

ARTHROGRYPOSIS MULTIPLEX CONGENITA

Feze GÜNEŞ¹, Yasemin AKIN EKMEKÇİOĞLU², Ahmet ÖZGÜNER³,
Nimet KARADAYI⁴, Ayhan BARAN⁵

Burada bir olgu nedeni ile tekrar gözden geçirilen Arthrogryposis Multiplex Congenita'nın bir hastalık değil, multipl konjenital kontraktürleri belirleyen bir terim olduğu belirtilmekte ve yeni görüşlerin ışığı altında fetal gelişim esnasında eklem mobilitesinin limitasyonu sonucu oluştuğu kabul edilmektedir. Nadir bir medikal antite olarak tanımlanan bu tablo genellikle eklemlerde sertlik, distal proksimal eklemlerde ve columna vertebralisle fleksiyon kontraktürleri, kas ve bağ dokusunda hipoplazi ve/veya aplazi ile karakterizedir.

ARTHROGRYPOSIS MULTIPLEX CONGENITA

In that article, by the help of this case report we will review the last considerations about Amc. It is concluded that, Amc is not a disease but a terminology defining multipl congenital contractures, and is accepted that Amc occurs during fetal development because of mobilisation, limitation of the joints (the limitation of joint mobilisation). This is a rare picture, and generally characterised by stiffness of joints, flexion contractures of distal proximal joints and columna vertebralis, hipoplasia and/or aplasia of muscles and fibrous tissue.

İlk defa 1923'de Stern (13) tarafından tanımlanmış olan Arthrogryposis Multiplex Congenita; bir hastalık değil, multipl konjenital kontraktürleri belirleyen bir terimdir. Arthrogryposis terimi 'Eğri eklem' manasına gelmektedir. Nadir bir medikal antite olarak tanımlanan bu tablo genellikle, eklemlerde sertlik, distal proksimal eklemlerde ve columna vertebralisle fleksiyon kontraktürleri, kas ve bağ dokusunda hipoplazi veya aplazi ile karakterizedir. Multisistemik konjenital anomaliler kompleksine veya genetik ve kromozomal hastalıklara eşlik edebilir (2,13). Beş ila 10 bin canlı doğumda bir görülebilen bu medikal antite pek çok sebebe bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir ve bir tanı olarak değil de daha çok bir klinik bulgu olarak dikkate alınmalıdır. Arthrogryposis multiplex congenita; amyoplasia congenita, multipl congenital artiküler rijidite olarak da adlandırılmaktadır (2,4,13).

Etyolojiyi açıklamak için pek çok teori geliştirilmiştir. Son senelerde Arthrogryposis'in fetal gelişim esnasında eklem mobilitesinin limitasyonu sonucu oluştuğu kabul edilmiştir. Sebepi ne olursa olsun, in utero hareketlerin azlığı (fetal akinezi) Arthrogryposis'e yol açabilir (4,8,13). Eklemlerin uygun gelişimi 8. gestasyon haftasından sonra fetal hareketliliğe bağlıdır ve hareket kısıtlılığı eklem fiksasyonuna sebep olur. Fetal hareketlerde kısıtlılık birçok faktöre bağlıdır; en sık görülenleri arasında (anensefali, hidransefali ve holoporencefali gibi) büyük beyin defektleri, meningo-myelose ve ön boynuz hücre hastalığı gibi bir nörolojik defisiteye bağlı nedenler sayılabilir. Yeterli gelişim eksikliğine veya bazı durumlarda konjenital miyopatiye bağlı olarak bazı kas bozuklukları da arthrogryposis'e yol açabilir. İskelet defektleri ve bağ dokusu hastalıkları yanında, çoğul gebelikler veya oligohidramnios'da fetal eklem hareketlerinde limitasyona neden olabilen faktörlerdir. Hareket kısıtlılığı olduğunda doğal gelişim bozulur ve bu eklem kontraktürlerine neden olur.

Arthrogryposise yol açabilen nedenleri;

1. Nörojenik lezyon,

2. Muskuler lezyon,

3. Bağ dokusu lezyonu,

4. In utero hareketleri kısıtlayan mekanik güçler: deformasyonlar, bantlar, oligohidramnios, multipl fetus, bicornuate uterus.

5. Hormon ve fetal kan akımı bozuklukları,

6. In utero enfeksiyon olarak sınıflayabiliriz (1,3,4,8).

Böyle geniş bir neden spektrumunda kas mikroskopisi bulgularının, konjenital miyopatinin nörojenik atrofisinden, yalnızca minör nonspesifik değişimlere ve hatta bazen de normal histolojik görünümüne değişen bir yelpaze göstermesi doğaldır (12). Kas tonusunun azalması ve fetal hareket azlığının bazı sonuçları şunlardır; kısa kordon, kontraktürler, pectus excavatum, yüksek damak, larengeal diyafram, hidramnios, akciğer hipoplazisi, evantrasyon (3).

Arthrogryposis klinik görünümü olan olgularda EMG, kas biopsisi, iskelet grafileri, MSS'ni görüntüleme çalışmaları ve kromozom analizleri çok yararlıdır. Sendrom ile birlikte MSS anomalisi olanların prognozu çok kötüdür. Otozomal dominant distal arthrogryposis ve in utero deformasyonu olanlarda prognoz iyidir (4).

