

OLGU SUNUMLARI

OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA TİP II (*):**İki otopsi olgusu**

OSTEOGENESIS IMPERFECTA TYPE II: Two autopsy cases

**Fatma Nur AKTAŞ
Güzide GÜL
Seyit KAYA
Işın ÖZEREN
Bilge KANÇEKER
Tevfik BALIOĞLU**

SUMMARY

Osteogenesis imperfecta is a systemic disease characterized by blue sclera and multiple fractures due to defective collagen production. Sillence defined 4 types of osteogenesis imperfecta in 1981. Type II and III are equivalent to type II and III "congenita" and type I and IV to "tarda". Osteogenesis Imperfecta type II is the fatal form with autosomal recessive inheritance.

Two autopsy cases (1 intrauterine death, 1 perinatal) diagnosed at SSK Tepecik Teaching Hospital are presented with histologic and radiologic findings stressing the importance of recognition and description of these cases at autopsy.

(Key Words: Perinatal autopsy, osteopeny)

ÖZET

Osteogenesis imperfecta kollajen yapım bozukluğuna bağlı çoğul kırıklar ve mavi sklera le karakterize sistemik bir hastalıktır. 1981'de Sillence 4 osteogenesis imferfekta tipi tanımlamıştır. Tip II ve III "konjenita", Tip I ve IV "tarda" ya uymaktadır. Osteogenesis imperfecta Tip II ölümcül seyreden formu olup otozomal resesif geçislidir. Olguların otopside iyi tanınıp, tanımlanmasının önemini vurgulayabilmek amacıyla SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Patoloji bölümünde tanı almış biri ana karnında ölüm ve diğeri perinatal olmak üzere iki otopsi olgusu radyolojik ve morfolojik ayrıntıları ile sunulmuştur.

(Anahtar Sözcükler: Perinatal otopsi, osteopeni)

Patoloji Bölümü (Uz.Dr.F.N Aktaş, Uz.Dr.B Kançeker, Dr.G Gül,
Dr.I Özeren, Dr.T Balıoğlu)
Radyoloji Bölümü (Uz.Dr.S Kaya)
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120 Yenışehir-İZMİR

XII. Ulusal Patoloji Kongresinde Poster bildiri olarak sunulmuştur.

Osteogenezis imperfekta (OI) kollajen yapım bozukluğuna bağlı çoğul kırıklar ve mavi sklera ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Ölümcül sonlanan perinatal form ve doğumda normal görünen hafif form olmak üzere iki ana klinik formu vardır: Sillence 1981 yılında OI için 4 tip önermiştir. Sil- lence'nin önerdiği tip II ve III OI konjenita'ya, Tip I ve IV OI tarda'ya uyar özelliktedir (1). Perinatal ölümcül sonlanan OI Tip II, 20.000-60.000 canlı doğumda bir görülen, otozomal resesif geçişli konjenital bir hastalık olması yanı sıra seyrek olgular da bildirilmiştir. Kız /erkek oranı 1 olarak saptanmıştır (3). Hastalık şiddeti aynı aile içinde değişik ağırlıkta olabilir (1-3). Bu klinik çeşitliliklerin nedeni moleküler düzeydeki farklılıklardır (1,4).

OI tip II'ye konjenita, fetalis, perinatal öldürücü ve Vrolik hastalığı gibi isimler de verilmiştir (1,4). Olguların çoğu erken veya ölü doğar. Canlı doğanlar birkaç saat veya gün içinde ölür (2). Ölüm nedenini, beyin kanaması, solunum yetmezliği veya üst servikal omurilik basısı oluşturur (5-7). OI konjenital formunun prenatal tanısı hamileliğin 17-18 haftasında US ile tanı konularak gebelik sonlandırılabilceği gibi 20-22 haftada fetal radyografi ve amnion sıvısı hücre kültüründe anormal kollagen kimyası saptanabilir (1,5).

Dış bakıda bebek hamilelik haftasından küçük boyuta sahiptir. Kranyal kemiklerin yumuşak oluşu yanı sıra kranyal sütür ve fontaneler geniş ve açıktır. Ekstremiteler çoğul kırıklar nedeni ile distorsiyona uğramış ve kısadır (mikromelik küçüklük). İskelet sistemi dışındaki bulgular, mavi sklera, ek- lemelerde aşırı esneklik olabilir (1,2).

