

# Tanatoforik Displazinin Sonografik Tanısı: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

## SONOGRAPHIC DIAGNOSIS OF THANATOPHORIC DYSPLASIA: A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

F. Suat DEDE\*, H. İlhan ARSLANPENÇE\*, Mehmet GÖKÇÜ\*\*, Koray ALTUNAY\*\*, Orhan GELİŞEN\*\*\*

\* Uz.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi,

\*\* Asis.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi,

\*\*\* Doç.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Nadir görülen ve ölümcül seyirli bir iskelet displazisi olan tanatoforik displazinin, 23. gebelik haftasındaki bir olguda ultrasonografik tanısını ve bu konu ile ilgili literatür derlemesini sunmak.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Sosyal Sigortalar Kurumu Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi.

**Olgu Sunumu:** 23. gebelik haftasında prenatal ultrasonografi ile polihidramnios, ekstremitelerde kısalık, dar toraks kafesi, femurlarda ciddi bombeleşme ve normal kafatası görünümü ile tanı konulan Tip I tanatoforik displazi (TD I) olgusu, prognoz hakkında aile bilgilendirildikten sonra, intravajinal misoprostol uygulanarak termine edildi. Postpartum radyolojik ve morfolojik incelemeler ile tanı konfirme edildi.

**Sonuç:** Tanatoforik displazi prenatal ultrasonografi ile tanı konabilen, ölümcül seyirli bir iskelet sistemi displazisidir. İki farklı alt formu vardır: kısa, bombeleşmiş femur tip I'de gözlenirken, yonca yaprağı kafatası ve düz femur tip II'de izlenmektedir. Son yıllarda fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR-3) gen mutasyonu her iki alt tipte de tanımlanmış ve tanatoforik displazi, genetik olarak homojen bir iskelet displazisi olarak kabul edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Tanatoforik displazi, Ultrasonografi, Prenatal tanı

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:158-162

### Summary

**Background:** Thanatophoric dysplasia is rarely seen lethal skeletal dysplasia. Our aim is to report, sonographic diagnosis of thanatophoric dysplasia type I (TD I) in 23rd week of pregnancy and review of literature.

**Institution:** SSK Ankara Maternity and Women's Hospital.

**Case Report:** The diagnosis of thanatophoric dysplasia type I was made with the findings of polyhydramnios, short limbs, narrow thoracic cage, severe femoral bowing and normal skull structure on prenatal ultrasound at 23 weeks' gestation. Pregnancy was successfully terminated with application of intravaginal misoprostol after the family was informed about the prognosis. Diagnosis was confirmed with morphologic and radiologic studies after birth.

**Conclusion:** Thanatophoric dysplasia is a lethal skeletal system disease that can be diagnosed with prenatal ultrasonography. There are two major subtypes: a short, curved femur characterizes type I, and a straighter femur with cloverleaf skull characterizes type II. Recently, mutations in the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR-3) gene have been identified in both subtypes, which suggest that thanatophoric dysplasia is a genetically homogenous skeletal disorder.

**Key Words:** Thanatophoric dysplasia, Ultrasonography, Prenatal diagnosis

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:158-162

Tanatoforik displazi (TD), muhtemelen en sık görülen letal seyirli iskelet displazisi olup, yaklaşık 20.000 doğumda bir görülür (1-2). Tanatoforik kelimesinin kökeni Yunanca olup thanatos (ölü doğum) anlamına gelmektedir. Bu nadir görülen anomalinin isminin ölü doğum anlamına gelmesinin nedeni, etkilenen bireylerin post partum 48 saat içinde dar torasik kavite veya pulmoner hipoplaziden kaynaklanan solunum yetmezliğinden ölmeleridir. Hastalık, bu isim altında ilk defa 1967 yılında Maroteaux tarafından tanımlanmıştır (3). Tanatoforik displazi ekstremitelerin mikromelik kısalığı, dar torasik kavite, frontal şişlikle beraber görülen makrosefali (yonca yaprağı kafatası), kısmen normal gövde uzunluğu, bombeleşmiş uzuvlar ve düzleşmiş vertebral yapı (platispondili) ile karakterizedir

