

ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA AHONROPLAZIJE

Rajko Nikolić¹, Žarko Puzigaća¹, Sanja Grković², Biljana Milanović¹, Ubavka Radivojević¹, Zoran Aleksov¹, Verica Ivanovski¹, Dijana Smolović¹

¹Klinika za humanu reprodukciju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije
"Dr Vukan Čupić", Beograd

²Laboratorija za uždene bolesti metabolizma Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije
"Dr Vukan Čupić", Beograd

ULTRASONOGRAPHIC DIAGNOSIS OF ACHONDROPLASIA

Rajko Nikolic¹, Zarko Puzigaca¹, Sanja Grkovic², Biljana Milanovic¹, Ubavka Radivojevic¹, Zoran Aleksov¹, Verica Ivanovski¹, Dijana Smolovic¹

¹Clinic for Human Reproduction, Mother and Child Health Care Institute of Serbia
"Dr Vukan Čupić", Belgrade

²Laboratory of inherited metabolic disorders, Mother and Child Health Care Institute of Serbia
"Dr Vukan Čupić", Belgrade

SAŽETAK

Achondroplazija je nasledna, autozomno dominantna bolest. Ovo oboljenje uzrokuje mutacija u FGFR3 genu (receptor 3 fibroblastnog faktora rasta). Više od 80% osoba sa achondroplazijom ima normalne roditelje, a bolest je posledica mutacije de novo. Roditelji koji imaju jedno dete sa achondroplazijom imaju mali rizik za rađanje drugog deteta sa achondroplazijom. Achondroplazija se karakteriše nenormalnim rastom kostiju što za posledicu ima kraći trup sa disproporcionalno kratkim rukama i nogama, velikom glavom i karakterističnim osobinama lica. Inteligencija i životni vek, obično su normalni. Cilj ovog rada je prikaz slučaja trudnice sa plodom sa achondroplazijom. Trudnica stara 27 godina, nulipara, upućena je u 18 nedelji trudnoće radi ekspertskog ultrazvučnog pregleda, a zbog sumnje na postojanje anomalija ploda. Biohemijski skrining ("tripl" test) urađen u 17-toj nedelji trudnoće je negativan. Kariotip ploda dobijen amniocentezom je normalan (46, XY). U uzorku amniona detektovane su zasićene masne kiseline dugih lanaca i to: C26:0 0.18 mg/L, C24:0 0.38 mg/L, odnos C26/C22 0,017. Sve navedene vrednosti su u okviru fizioloških granica za amnijsku tečnost. Ultrazvučnim pregledom je konstatovano skraćanje dugih kostiju ispod 50-tog percentila. Ultrazvučni nalaz: posteljica na prednjem zidu, glavica ploda normalne konfiguracije, preseki kroz moždane strukture uredni, AP toraksa 35 mm, četvorokomorni presek kroz srce uredan, prikazani želudac i mokraćna bešika, dužina humerusa 18 mm, radiusa 8.6 mm, dužina femura 13 mm, tibia 8 mm, fibula 8 mm. Rutinski prenatalni ultrazvučni pregled može, u drugom trimestru, otkriti skraćanje dugih kostiju kod fetusa sa achondroplazijom, dok se definitivna dijagnoza može postaviti genetskim ispitivanjem.

Ključne reči: achondroplazija, ultrasonografija

ABSTRACT

Achondroplasia is inherited in an autosomal dominant manner. This disorder is caused by mutation in FGFR3 gene (Fibroblast Growth Factor Receptor 3). Over 80% of individuals with achondroplasia have parents with normal stature and have achondroplasia as the result of a de novo gene mutation. Such parents have a low risk of having another child with achondroplasia. Achondroplasia is characterized by abnormal bone growth that results in short stature with disproportionately short arms and legs, a large head, and characteristic facial features. Intelligence and life span are usually normal. The aim of this study is a case report of pregnant woman with a fetus suffering from achondroplasia. The woman, nullipara, 27 years old, in the 18th week of pregnancy, was sent for echosonographic evaluation. Biochemical screening (triple test), performed in the 17th week of pregnancy, was negative. Fetal karyotype, obtained by amniocentesis was normal (46 XY). In the sample of amniotic fluid, saturated very long chain fatty acids were detected: C26:0 0.18 mg/L, C24:0 0.38 mg/L, ratio C26/C22 0.017. All values for the concentration of saturated very long chain fatty acids are in normal range for amniotic fluid. Ultrasound examination showed short bones of hands and legs under 50 percentile. Ultrasound findings: placenta on the front wall of the uterus, fetal head anatomy was normal, AP diameter of thorax 35 mm, standard fetal echocardiographic views were normal, stomach and urinary bladder were shown, humerus length 18 mm, radius length 8.6 mm, femur length 13 mm, tibia length 8 mm, fibula length 8 mm. Abortion was performed in the 19th week of gestation. Radiological and histopathological findings confirmed the diagnosis of achondroplasia. Ultrasonographic examination in the second trimester of pregnancy can detect shortening of long bones in the fetus suffering from achondroplasia. Diagnosis can be confirmed by using appropriate genetic test.