Radyolojik olarak uzun kemikler kısa ve geniştir. Kemiklerde çok sayıda kırıklar yanı sıra köşelenme, kavis ve kemikleşmede yetersizlik izlenir. Kırıklar sonucu gelişen kal- lus nedeni ile yerel kemik kalınlaşması iz- lenir. Kostalardaki kırıklar radyolojik olarak tesbih dizisi görünümü yanı sıra, göğüs boşluğunun kum saati tarzında daralmasına neden olur. Kafa kemikleri ince ve yaşa göre kemikleşme kusurunu yansıtır niteliktedir.

Vertebrada osteopeni ve plastispondili görü- lür (6).

Mikroskopik incelemede metafiz ve di- yafizde kemik korteksinde kemikleşme ye- tersizliği temel patolojiyi oluşturur. Matriks az miktarda olduğu için osteositler birbirine yakın düzenlenmiştir. Kemik spiküllerinin kırık alanları düzensiz olup, fibrozis ve kal- lus formasyonu ile birliktedir. Metafizde kalsifiye kartilaj alanları dardır ve az mik- tarda bazofilik ilkel (woven) kemik izlenir. Osteoblastlar iğsi şekildedir. Diyafizde ke- mik spikülleri sayı ve boyut açısından azalmıştır. Küçük medüller kemik spikülleri ve korteks ileri derecede incedir ve ilkel (woven) kemik içerir (1,4).

Biyokimyasal çalışmalar ile tip I pro- kollajen salgısında bozukluk gösterilmiştir. Fibroblast tarafından sentez edilen tip 1 pro- kollajenin iki pro- α I halkasından birinin anormal kısalığı söz konusudur (1,4).

Aynı hastalık grubunda olmakla birlikte, Silence'in tarif ettiği OI tip III de otosomal resesif nadir bir formdur. Ancak tip III de doğumda bebeğin ağırlı mve boyu nor- maldir. Osteopeni kranyal kemiklerde be- lirgin değildir. Büyüme geriliği ve iskelet deformiteleri süreci doğumdan sonra be- lirinleşir. Skleralar doğumda mavidir, yaşamın dahi ileri dönemlerinde maviliği azalır. Ölüm genellikle çocukluk döneminde izlenir. Radyolojik olarak Tip II deki gibi tes- bih tanesi görünümüne neden olan kosta kırıkları izlenmez. Uzun kemiklerde me- tafizde kırıntı tarzında çoğul kırıklar iz- lenir.

Ayırıcı tanı, Akondrogenezis (A) tip I ve Hipofosfatazya konjenital öldürücü form ile yapılmalıdır. Akondrogenezis tip I perinatal dönemde ölümsle sonlanan otozomal resesif bir hastalık olup ekstremitelerde kısalığına gövde kısalığının da eşlik etmesi ile ilk bakışta ayrılır. Genellikle doğuştan kalp anomalileri eşlik eder. İskiyon pupis ve vertebrada ke- mikleşme izlenmemesi karakteristiktir. A Tip I'de kranyal kemiklerde kemikleşmede azlık ve kostaların inceliği nedeni ile çoğul kosta kırıkları mevcuttur. Histopatolojik

olarak büyüme çizgisinde kırıldak kordonları kısa ve düzensizdir (1). OI'dan gövde kısalığı, kalp anomalisi ve iskiyon pubis ve vertebrada kemikleşmenin olmayışı yanı sıra mikroskopik olarak büyüme bölgesinde kırırdağın geri ve düzensiz oluşu ile ayrılır (1).