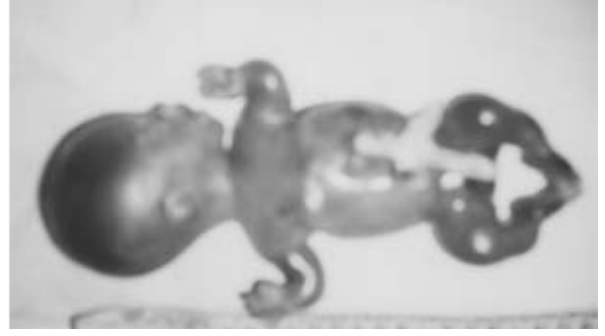
(4). TD, yonca yaprağı şeklindeki kafatasının görülüp görülmemesine göre iki gruba ayrılır. Diğer bir klasifikasyon ise, bombeleşmiş veya düz femurların görülmesine göre yapılır (5). Tip 1 tanatoforik displazi (TD I), bombeleşmiş femurlar (telefon ahizesi görünümü) ve sıklıkla normal kafatası görünümü ile karakterizedir. Buna karşın, tip 2 tanatoforik displazide (TD II) düz femurlar ve buna eşlik eden yonca yaprağı görümlü kafatası mevcuttur (6).

### Olgu Sunumu

30 yaşında (gravida:5, para:1) son adet tarihine göre 22 haftalık gebeliği olan ve bir görüntüleme merkezinde yapılan ultrasonografisinde fetal femur, humerus, radius,



**Şekil 1.** 23 haftalık tanatoforik displazi olgusunun sonografik görüntüsü. Longitudinal kesitte düzleşmiş vertebral yapı ve normalden kısa ekstremiteler izlenmektedir.



**Şekil 2.** 23 haftalık tanatoforik displazi olgusunun doğum sonrası görüntüsü. Torasik kafesin basıklaşması ve ekstremitelerin tipik yapısı izlenmektedir.

ulna, tibia ve fibulaların normalden kısa saptanması üzerine fetal anomali düşünülerek hastanemiz perinatoloji bölümüne sevk edilen olguda, ultrasonografide fetal biparietal çap (BPD=58.7mm) ve baş çevresi (HC= 201.2mm) 24. gebelik haftası ile uyumlu olarak bulundu. Uzun kemiklerde yapılan ölçümlerde femur uzunluğu (FL=13.7mm) 14 hafta, humerus uzunluğu (HL=13mm) 14 hafta ile uyumlu olmak üzere tibia, ulna, radius ve fibula ölçümleri 5. persentilin altında bulundu. Toraksta daralma gözlenen olgusunun yapılan ölçümlerde toraks ve abdomen çapının oranı (TC/AC) 0.70 olarak bulundu. Amniotik sıvı normal olarak saptanırken, plasenta grade 1 ve posterior yerleşimli, fetal kardiyak aktivite pozitif ve ritmik, fetal mide ve mesane normaldi ancak vertebral yapılarda düzleşme ve basıklık (platispondili) mevcuttu (Şekil 1). Tahmini fetal ağırlığı 663 g olarak saptanan fetusa bu ultrasonografik bulgular ile TD I ön tanısı kondu.

Fetusun durumu aile ile tartışıldı ve aile prognoz hakkında bilgilendirildi. Anne ve babanın yazılı onayı alındıktan sonra gebeliğin terminasyonuna karar verildi. Misoprostol ile eylem indüksiyonu yapıldı ve 470 g, 25 cm erkek bebek doğurtuldu. Yapılan genel vücut incelemesinde bütün ekstremitelerin normalden kısa, parmakların kısa ve şişkin olduğu ve toraks çevresinin abdomen çevresine göre darlık gösterdiği izlendi (Şekil 2). Çekilen tüm vücut grafisinde uzun kemiklerin kıvrılmış olduğu ve karakteristik bombeleşmiş femur görünümü izlendi. Uzun kemiklerin diafizinde kabalaşma ve metafizlerde ise dışa dönük künt görünüm mevcuttu. Tibia oldukça kısa ve toraks, kısa kostalarla beraber dar olarak izlendi. Omurgalarda vertebraların ciddi şekilde basıklaşmasına bağlı olarak tipik "H" görünümü izlendi (Şekil 3).

### Tartışma

Tanatoforik displazi ölümcül seyirli bir neonatal iskelet displazisidir. Olguların çoğu hayatın erken evrelerinde



**Şekil 3.** 23 haftalık tanatoforik displazi olgusunun X-ray görüntüsü. Femurlarda ciddi bombeleşme ve normalden kısa ekstremiteleri belirgin.

solunum yetmezliğinden kaybedilmektedir. Ancak literatürde uzun süreli yaşam şansı bulan olgular tanımlanmıştır. Şimdiye kadar doğumdan sonra yaşamaya devam eden üç olgudan en uzun süre hayatta kalmış olanı Japonya'da doğduktan hemen sonra, respiratuar yetmezlik nedeni ile 9 yıl boyunca mekanik ventilatöre bağlı kalmıştır. Bu olgu 9 yaşında ve halen 4700gr ağırlıkta, 49 cm boyundadır ve ciddi mental retardasyonu mevcuttur (4). Klinik seyir genellikle benzer olsa da işitme kaybı (8), akantozis nigrikans (8,9) ve bilateral böbrek taşı varlığı tabloya eşlik edebilmektedir (9).