Key words: achondroplasia, echosonography

UVOD

Ahondroplazija je nasledna autozomno dominantna bolest koja je uzrokovana mutacijom u *FGFR3* genu (Fibroblast Growth Factor Receptor 3). *FGFR3* gen je jedini povezan sa ahondroplazijom, a otkrivene su dve njegove mutacije koje dovode do pojave bolesti (Tabela 1.). Penetracija je 100% tako da sve osobe koje imaju jedan defektan gen oboljevaju.

Mutacija	Procenat detekcije
G1138A substitucija u <i>FGFR3</i>	~98%
G1138C substitucija u <i>FGFR3</i>	~1%

Tabela 1. Mutacije *FGFR3* gena koje dovode do ahondroplazije

Karakteriše se abnormalnim rastom kostiju koji rezultuje niskim rastom sa disproporcionalnim kratkim rukama i nogama, velikom glavom i karakterističnim izgledom lica. Postoji povećan rizik od smrti u ranom detinjstvu zbog kompresije kičmene moždine i/ili opstrukcije gornjih disajnih puteva. Inteligencija i dužina života obično su normalni. Javlja se na 20000-40000 porođaja.

CILJ RADA

Cilj ovog rada je prikaz slučaja trudnice sa plodom sa ahondroplazijom.

METODE RADA

Trudnica stara 27 godina, nulipara, upućena je u 18 nedelji trudnoće radi ekspertskog ultrazvučnog pregleda, a zbog sumnje na postojanje anomalija ploda. Biohemijski skrining za Down-ov sindrom ("tripl" test) urađen u 17-toj nedelji trudnoće je negativan (ukupan rizik: godine + bihemijski markeri 1:2182). Kariotip ploda dobijen amniocentezom je normalan (46, XY). U uzorku amniona detektovane su zasićene masne kiseline dugih lanaca i to: C26:0 0.18 mg/L, C24:0 0.38 mg/L, odnos C26/C22 0,017. Sve navedene vrednosti su u okviru fizioloških granica za amnijsku tečnost.

REZULTATI RADA

Ultrazvučnim pregledom je konstatovano skraćenje dugih kostiju ispod 50-tog percentila. Ultrazvučni nalaz: posteljica na prednjem zidu, glavica ploda normalne konfiguracije, preseki kroz moždane strukture uredni, AP toraksa 35 mm, četvorokomorni presek

kroz srce uredan, prikazani želudac i mokraćna bešika, dužina humerusa 18 mm, radiusa 8.6 mm, dužina femura 13 mm, tibia 8 mm, fibula 8 mm. (Slike 1. i 2.)



Slika 1. Achondroplasia - ultrasonografski prikaz fetalnog femura



Slika 2. Achondroplasia - ultrasonografski prikaz fetalnog humerusa, ulne i radiusa

Trudnoća je prekinuta u 19 nedelji gestacije, a radiološki i patohistološki nalaz je potvrdio ultrazvučnu dijagnozu.

DISKUSIJA

Mutacija u *FGFR3* genu uzrokuje abnormalno formiranje hrskavice i skraćen rast kostiju. *FGFR3* gen je jedini povezan sa ahondroplazijom, a otkrivene su dve njegove mutacije koje dovode do pojave bolesti. Penetracija je 100% tako da sve osobe koje imaju jedan defektan gen oboljevaju.

