



Nilay HAKAN ^{1,a}
Petek Uzay ÇETİNKAYA ^{2,b}
Mustafa AYDIN ^{3,c}

¹ Muğla Sıtkı Kocaman
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Neonatoloji Bilim Dalı,
Muğla, TÜRKİYE

² Muğla Sıtkı Kocaman
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Muğla, TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Neonatoloji Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-6575-7640

^b ORCID: 0000-0002-0236-8330

^c ORCID: 0000-0003-1555-2417

Tanatorforik Displazi Tip 1 Tanısı Konulan Bir Yenidoğan Olgusu *

Tanatorforik displazi, fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (*FGFR3*) genindeki mutasyonun neden olduğu, kısa ekstremiteler ile kendini gösteren letal bir iskelet displazisi tablosudur. Karakteristik olarak makrosefali, dar toraks yapısı, vertebralarda düzleşme, kısa ve yassı ekstremiteler ile femurda eğrilme görülür. Burada tipik klinik ve radyolojik bulguları yanında *FGFR3* gen analizi ile tanatorforik displazi tip 1 tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

34. gebelik haftasında 2160 g ağırlığında doğan olgunun fizik muayenesinde makrosefali, belirgin alın, dar göğüs kafesi, eğri ve kısa ekstremiteleri vardı. İskelet grafilerinde vertebra korpuslarında platyspondili, kısa kostalar ve kısa uzun tübüler kemikler vardı. Moleküler genetik analizde *FGFR3* geni ekzon 7'de heterozigot p.R248C (c.742C>T) mutasyonu saptandı.

İskelet displazisi bulguları olan olguların ayırıcı tanısında tanatorforik displazi de düşünülmelidir. *FGFR3* gen analizi yapıldıktan sonra aileye genetik danışmanlık verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tanatorforik displazi, iskelet displazisi, mutasyon, fibroblast büyüme faktörü 3

A Newborn Case Diagnosed with Thanatophoric Dysplasia Type 1

Thanatophoric dysplasia is a lethal skeletal dysplasia manifested by short extremities which is caused by a mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 (*FGFR3*) gene. Characteristically, macrocephaly, narrow thorax, flattening in the vertebrae, bowing in the femur with short and flat extremities is seen. Herein, we present a case of thanatophoric dysplasia type 1 diagnosed by typical clinical and radiological findings, and *FGFR3* gene analysis.

The patient born at the 34th gestational week with a 2160 g birth weight was found to have macrocephaly, marked forehead, narrow thorax, curved and short extremities on physical examination. Skeletal X-rays showed platyspondyly in the vertebral corpus, short ribs and short long tubular bones. Molecular genetic analysis revealed a heterozygous p.R248C (c.742C>T) mutation in the *FGFR3* gene exon 7.

Thanatophoric dysplasia should be considered in the differential diagnosis of cases with skeletal dysplasia.

Key words: Thanatophoric dysplasia, skeletal dysplasia, mutation, fibroblast growth factor 3

Giriş

Tanatorforik displazi (TD, OMIM: 273680), sık görülen letal bir iskelet displazisidir. İlk defa 1967 yılında Maroteux ve ark. (1) tarafından tanımlanmıştır. Sıklığının her 35.000 ile 50.000 doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir (2). Otozomal dominant kalıtıma sahip olmasına karşın ölümcül seyrettiği için vakaların tamamı yeni bir mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır (3, 4). Karakteristik olarak makrosefali, belirgin alın, çökük burun kökü, dar toraks yapısı, vertebralarda düzleşme, fazladan olan deri kıvrımları ile birlikte kısa ve yassı ekstremiteler, femurda eğrilme bulgularına rastlanır (2). Toraksın dar olması nedeniyle oluşan pulmoner hipoplazi erken postnatal dönemde en sık ölüm nedenidir (5). TD, radyolojik görünümü temel olarak iki alt tipe ayrılır. En sık görülen tip 1 formu, hafif düzeyde kraniyosinostoz ve femurda eğrilme ile karakterizedir. Buna karşın tip 2 formunda, düz femurlar ve sıklıkla kafada yonca yaprağı bulgusu vardır (2, 6). Kıkırdak dokusundaki kondrosit yapısının bozukluğuna bağlı olarak büyüme kıkırdağı gelişmemiştir. Metafizyel kemik lateral olarak büyür ve kıkırdak doku fibrotik bir haldedir (2, 3).