İskelet displazileri, kemik gelişim hastalıkları içinde heterojen bir grup olup prenatal ultrasonografi ile tanımlanabilirler. Ancak spesifik tanı güç olduğundan radyolojik, patolojik ve moleküler genetik incelemelere sıklıkla ihtiyaç duyulur.

Tanatoforik displazili bir çok olguda ailesel risk olmaması nedeni ile, bu olguların büyük kısmı ancak üçüncü trimesterde gebeliğin gününe göre büyük olması yada polihidramnios gibi obstetrik nedenler sonucunda yapılan ultrasonografik çalışmalar ile tespit edilmektedirler. Bununla beraber bir çok olgu, ikinci trimesterde karakteristik görünümüleri ile teşhis edilebilirler. Embriyonik periyodun sonunda (10. menstürel hafta) ekstremiteler, yetişkine benzer formda ve relatif olarak benzer bir pozisyonundaki yapılara farklılaşırlar (10). Bu tanının 24. hafta veya daha önce ultrasonografik olarak konabileceği anlamına gelmekle beraber daha önce 13. haftada normal olarak değerlendirilen bir hastada daha sonra TD geliştiği bildirilmiştir (11).

Son yıllarda fetal kas iskelet sistemi anormalliklerinin belirlenmesinde yüksek rezolusyonlu gerçek-zamanlı ultrasonografi primer, sensitivitesi yüksek bir prenatal tanı metodu haline gelmiştir. Yaklaşık yirmi yıldır ultrasonografi ile TD tanısı konabilmesi bu metodun halen genel kabul gören, tarama fonksiyonunun yanında, aynı zamanda yüksek prediktifitesi olan bir yöntem olarak da kabul edilmesine neden olmuştur (12). Yapılan bir çalışmada ölümcül iskelet sistemi displazilerinin antenatal ultrasonografi ile tanısı 27 olgudan 26'sında yapılabilmektedir (13). 3 boyutlu (3D) ultrasonografinin yaygınlaşması da ultrasonografi ile iskelet sistemi deformitelerine tanı konabilmesini, özellikle yüz anomalilerinin belirlenmesini kolaylaştırarak arttırmaktadır (14, 15).

Ultrasonografide kısa ekstremitelerin varlığı her olguda görülmesine rağmen telefon ahizesi benzeri femur gibi karakteristik bulguların görülmesi ile TD I olguları ve yonca yaprağı görümlü kafatası bulgusu ile TD II olguları, 15. gebelik haftasında veya daha önce saptanabilir (16, 17). Yonca yaprağı deformitesi (kleeblattsekadel) sıklıkla hidrosefali ve kranium genişlemesi ile beraber görülüp prematür kraniosinostozis sonucu oluşur. Bu deformitenin saptanması tanı koymak için yararlı bir bulgu olmanın yanında femoral bombeleşme, düzleşmiş vertebral yapı (platispondili), mikromelia ve polihidramnios saptanması tanı koymak için yeterli ultrasonografik kriterler sayılır. Ayrıca, karakteristik sonografik bulgulara ek olarak bazı ipuçları tanıda faydalı olabilir. Kalache ve arkadaşları (18), iki boyutlu ultrasonografi ile bir TD II olgusunda parsiyel korpus kollozum agenezi (ACC) varlığını bildirmişler ve yonca yaprağı kafatası oluşumu ile parsiyel ACC arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır.