Više od 80% pacijeta sa ahondroplazijom ima normalne roditelje, tj. bolest je rezultat de novo mutacije. Roditelji imaju mali rizik za rađanje sledećeg deteta sa ahondroplazijom. Osobe sa ahondroplazijom i normal-

nim partnerom imaju rizik od 50% da dobiju dete sa ahondroplazijom. U slučaju kada obe osobe boluju od ahondroplazije rizik od rađanja deteta sa ahondroplazijom je 25%, homozigota sa letalnim ishodom 50%, a verovatnoća rađanja normalnog deteta je 25%.

Dijagnoza se, posle rođenja, postavlja na osnovu karakterističnog kliničkog i radiografskog nalaza, a definitivna potvrda se može dobiti jedino genetskim ispitivanjem. Ovo je posledica postojanja više od 100 skeletalnih displazija. Veliki broj od njih su izuzetno retke ali, neke mogu radiografski biti vrlo slične ahondroplaziji, tako da može doći do pogrešne dijagnoze. Diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir različite tipove hipohondropalazije, tatantoforičnu displaziju i pseudoahondroplaziju (Azouz, E. M., et al., 1999.). Terapije ahondroplazije praktično nema, a u poslednje vreme se pokušava sa hormonom rasta. Pacijenti koji su podvrgnuti ovoj terapiji još uvek nisu dostigli adultno doba pa su i definitivni rezultati ovakve terapije nepoznati.

Rutinski prenatalni ultrazvučni pregled može, u drugom trimestru, otkriti skraćenje dugih kostiju kod fetusa sa ahondroplazijom (Cordone M., et al. 1993., Ruano R., et al. 2004). Specifična dijagnostika ahondroplazije nije moguća samo ultrazvučnim pregledom zbog postojanja drugih oboljenja koja se, takođe, manifestuju skraćenjem dugih kostiju fetusa. Definitivna dijagnoza se postavlja posle rođenja uz radiografski i patohistološki nalaz ili genetskim ispitivanjem. Kod trudnoća sa visokim rizikom za ahondroplaziju moguća je prenatalna dijagnostika bilo iz materijala dobijenog biopsijom čupica (CVS) ili amniocentezom (Bellus et al. 1994., Shiang et al. 1994).

ZAKLJUČCI

Rutinski prenatalni ultrazvučni pregled može, u drugom trimestru, otkriti skraćenje dugih kostiju kod fetusa sa ahondroplazijom, što je dovoljno za davanje prenatalnog saveta trudnici, ali nije dovoljno za postavljanje definitivne dijagnoze ahondroplazije. Ona se može postaviti prenatalno određivanjem specifične mutacije iz materijala dobijenog biopsijom horiona, amniocentezom ili kordocentezom ili posnatalno kliničkim, radiografskim i genetskim ispitivanjem.

LITERATURA

1. Bellus GA, Escallon CS, Ortiz de Luna R, Shumway JB, Blakemore KJ, McIntosh I, Francomano CA (1994) First-trimester prenatal diagnosis in couple at risk for homozygous achondroplasia. *Lancet* 344:1511-2
2. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, Kaitila I, McIntosh I, Francomano CA (1995) Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet* 56:368-73
3. Hall JG (1988) The natural history of achondroplasia. *Basic Life Sci* 48:3-9
4. Hall JG, Horton W, Kelly T, Scott CI (1982) Head growth in achondroplasia: use of ultrasound studies. *Am J Med Genet* 13:105
5. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF (1987) Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet* 41:454-64
6. Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Renier D, Metzger J, Maroteaux P (1980) Hydrocephalus and achondroplasia. A study of 25 observations. *Childs Brain* 7:205-19
7. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ (1994) Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 78:335-42
8. Azouz, E. M., Teebi, A. S., Chen, M.-F., Lemyre, E., and P. Glanc. "Achondroplasia, Hypochondroplasia, and Thanatophoric Dysplasia: Review and Update [Bone Dysplasia Series]," *Canadian Association of Radiologists Journal* 50(3): 185. June 1999.
9. Ruano R, Molho M, Roume J, Ville Y (2004) Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias by combining two-dimensional and three-dimensional ultrasound and intrauterine three-dimensional helical computer tomography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24:134-40
10. Cordone M, Lituania M, Bocchino G, et al. (1993) Ultrasonographic features in a case of heterozygous achondroplasia at 25 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 13:395-401