğundan, tanıya



RESİM 2: Üç boyutlu resmin yanında bebeğin postmortem görüntüsü. Karakteristik özellikler net olarak seçilebiliyor. (Renkli hali için <http://jinekoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

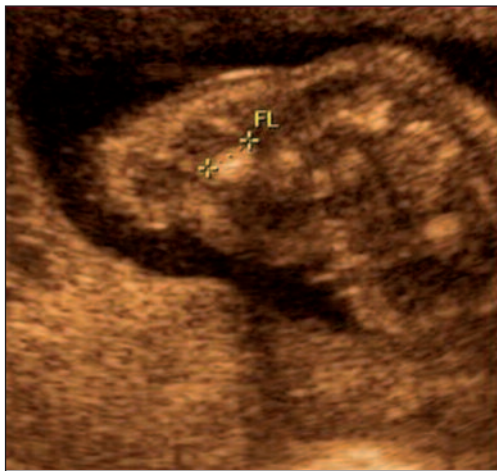


RESİM 3: Kalvaryum ve omurgadaki ossifikasyon yokluğu 3D-USG iskelet modunda görülebilir. Kemik yoğunluğunun iskelet dokularından çok da farklı olmadığı göze çarpıyor.

(Renkli hali için <http://jinekoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

ipucu oluşturan spesifik kemik görüntülerine dayalı USG bulguları belirli haftalarda görülebilmektedir. Dolayısıyla karakteristik bulguların bilinmesinin yanı sıra anomalilerin görüldüğü haftaların da bilinmesi gerekmektedir.

USG taramasında, iskelet displazilerinin bulunması için en iyi parametre femur uzunluğudur.¹³ ACG Tip IA'da uzun kemikler ileri derecede kısalmıştır (Resim 4). Çalışmalar; diğer uzun kemiklerin, kafa ve toraks çevresinin, eller, ayaklar ve yüzün



RESİM 4: 2D-USG ile yapılan femur ve humerus ölçümleri -2 SD altında saptandı.

(Renkli hali için <http://jinekoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

dikkatle taranmasının ayırıcı tanıya yardımcı bulgular sağladığını göstermektedir.^{4,14} Olguda tüm bu belirtilen alanlar 2D ve 3D-USG ile taranmıştır.

Klinisyen, iskelet displazilerinde ya daima ölümcül olan durumların kesin tanısının tespitiyle ya da pulmoner hipoplazi riskini hesaplayarak anomalinin ölümcül olup olmadığına karar vermek durumundadır. Pulmoner hipoplazi esas olarak torasik hipoplaziye sekonder olup USG'de toraks ve akciğer boyutu ve konfigürasyonunun ölçülmesi letalite hakkında fikir verebilir.¹⁵ Olguda toraksın oldukça dar ve kısa olarak görüntülenmesi tanıyı ve yönetimi destekleyen bir unsurdur.

Son olarak ACG Tip IA ayırıcı tanısında en sık görülen üç bozukluk olan Osteogenesis Imperfecta Tip II, Tanatoforik Displazi ve Akondrogenesis Tip II öncelikle akla gelmelidir. Şiddetli tetramikro-

meli, gövde kısalığı ve anormal mineralizasyon paterni tanıda ACG Tip IA için yardımcı temel bulgulardır (Resim 5).

SONUÇ

Son yıllarda sonografi alanındaki gelişmeler doğrultusunda iskelet displazilerinin tanınması erken dönemlerde mümkün olmaktadır. Erken ve spesifik prenatal tanı ileri haftalara taşınması muhtemel olumsuzlukları önlerken genetik danışmanlığa yön vermesi nedeni ile de önemlidir. Spesifik prenatal tanıda 3D-USG, iskelet yapının yanında yüz, eller ve ayakların görüntülenmesinde üstünlüğü ile tanıya ek yarar sağlayabilir. Ayrıca 3D-USG'nin anormal bulguların doktor ve aile tarafından çok daha çabuk ve açık olarak anlaşılmasını sağladığını düşünüyoruz.



RESİM 5: Gövde ve ekstremitelerin 3D-USG yüzey modunda oluşturulan görüntüsü ve fetüsün postmortem resmi.
(Renkli hali için <http://jinekoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

KAYNAKLAR

1. Rasmussen SA, Bieber FR, Benacerraf BR, Lachman RS, Rimoin DL, Holmes LB. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1996;61(1):49-58.
2. Borochowitz Z, Lachman R, Adomian GE, Spear G, Jones K, Rimoin DL. Achondrogenesis type I: delineation of further heterogeneity and identification of two distinct subgroups. *J Pediatr* 1988;112(1):23-31.
3. Spranger J. Pattern recognition in bone dysplasias. In: Papadatos CJ, Bartsocas CS, eds. *Endocrine Genetics and Genetics of Growth*. 1st ed. New York: Alan R. Liss; 1985. p. 315-42.

4. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A* 2007;143(1):1-18.
5. Mundlos, S. Defects of human skeletogenesis-models and mechanisms. In: Cardew G, Goode JA, eds. *The Molecular Basis of Skeletogenesis: Novartis Foundation Symposium 232*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2008. p.81-101.
6. Gonçalves LF, Espinoza J, Mazor M, Romero R. Newer imaging modalities in the prenatal diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24(2):115-20.
7. Garjian KV, Pretorius DH, Budorick NE, Cantrell CJ, Johnson DD, Nelson TR. Fetal skeletal dysplasia: three-dimensional US--initial experience. *Radiology* 2000;214(3):717-23.
8. Krakow D, Williams J 3rd, Poehl M, Rimoin DL, Platt LD. Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(5):467-72.
9. Moeglin D, Benoit B. Three-dimensional sonographic aspects in the antenatal diagnosis of achondroplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(1):81-3.
10. Benoit B. The value of three-dimensional ultrasonography in the screening of the fetal skeleton. *Childs Nerv Syst* 2003;19(7-8):403-9.
11. Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hörtnagel K, Nerlich A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(2):160-70.
12. Doray B, Favre R, Viville B, Langer B, Dreyfus M, Stoll C. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. *Ann Genet* 2000;43(3-4):163-9.
13. Goncalves L, Jeanty P. Fetal biometry of skeletal dysplasias: a multicentric study. *J Ultrasound Med* 1994;13(12):977-85.
14. Krakow D, Alanay Y, Rimoin LP, Lin V, Wilcox WR, Lachman RS, et al. Evaluation of prenatal-onset osteochondrodysplasias by ultrasonography: a retrospective and prospective analysis. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(15):1917-24.
15. Merz E, Miric-Tesanic D, Bahlmann F, Weber G, Hallermann C. Prenatal sonographic chest and lung measurements for predicting severe pulmonary hypoplasia. *Prenat Diagn* 1999;19(7):614-9.