Weber ve arkadaşlarının 35 haftalık preterm TD I'i bulunan bir yenidoğan üzerinde yapmış olduğu radyolojik, morfolojik ve histolojik çalışmada, bu hastalarda görülen tubüler kemiklerdeki eğilmenin nedeninin spesifik kartilaj yapısındaki instabilite olduğu saptanmıştır. Kemiklerdeki uzamanın bozulmasının nedeni olarak ise proliferatif bölgedeki kartilaj hücrelerindeki azalmış mitotik aktivite ve bunun neticesinde metafizyal fibrovasküler yapılarıdaki

desmal osifikasyon gösterilmiştir (19). Yine Weber tarafından TD II'si olan bir hasta üzerinde yapılan radyolojik, morfolojik ve histolojik bir çalışmada TD II'de tanatoforik dokuların arasında TD I'e göre daha fazla sayıda normal kartilaj-kemik dokusunun bulunduğu, ayrıca mekanik stabilitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu tipteki bir yapının daha az kıvrılmış ve daha uzun kemiklere neden olduğu, ve platispondilinin daha az belirgin olmasına neden olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde kafatası tabanında relatif olarak normal kartilaj-kemik dokusunun büyümesi erken sinostoza ve kranial sutürlerin ardışık ossifikasyonu sonucu yonca yaprağı deformitesine neden olmaktadır (20). Her iki form arasındaki bu morfolojik farklılığın iki ayrı antiteyi yansıtmadığı fakat aynı antitenin farklı zamanlarda oluşan mutasyonal olaylar sonucunda geliştiği düşünülmektedir.

TD olgularında nöropatolojik inceleme sonuçlarına bakıldığında, TD I ile TD II arasında merkezi sinir sistemi anomalileri arasında belirgin bir fark olmadığı gözlenmektedir (21). Sıklıkla rastlanan bulgular arasında temporal kortikal polimikrogyria, leptomenigeal heterotopi, hippokampusta kornu ammonis (CA) piramidal hücrelerinde anormal dizilimhipoplastik dentat girus, amigdaloid cisimde hiperplazi ve meninkslerde heterotopik nöroglial dokuların bulunması sayılabilir (21, 22). Bu bulgular TD olgularında beyinde fazla gelişim ile az gelişime ait bulguların bir arada gözlenebileceğini göstermektedir.

Son zamanlarda fibroblast growth faktör reseptörü 3 (FGFR3) gen mutasyonu her iki tipte de saptanmış olmasına rağmen bütün olgularda görülmemektedir. Oluşan mutasyon dördüncü kromozomun kısa kolunda FGFR3 lokalizasyonunda olmaktadır (16). En sık görülen mutasyon FGFR3 geninin 742. nükleotidindeki C→T translokasyonudur (23). Ancak literatürde bildirilen olgularda şimdiye kadar otuzun üzerinde farklı mutasyona rastlanmıştır (15). FGFR3 genindeki mutasyon kemik gelişiminde inhibitör rol oynamaktadır. Ayrıca FGFR3 geninde oluşan mutasyonların onkojenik potansiyel taşıdığını ortaya koyan yayınlar bulunmaktadır. Chesi ve ark. aktive FGFR3'ün bir onkojen olduğunu ve multiple myelom olgularında tümör progresyonuna eşlik ettiğini bildirmiştir (24). Ayrıca FGFR3 mutasyonu olan olgularda düşük gradeli veya yüzeysel mesane kanseri insidansının arttığını bildirilmektedir (25). Ancak bu durum FGFR3 gen mutasyonu olan serviks kanseri olgularında kanıtlanmamıştır (26). Amniyosentez ve korionik villus örnekleme (CVS) ile elde edilen materyallerde PCR-restriction enzim analizi çalışması yaparak FGFR3 gen mutasyonunu saptamak ve tanıyı bu yolla koymak mümkün olmakla birlikte, ülkemizde halen bir çok merkezde bu çalışma uygulanmamaktadır.

Tavarmina'nın TD'de 1995'te FGFR3 geninde mutasyonu belirlemesinden sonra Sawai'nin yaptığı çalışmalarda her iki tipte TD'nin nedeni olan çeşitli mutasyonlar 1998'de tanımlandı (2,23). Daha önceki çalışmalarda TD

tanısı tipik ultrasonografi bulguları ve bazen de doğumdan sonraki radyolojik bulgulara dayanıyordu. Prenatal ultrasonografi ile TD ve eşlik eden anomaliler özellikle 20. gebelik haftasından sonra rahatlıkla saptanabilir ancak femoral bombeleşme ve telefon ahizesi görünümü her olguda belirgin olmayabilir (27). Bununla beraber nadir olmakla beraber TD I'de FGFR3 mutasyonu saptanmasına rağmen ekstremitelerde belirleyici görünümü olmayan olgular da bildirilmiştir (28).