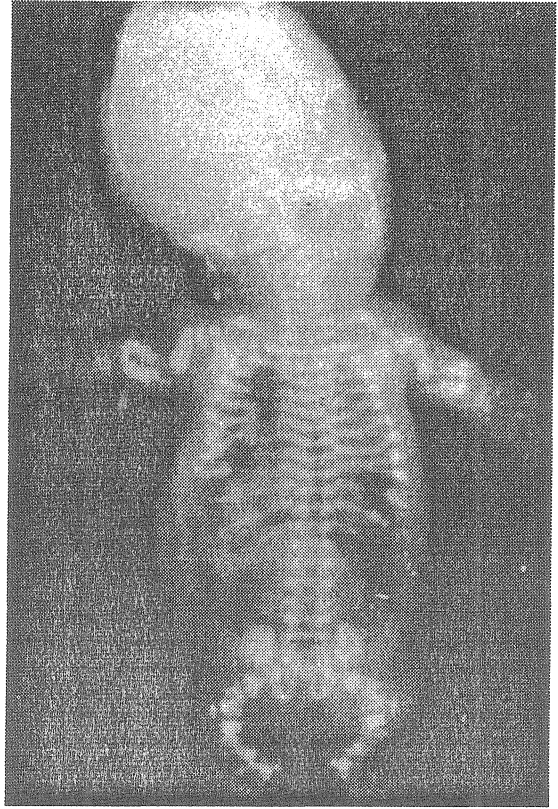
Öldürücü formdaki hipofosfotazyta otozomal resesiftir ve yenidoğanda rikets ve kondrodizplazi görüntüsündedir. Ekstremiteler ve gövde kısalığı mevcuttur. Bebekler genellikle gebelik sonuna ulaşır. Radyolojik olarak iskelet sisteminde ağır rikets bulguları ve kemikleşmede yetersizlik vardır. Tubüller kemikler incedir. Metafizde çukurlaşma ve düzensizlik vardır. Kırıklar sıktır. Kranyal kemikler küçük ve az mineralizedir. Mavi sklera olmayışı, gövde kısalığı varlığı, tübüler kemiklerin ince oluşu önemli ayırıcı tanı özellikleridir.

OLGU 1

Son adet tarihine göre 22 haftalık, 1 doğum yapmış bir kadının bebeği (E.G.)



RESİM 1: I grafi

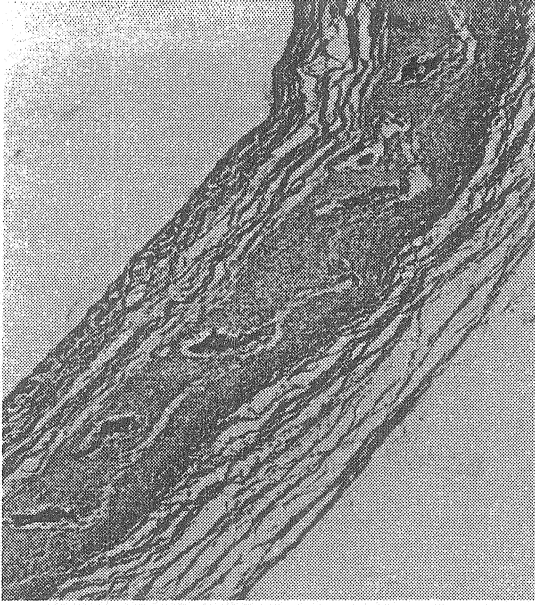


RESİM 2: I grafi

durdurulamayarak düşük nedeni ile kaybedilmiş olup, prenatal US tanıları yoktur. Dış bakıda kol ve bacaklar kısa ve deforme görünümde, kafa kemikleri ince sklera mavi renkte izlendi. Baş-makat uzunluğu 7.5 cm (N:18±2cm), baş-topuk uzunluğu 8.5 cm (N:26±3cm), ekstremiteler gövdeye göre çok kısa ve deforme görünümde olup, üst ekstremiteler boyu 1.4cm. alt ekstremiteler boyu 1.5cm. saptandı. İç organlar olağan yer ve konumunda izlendi. Direkt gafide tüm uzun kemiklerde ve kostalarda çoğul kırıklar mevcuttu. Kafa kemiklerinde kalsifikasyon yetersiz olup kemiklerin normalden ince olduğu saptandı. Patolojik olarak Osteogenezis İmperfekta Tip II tanısı kondu (Resim1,2,3).

OLGU 2

5 düşük yapmış olan R.Ö. isimli bayanın



RESİM 3: Kafa kemiği olgu I. HEx275 osteopeni

bebeği son adet tarihi göre 34 haftalık kız bebek. US'de bipariyetal çapa göre 27 haftalık, femur uzunluğuna göre 16 haftalık, alt ve üst ekstremiteler displazik, toraks hipoplazik, kranyal kemik yapısı normalden ince bulundu. Normal kendiliğinden doğumla 850 gr. ilk bebek 10 dakika sonra kaybedildi. Baş makat uzunluğu 24 cm, baş topuk uzunluğu 29 cm. olarak ölçüldü. Kafa yumuşak, su dolu torba tarzında, kemik yapı hissedilemedi. Kulak gözden çekilen hattın 0.5 cm. altında (düşük kulak), çene dudaktan 1 cm. geride ve skleralar mavi renkte izlendi. Dış bakıda kol ve bacakların gövdeye göre kısa ve deforme görünümü dikkati çekti. Gövde boyu 15 cm olup, kol boyu (omuz parmak ucu 7cm), bacak boyu (kalça topuk) 6 cm. saptandı. Direkt grafide uzun kemiklerde çoğul kırıklar nedeni ile özellikle arka-ön grafide tesbih dizisi tarzında görüntü izlendi. Kafa kemikleri ince ve vertebra gövdeleri düz olduğu saptandı. Gebelik yaşına göre küçük olduğu görüldü. Kafa derisi kaldırıldığında kafa kemiklerinin ince ve zar gibi nitelikte olduğu, beyin dokusunun akışkan, oksipital kemik ve foramen magnum çevresi kemiklerinin