TD, ciddi osteokondrodiziplazilerden biri olup mikromeli ve kraniyofasiyal anomaliler ile seyreden akondroplazi gibi displastik sendromlarla karışabilir (3, 6). Bu klinik benzerlik nedeniyle kesin TD tanısı koyabilmek için moleküler analiz gerekmektedir. TD'ye fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (*FGFR3*) genindeki mutasyonlar neden olmaktadır. *FGFR3* geni 4. kromozomun kısa kolu üzerinde (4p16.3) yer alır (3). *FGFR3* proteinin en önemli etkisi kıkırdak büyümesi üzerine olduğu için kondrosit proliferasyonunu baskılayarak iskelet büyümesini sınırlar. Diğer bir deyişle bu protein kemik büyümesinin fizyolojik negatif bir regülatörüdür (7, 8).

* 55. Türk Pediatri Kurumu Kongresi, 28 Nisan - 2 Mayıs 2019, Girne / Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.

Geliş Tarihi : 22.05.2019
Kabul Tarihi : 22.10.2019

Yazışma Adresi Correspondence

Nilay HAKAN
Muğla Sıtkı Kocaman
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Neonatoloji Bilim Dalı

Muğla - TÜRKİYE

nhakan@hotmail.com

Bu makalede, prenatal dönemde yapılan ultrasonografik (USG) görüntülemelerde kısa ekstremiteler ve dar toraks yapısı bulguları olan, postnatal dönemde tipik klinik ve radyolojik bulguları yanında yapılan *FGFR3* geni dizi analizinde heterozigot mutasyon saptanan bir tanatoforik displazi tip 1 olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Otuz bir yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden 34. gebelik haftasında 2160 g ağırlığında normal vajinal yolla doğan kız bebek doğumdan sonra iç çekme tarzında solunumu ve bradikardisi olması nedeniyle balon-maske ile pozitif basınçlı ventilasyon uygulanarak yenidoğan yoğun bakım ünitesine alındı. Klinik izleminde solunum sıkıntısının devam etmesi nedeniyle entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Antenatal öyküsünde fetal USG ile femur kısalığı saptandığı öğrenildi. Olgunun anne-babası arasında akrabalık yoktu. Aile hikayesinde herhangi bir konjenital anomali öyküsü yoktu. Vücut ağırlığı 2160 g (25-50 persentil), boyu 40 cm (<10 persentil), baş çevresi 35 cm (> 97 persentil) idi. Fizik muayenesinde makrosefali, öne doğru çıkık alın, basık burun kökü, mikrognati, kısa boyun, dar göğüs kafesi, abdominal distansiyon ve kısa ekstremiteleri vardı (Şekil 1). İskelet grafilerinde hipoplastik skapula, kısa kostalar, dar toraks yapısı, H-şeklinde vertebraya eşlik eden vertebra korpuslarında platispondili, iliak karelenme ve uzun tübüler kemiklerde simetrik kısalık vardı (Şekil 2). Ekokardiyografik incelemede patent duktus arteriozus, atriyal septal defekt, pulmoner hipertansiyon, triküspit yetmezliği ve mitral yetmezlik saptandı. Kranial ve batın USG'de anormal bir bulgu yoktu. Olgudan yapılan *FGFR3* geni dizi analizi sonucunda, ekzon 7'de heterozigot p.R248C (c.742C>T) mutasyonu saptandı. Tüm bu bulgular tanatoforik displazi tip 1 (OMIM: # 187600) ile uyumluydu. Hasta, postnatal 32. günde solunum yetmezliği nedenleriyle kaybedildi. Sonraki gebelikler için aileye genetik danışmanlık verildi.



Şekil 1. Olgunun genel görünümü



Şekil 2. İskelet grafilerinde hipoplastik skapula, kısa kostalar, dar toraks yapısı, H-şeklinde vertebraya eşlik eden vertebra korpuslarında platispondili, iliak karelenme ve uzun tübüler kemiklerde simetrik kısalık dikkati çekmektedir.