Ayrırcı tanıda torasik displazi, akondrojeniz, metafotrik displazi, osteogenezis imperfekta, kampylomelik displazi ve hipofosfatazyaya sayılabilir. Ayrıca, osteokondroplaziler arasında en sık görülen kısa uzuvlu cücelik, önem taşıyan ve tedavi ile yaşam şansı olan akondroplazi önem taşır. Ancak akondroplazilerde sadece proksimal (rizomelik) ekstremitte kısalığının görülmesi ve ailesel geçiş olması ayırt edicidir. Ayrırcı tanıdaki diğer hastalık olan torasik displazide kemiklerde bombeleşmenin olmaması, osteogenesis imperfectada, TD'de görülmeyen azalmış kemik mineralizasyonunun olması, kampilomelik displazide üst ekstremitelerin daha az etkilenmiş olması ve akondrojenizin daha ciddi mikromeli ile beraber görülmesi ve etkilenen fetuslarda polihidramniosla beraber hidrops fetalis içermesi nedeni ile ultrasonografik olarak ayırt edilebilirler (29-31).

Ultrasonografide tanı koymada güçlüklerle karşılaşabileceğimiz olgular genellikle 20. gebelik haftasından önce şüphelenilen ve karakteristik ultrasonografik bulguların net değerlendirilemediği olgulardır. Bu tip olgularda amniyosentez ve CVS ile elde edilen materyallerde PCR-restriction enzim analizi çalışması yaparak FGFR3 gen mutasyonunu saptamak veya bakılabilecek bir merkeze sevk etmek tanı koymada karşılaşılabilecek güçlükleri gidermede yardımcı olur. Ülkemizde genetik ve sitojenik çalışmaların maliyetlerinin yüksekliği ve bulunabilirliğinin kısıtlılığı bu çalışmanın TD tanısı koymada intrauterin rutin bir tanı yöntemi olmasını kısıtlamaktadır.

Bizce gebeliğin erken dönemlerinden itibaren yapılan ultrasonografik tetkiklerde iskelet sistemi distrofileri açısından dikkatli olmak, TD tanısını koymak için karakteristik ultrasonografik bulguların şüpheli olduğu durumlarda bir üst düzey ultrasonografi yapılabilecek merkeze hastanın sevk ve gerekirse amniyosentez veya CVS ile elde edilen materyallerde FGFR3 gen mutasyonu saptanmaya çalışılması bu tip hastalara yaklaşımda en uygun tanı modalitesi olarak gözükmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Orioli, Castilla, Barbosa-Neto. The birth prevalence rate for skeletal dysplasias. *J Med Genet* 1986; 23: 328-32.
- Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Wilkin DJ, Lachmann RS, Wilcox WR, Rimoin DL, Chon DH, Wasmuth JJ. Thanatophoric dysplasia caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 1995; 9 (3): 321-8.
- Maroteaux P, Lamy M, Robert JM. Thanatophoric dwarfism. *Presse Med* 1967; 75: 2519.
- 4Katsumata N, Kuno T, Miyazaki S, Miki S, Nagashima-Miyokawa A, Nimura A, Horikawa R, Tanaka T. G370C mutation in FGFR3 gene in Japanese patient with thanatophoric dysplasia. *Endocr J* 1998; 45 Suppl: 171-4.
- Corsello G, Maressi E, Rossi C, Giuffre L, Cittadini e. Thanatophoric dysplasia in monozygotic twins discordant for cloverleaf skull: prenatal diagnosis, clinical and pathological findings. *Am J Med Genet* 1992; 42(1): 122-126.
- Langer, Yang, Hall, Sommer. Thanatophoric dysplasia and cover leaf skull. *Am J Med Genet* 1987; 3: 167-79.
- Tateo K, Ichiro F, Sumio M, Noriyuki K. Markers for bone metabolism in long lived case of thanatophoric dysplasia. *Endocr J* 2000; 47: 141-4.
- Okajima K, Asai K, Niwa T, Ohki S, Sobajima H, Tyson J, Malcolm S, Wada Y. Clinical and biochemical findings of a patient with thanatophoric dysplasia type I: additional finding of dicarboxylic aciduria. *Cleft Palate Craniofac J* 2002; 39:246-8.
- Kuno T, Fujita I, Miyazaki S, Katsumata N. Markers for bone metabolism in a long-lived case of thanatophoric dysplasia. *Endocr J* 2000; 47:141-4.
- Garn SM, Burdi AR, Babler WJ, et al. Early prenatal attainment of adult metacarpal-phalangeal rankings and proportions. *Am J Phys Anthropol* 1987; 43: 327.
- Macken MB, Gratmyre EB, Rimoin DL, Lachman RS. Normal sonographic appearance of a thanatophoric dwarf fetus at 13 weeks of gestation. *Am J Rad* 1991; 156: 149-50.
- Elejalde BR. Thanatophoric dysplasia : fetal manifestations and prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1985; 22: 669-83.
- Tretter AE, Saunders RC, Meyers CM, Dungan DJ, Grumbach K, Sun CC, Campell AB, Wulsberg EA. Antenatal diagnosis of skeletal dysplasias. *Am J Med Genet* 1998; 75(5). 518-22.
- 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.
- Chih-Phing Chen, Schu-Rern Chern, Jin-Chung Shih, Wayseen Wang, Li-Fan Yeh, Tung-Yao Chang, Chin-Yuan Tzen. Prenatal diagnosis and genetic analysis of type I and II thanatophoric dysplasia. *Prenat Diagn* 2001; 21: 89-95.
- Yüce MA, Yardım T, Kurtul M, Durukan S, Gücer F. Prenatal diagnosis of thanatophoric dwarfism in second trimester. A case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998; 25(4). 149-50.
- Chang TK, Wang Y, Liu AM, Tung JC. Thanatophoric dysplasia type I. *Acta Pediatr Taiwan* 2001; 42(1): 39-41.
- Kalache KD, Lehmann K, Chaoui R, Kivelitz DE, Mundlos S, Bollmann R. Prenatal diagnosis of the corpus callosum in a fetus with thanatophoric dysplasia type 2. *Prenat Diagn* 2002; 22:404-7.
- Weber M, Johannisson R, Carstens C, Pauschert R, Niethard FU. Thanatophoric dysplasia type 2: new entity?. *J Pediatr Orthop B* 1998; 7(1): 10-22.
- Weber M, Johannisson T, Thomsen M, Rehder H, Niethard FU. Thanatophoric dysplasia type 1: new radiologic, morphologic, and histiologic aspects toward the exact definition of the disorder. *J Pediatr Orthop B* 1998; 7(1): 1-9.
- Noronha L, Prevedello LM, Maggio EM, Serapiao MJ, Torres LF. Thanatophoric dysplasia: report of 2 cases with neuropathological study. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60:133-7.
- Yamaguchi K, Honma K. Autopsy case of thanatophoric dysplasia: observations on the serial sections of the brain. *Neuropathology* 2001; 21:222-8.