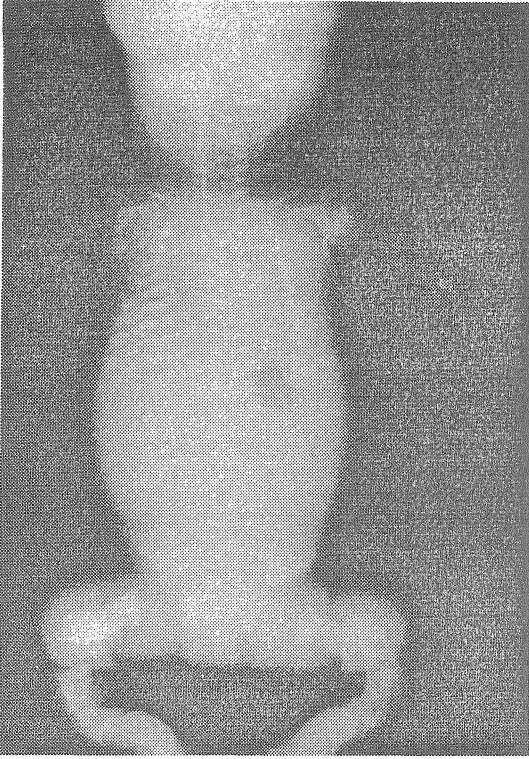
elle yoklamada yumuşak olduğu dikkati çekti. İç organlar olağan yer ve konumunda izlendi. Akciğer vücut ağırlığına göre oranlandığında hipoplazi saptandı. Patolojik olarak osteogenezis imperfekta Tip II-A (Silence 1981), akciğer hipoplazisi tanısı kondu (Resim 4,5,6)



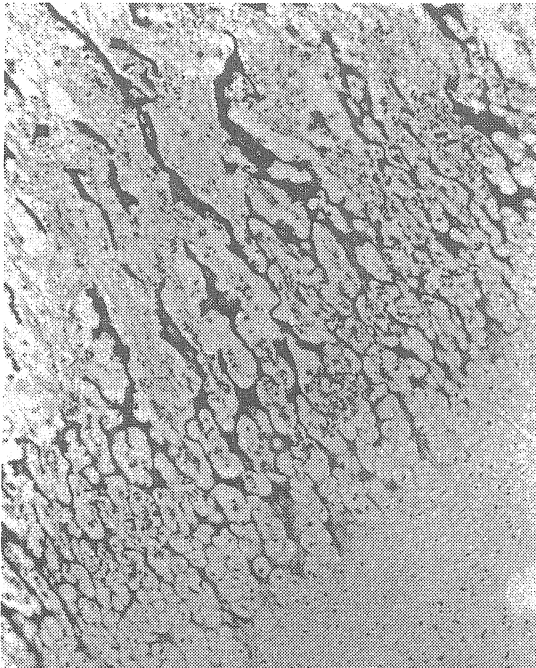
RESİM4: Olgu II

HİSTOLOJİK BULGULAR

Histolojik olarak her iki olguda da metafiz, diyafiz ve kortekste ciddi düzeyde kemikleşmede azlık, metafiz ve kalsifiye kırkırdak matriks sütunlarında darlık, ilkel (woven) kemik formu ve iç şeklinde osteoblastlar dikkati çekti. Diyafizde izlenen kemik spiküllerinin sayı ve boyut açısından azaldığı gözlemlendi. İliktaki kemik spikülleri küçük olup ince korteks, ilkel (woven) kemikten oluşmaktaydı. Osteositler küçük ve matriks yetersiz olduğu için birbirine daha yakın konumda izlendi.



RESİM 5: Olgu II grafiği



RESİM 6: Olgu II. Uzun kemik osteopeni

Kırık bölgesinde kemik spikülleri düzensiz fibrozis ve kallus yapısı ile birlikte yer almaktaydı.