Tartışma

İskelet displazilerinin birçok tipi mevcuttur. Ağır iskelet displazilerinin çoğunluğu prenatal dönemde bulgu vermesine karşın intrauterin hayatın birinci trimesterinde kemiklerdeki patolojik değişiklikleri belirlemek ve tanı koymak zordur (9). Gebeliğin 12. haftasında frontal çıkıntı, nukal geçirgenlik ve kısa ekstremiteler gibi USG bulguları spesifik iskelet displazisi tanısı koymada ve uygun obstetrik ve genetik tedavi yaklaşımını belirleme yönünden çok değerlidir. İkinci trimesterin başında kısa ve küçük toraks yapısı, uzun kemiklerde eğrilik özellikle 2D ve 3D USG görüntülemelerde saptanabilir (10). Sadece USG ile vakaların %40-88'ine doğru tanı konabildiği bildirilmiştir (11). Gebeliği sonlandırma kararı verirken tek başına toraks büyüklüğünü değerlendirmek yerine toraks çapı ve toraksın abdomene oranını değerlendirmek daha yararlıdır (12). Ciddi derecede ekstremitte kısalığı ve ileri derecede dar toraks yapısına pulmoner hipoplazinin eşlik ettiği letal iskelet displazisi tanısı/olasılığı gebeliği sonlandırmak için genellikle yeterli bir endikasyondur. Prenatal dönemde anormal USG bulguları yanında amnion sıvısından elde edilecek hücrelerden *FGFR3* gen analizi ile tanı kesinleştirilebilir (13). Olguda prenatal 18. haftada tüm ekstremitelerde kısalık ve dar toraks yapısı saptanmış olup ön planda akondroplazi, akondrojenesis ve TD düşünülmüştür. Fetal dönemde moleküler çalışma planlanmış olmasına karşın aile amniyosentez yapılmasına izin vermemiştir.

Fizik muayenede kısa boy, makrosefali, burun kökü basıklığı, normal gövde boyuna karşın dar toraks

yapısı, hipertelorizm, basık vertebra korpusu, kısa eğik uzun kemikler (mikromeli) ve hipotoni vardır. Radyolojik olarak kısa kostalar, dar toraks yapısı, yassı ve kısa vertebralar yanında genişlemiş intervertebral aralıklar görülmektedir. Skapula ve pelvis yapısı küçük, kısa ve kare seklindedir. Belirgin platispondilizis ile geniş, kısa ve kısmen eğri tübüler kemiklerden dolayı "telefon ahizesi görünümü" vardır (2). Olgunun morfolojik özellikleri ve radyolojik bulguları TD tip 1 ile uyumluydu. *FGFR3* geninin moleküler analizinde, ekzon 7'de c.742C>T nükleotid değişikliği ile heterozigot p.R248C mutasyonu saptanması sayesinde TD tip 1 tanısı doğrulandı. TD tip 1 vakalarında en sık heterozigot p.R248C (c.742C>T) mutasyonuna rastlanır (10). Bu mutasyonu c.1118A>G (Y373C) mutasyonu ve durdurucu kodon mutasyonları takip eder (14). *FGFR3* proteini üç temel bölüme ayrılır: Bunlar, üç immunglobulin benzeri bölge içeren bir ekstrasellüler alan, bir transmembran segment ve iki tirozin kinaz (TK) birimini kapsayan bir intrasellüler alandır (15). Normal şartlarda *FGFR3* geni kemik hücrelerinin gelişimi, farklılaşması ve proliferasyonunu kontrol eder. *FGFR3* mutasyonunun kazanılması ile TK bağımsız olarak aktive olur ve kemik ve kıkırdak doku ile ilgili gelişimsel defektlere yol açar. Kondrositlerin proliferasyonu ve normal hücre siklusu etkilenecek kemiklerin uygun şekilde longitudinal büyümesi engellenir (2, 3, 16). Delezoide ve ark. (17) TD'nin patomekanizmasını değerlendirdikleri çalışmalarında kıkırdak dokudaki *FGFR3*'ün yapısal aktivasyonun kondrositlerin terminal farklılaşmasını engellediğini bildirmişlerdir. Wilcox ve ark. ise (2), TD tanısı alan 91 vakayı incelemişler ve tüm vakalarda *FGFR3* mutasyonu saptamışlardır. Vakaların %81.3'ünde TD tip 1, geri kalanlarında ise TD tip 2 formunun olduğunu belirlemişlerdir. TD tip 1 mutasyon profillerini ekzon 7'de R248C ve R249C, ekzon 10 da ise Y373C'nin oluşturduğunu, diğer taraftan TD tip 2'de ise sadece K650E'nin oluşturduğunu bildirmişlerdir.