23. Swai H, Komori S, Ida A, Henmi T, Bessho T, Koyama K. Prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia by mutational analysis of the FGFR3 receptor gene and a proposed correction of previously published PCR results. *Prenat Diagn* 1999; 19(1): 21-4.
  24. Chesi M, Brents LA, Ely SA, Bais C, Robbani DF, Mesri EA, Kuehl WM, Bergsagel PL. Activated fibroblast growth factor receptor 3 is an oncogene that contributes to tumor progression in multiple myeloma. *Blood* 2001; 97:729-36.
  25. Kimura T, Suzuki H, Ohashi T, Asano K, Kiyota H, Eto Y. The incidence of thanatophoric dysplasia mutations in FGFR3 gene is higher in low-grade or superficial bladder carcinomas. *Cancer* 2001; 92:2555-61.
  26. Dai H, Holm R, Kristensen GB, Abeler VM, Borresen-Dale AL, Helland A. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) – analyses of the S249C mutation and protein expression in primary cervical carcinomas. *Anal Cell Pathol* 2001; 23:45-9.
  27. Yang SS. The skeletal system. In: *Fetal and Perinatal Pathology* (2nd ed.), Edited by Wiggleworth JS, Singer DB. Massachusetts, Blackwell Science, 1986; 1038-82.
  28. Camera G, Baldi M, Baffico M, Pazzolo S: An unusual radiologic finding in TD I with common mutations of FGFR3 gene 1997. *Am j Med Genet*; 71: 122-3.
  29. Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformations*. Philadelphia: WB Saunders. 1997. p. 338.
  30. Preterious DH, Rumack CM, Manco-Johnson ML. Specific skeletal dysplasias in utero: Sonographic diagnosis. *Radiology* 1986; 159:237-47.
  31. Tennstedt C, Bartho S, Bollmann R. Osteochondrodysplasias. Prenatal diagnosis and pathological anatomic findings. *Zentralbl Pathol* 1993; 139(1). 71-80.
- 

**Geliş Tarihi:** 03.04.2002

**Yazışma Adresi:** Dr. F. Suat DEDE  
SSK Ankara Doğumevi ve  
Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, ANKARA