TARTIŞMA

Osteogenesis imperfecta kollajen yapım bozukluğuna bağlı çoğul kırıklar ve mavi sklera ile karakterize sistemik bir hastalıktır (1). Doğustan formu otozomal resesif geçiş göstermekle birlikte sporadik olgular da rapor edilmiştir. 20.000-60.000 canlı doğumda bir karşılaşılmaktadır. Perinatal sonlandığı için olguların hemen hepsine otopside tanı konulmaktadır (3). OI'da kız-erkek oranı eşit olup olgularımızın da biri kız diğeri erkektir (6).

Silence OI'nın doğuştan formunu Tip II ve III olmak üzere iki alt grupta incelemiştir. Olgularımız intrauterin büyüme ve gelişme geriliği, kafa kemiklerinde osteopeni belirginliği, ekstremiteler kısısalığı, kostalarda radyolojik olarak tesbih tanesi görünümü nedeniyle Silence Tip II olarak kabul edilmiştir.

OI Tip II'li bebek, doğumda gebelik haftasından küçük boyuta sahiptir (1,2,5). Olgularımız son adet tarihine göre 22 ve 34 haftalık gebelik yaşı olarak hesaplanmakla birlikte baş makat uzunluğuna göre sırası ile 12 ve 27 haftalık gebelik süresi ile uyumludur.

OI olgularının çoğu ana karnında ölüm veya erken canlı doğumlar olup, canlı doğanlar birkaç saat veya gün içinde kaybedilirler (2). Olgularımızın biri ana karnında ölüm olup, diğeri erken doğumu takiben 10 dakika yaşamıştır.

Mavi sklera görülmesi tanı koydurucu klinik bulgudur (1,2,3,4).

Ayrıcı tanıda akondrogenesiz tip IA ve hipofosfatazya düşünülmelidir. Tabloda görüldüğü gibi Akondrogenesiz Tip IA'dan mavi sklera varlığı, ekstremiteler tipi cücelik, radyolojik olarak genel kemikleşme eksikliği ve kalın, kısa kırık uzun kemik varlığı, mikroskopik olarak osteopeniye rağmen büyüme çizgisinin normal görülmesi ile ayrılmıştır.

Hipofosfatazya'dan mavi sklera, ekstremité tipi cücelik, radyolojik olarak uzun kemiklerin kalın oluşu, mikroskopik olarak

osteopeniye eşlik eden normal büyüme çizgisi ile ayrılır. Tablo 1.

TABLO 1: Osteogenesis imperfekta tip II ayırıcı tanı özellikleri

		Osteogenesis İmparfekta Tip II	Akondrogenesiz Tip IA	Hipofosfatazya
	Otozomal resesif	+	+	+
	Mavi sklera	+	-	-
	Cücelik	Ekstremité	Gövde+ekstremité	Gövde+ekstremité
Radyoloji	Kemik Yoğunluğunda azlık	Genel	Lumbosakral vertebra-pubis-iskia	Genel
	Uzun kemikler	Kalın-kısa-kırık,	Kalın-kavisli	İnce-kırık
	Metafiz	Düz	Çanaklaşma	Çanaklaşma
Mikroskopi	Kemik Yoğunluğu	Az	Normal	Az
	Büyüme çizgisi	Normal	Geri-düzensiz	Düzensiz

KAYNAKLAR

1. Wiggelesworth JS, Singer DB. *Texbook of Fetal and Perinatal Pathology*, London, Blackwell Scientific Publication, 1991 ; 1205-6.

2. Marcove RC, Arlen M. *Atlas of Bone Pathology with Clinic and Radiographic Correlation*. Philadelphia, Lippincott Company, 1992 : 1121.

3. Dölnert W. *Radiology Review Manual*. Sec Edit. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993 ; 80-1.

4. Silence D. *Osteogenesis Imperfecta. An expanding panorama of variants*. *Clin Orthop*, 1981 ; 159 : 10-25.

5. Shapiro JE, Phillips JA, Byers PH, et al. *Prenatal diagnosis of lethal perinatal osteogenesis imperfecta (OI tip II)* *J Pediatr* 1982 ; 100 : 127-33.

6. Stocker T, Delner LP. *Padiatric Pathology*, Philadelphia, Lippincott, 1992 ; 1151

7. Darwin J. *Heritable diseases of collagen*: *N Engl J Med*. 1984 ; 331 : 376-86.