TD'ye santral sinir sistemi (SSS) anomalileri eşlik edebilir. SSS anomalileri gebeliğin geç döneminde oluşan sinostoz gibi kafatasındaki kemik değişikliklerine sekonder gelişmek yerine altta yatan *FGFR3* mutasyonu nedeniyle gelişir. Fare modelinde *FGFR3*'ün beyinde apoptozun azaltılması ve progenitör proliferasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. En tipik nöropatolojik değişiklikler megalosanfali, hipokampus displazisi, dentat nükleusun rudimenter kalması, polimikrogiri, temporal lob hiperplazisi, subependimal nöronal heterotopya ve subaraknoid nöroglial heterotopyadır. Bunlarla birlikte, temporal lob ventrikülomegalisi sık görülmektedir. Serebellum hipoplastik bir yapıda ya da normal olabilir (10, 18). Olgunun transfontanel USG görüntülemesi normal olarak değerlendirilmesine karşın kranial rudimenter rezonans görüntüleme yapılamadı. TD'li hastalarda SSS anomalileri dışında ayrıca at nalı böbrek, hidronefroz, atrial septal defekt, triküspit kapak bozuklukları, anal atrezi ve radioulnar eklem sinositozisi gibi diğer anomalilerin de eşlik edebileceği bildirilmiştir. Ayrıca literatürde TD'ye eşlik eden Pierre Robin sekansı gibi nadir olgular da bildirilmiştir (19). Sunulan olguda patent duktus arteriozus ve atriyal septal defekt eşlik eden diğer anomalilerden idi. Ayrıca olguda gözlenen pulmoner hipertansiyon tablosunun klinik takipler sırasında kendiliğinden düzeldiği gözlemlendi. Bu hastalar genellikle pulmoner hipoplazi ve solunum yetmezliği nedeniyle doğumdan kısa bir süre sonra ölürlere (20). Sunulan olguda postnatal 32. gününde solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildi.

Burada sunulan hasta prenatal dönemde dar toraks yapısı ve ekstremiteler kısıllığı saptanan bir olgu idi. Doğum sonrası klinik, radyolojik ve moleküler genetik değerlendirmeler sonucu tanatoforik displazi tip 1 tanısı konuldu. Bu yazı ile tanatoforik displazi olgularına dikkat çekmek ve ayrıca tanının doğrulanması ve genetik danışmanlık verilebilmesi için *FGFR3* gen analizinin yapılabileceğini vurgulamak istedik.

Kaynaklar

1. Maroteaux P, Lamy M, Robert JM. Thanatophoric dwarfism. *Presse Med* 1967; 75: 2519-2524.
2. Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D, et al. Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet* 1998; 78: 274-281.
3. Vogt C, Blaas HG. Thanatophoric dysplasia: Autopsy findings over a 25-year period. *Pediatr Dev Pathol* 2013; 16: 160-167.
4. Martínez-Frías ML, Ramos-Arroyo MA, Salvador J. Thanatophoric dysplasia: An autosomal dominant condition? *Am J Med Genet* 1988; 31: 815-820.
5. Baker KM, Olson DS, Harding CO, Pauli RM. Long-term survival in typical thanatophoric dysplasia type 1. *Am J Med Genet* 1997; 70: 427-436.
6. Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, et al. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 1995; 9: 321-328.
7. Rousseau F, Saugier P, Le Merrer M, et al. Stop codon *FGFR3* mutations in thanatophoric dwarfism type 1. *Nat Genet* 1995; 10: 11-12.
8. 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.
9. 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: 1917-1924.
10. Wainwright H. Thanatophoric dysplasia: A review. *S Afr Med J* 2016; 106: S50-53.
11. Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP, Chilis P, MacGregor SN. Antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 255-261.

12. Wong HS, Kidd A, Zuccollo J, et al. A case of thanatophoric dysplasia: The early prenatal 2D and 3D sonographic findings and molecular confirmation of diagnosis. *Fetal Diagn Ther* 2008; 24: 71-73.
13. Chen CP, Chern SR, Wang W, Wang TY. Second-trimester molecular diagnosis of a heterozygous 742 --> T (R248C) mutation in the FGFR3 gene in a thanatophoric dysplasia variant following suspicious ultrasound findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 272-273.
14. Xue Y, Sun A, Mekikian PB, et al. FGFR3 mutation frequency in 324 cases from the international skeletal dysplasia registry. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2: 497-503.
15. Perez-Castro AV, Wilson J, Altherr MR. Genomic organization of the human fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) gene and comparative sequence analysis with the mouse *Fgfr3* gene. *Genomics* 1997; 41: 10-16.
16. Lievens PM, Liboi E. The thanatophoric dysplasia type II mutation hampers complete maturation of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3), which activates signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) from the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2003; 278: 17344-17349.
17. Delezoide AL, Lasselín-Benoist C, Legeai-Mallet L, et al. Abnormal FGFR 3 expression in cartilage of thanatophoric dysplasia fetuses. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1899-1906.
18. Hevner RF. The cerebral cortex malformation in thanatophoric dysplasia: neuropathology and pathogenesis. *Acta Neuropathol* 2005; 110: 208-221.
19. Jones KL (Editor). *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5th Edition, Philadelphia: WB Saunders, 1997.
20. Tan AP, Priego G. Thanatophoric dysplasia type 1 with tectal plate dysplasia and aqueductal stenosis. *Childs Nerv Syst* 2019; 35: 1059-1061.