Tedavi, eklemlerin fonksiyonlarının ve mobilizasyonlarının artırılmasına yöneliktir. Doğumdan hemen sonra pasif egzersiz hareketleri, bantlama, alçı yapma genellikle pediatrik ortopedistler tarafından önerilmektedir. Cerrahi bazen eklemleri stabilize etmek ve kontraktürleri gevşetmek için gerekir (4). Hastalarda kontrakte eklemleri, pasif germe egzersizleri ile ve termoplastik atellerle açmak mümkündür. Ancak fonksiyonları korumak, korektif cerrahi işlemlerle sağlanır. Cerrahi işlemler yapılmazsa deformite kolaylıkla nüks eder (10).

OLGU

38 haftalık term SGA kız çocuk. 7.3.1994 tarihinde hastahanemiz doğum kliniğinde spontan olarak vajinal yolla makat gelişimi olarak doğmuş. 18 yaşındaki annenin ilk hamileliğinden canlı doğan bebeği. Anne hamileliğinde hastalık geçirmemiş,

1 Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği Başasistanı

2 Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği Şef Yardımcısı

3 Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği Şefi

4 Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği Şefi

5 Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Kliniği Başasistanı

herhangi bir ilaç, şua almamış, alkol sigara kullanmamış. Akriba evliliği değil. Soygeçmişte bir özellik belirtilmedi.

Çocuğun prenatal dönemine ait anne anamnezine dayanarak bir özellik bildirilmedi. Hamilelik süresince doktor takibi veya ultrason ile tetkik olmamış. Ama anne çocuğun karnındaki hareketlerinin diğer hamile annelerinin ifadesine göre çok az olduğunu hatta bunun kendisini endişeye sevk ettiğini ifade etti.

İlk defa doğum için hastahaneye başvuran anede membran rüptürü doğumda olmuş. Oligohidramnios saptanmış. Doğum sonrası 1. dakika Apgar'ı 4, 5. dakika Apgar'ı 7 olan çocuk bu nedenle ve makat doğum ve multipl konjenital anomaliler nedeni ile takip ve tedavi edilmek üzere bir saatlik iken yenidoğan servisimize yatırıldı.

Kilosu 2200 gr, boyu 48 cm, baş çevresi, 32 cm, göğüs ve karın çevreleri sırayla 27 ve 30 cm. olan bebeğin; genel durumu orta, şuuru açık, cilt rengi pembe idi, uçlarda siyanozu vardı ve deri turgoru normaldi. Haricen ekimoz, peteşi mevcut değildi. Mekonyumla boyanma yoktu. Sefalhematom saptanmadı, baş ve yüz yapısı doğal görünümde idi. Her iki hemitoraks solunuma eşit olarak iştirak ediyordu. Akciğerler kısmen açılmıştı, yer yer kreptan raller alınıyordu. Dört saat sonra akciğerler tekrar dinlendiğinde ralleri kaybolmuş akciğerlerin tamamı açılmış olarak bulundu. Kalp atımları ritmik, nabız 130/dak. idi. Patolojik ses saptanmadı, periferik nabızları alınıyordu. Batın normal bombelikte, barsak sesleri mevcuttu, organomegali ve kitle ele gelmedi. Haricen kız bebeğin dış genital organlarında patoloji saptanmadı. Emmesi mevcut olan bebeğin yakalama ve Moro reflekslerini değerlendiremedik. Çünkü her iki el yumruk pozisyonunda sıkılı ve dirseklerden fleksiyonda idi. Multipl eklem kontraktürleri nedeni ile kas tonusu değerlendirilemedi. Derin tendon refleksleri alınmadı. Pupillalar izokorik, ışık ve kornea refleksi doğaldı. Ön fontanel 2x1 cm, arka fontanel 0.3x0.3 cm açıklıkta bulundu.

Yenidoğanın üst ekstermitelerinde bilateral olarak, omuzlarda addüksiyon ve internal rotasyon, dirseklerde ve parmaklarda fleksiyon kontraktürü ve el bileklerinde dorsofleksiyon kontraktürü mevcuttu. Ayrıca da dirsek eklemlerinde webbing mevcuttu. Yani ön kol üst kola perde şeklinde bir deri bağlantısı ile sabit olarak bağlanmış görünümde idi. Alt ekstremitelerde; sol kalçada teratojenik kalça çıkığı, bilateral olarak kalça eklemlerinde fleksiyon kontraktürü, dizlerde ekstansiyon kontraktürü, ayaklarda ise pes kalkanus deformiteleri mevcuttu.

İlk 24 saat içinde yapılan laboratuvar tetkiklerinde; BK: 5400/mm³ Htc: %53, Hb: 14.8 gr/dl, Formül lökositlerde çomak: %2, parçalı: %72, lenfo: %26 bulundu. I/T oranı 0.03 olarak saptandı, toksik granülasyon yoktu ve trombosit kümeleri pozitif. İdrar tetkiki bulguları normaldi. Kan üre, şeker ve elektrolitleri normal sınırlarda idi. HBs Ag (-) idi. İkinci gün hafif sarılık gözlenen çocuğun total bilirubini %7.3, direkt %0.3, indirekt %7.0 mg/dl olarak bulundu. Annesi ile aynı olan kan gurubu 0

Rh (+) olarak saptandı. İkterin zamanla belirgin olarak artmaması üzerine bilirubin takibinden vazgeçildi. Çocuğun yenidoğan servisine kabul edilir edilmez yapılan mide aspiratında direkt yayma ile epitel hücreleri yanında PMN'ler lökositler görüldü. Ayrıca mide aspiratından yapılan kültürde Citrobakter freundii üredi, yine boğazdan alınan kültürde de aynı patolojik ajanın ürediği görüldü ve bu bakterinin Sulbaktam+Ampicillin'e hassas olduğu saptandı. Ayrıca aynı zamanda alınan göbek ve gaita kültürlerinde ise üreme olmadı. Çocuğun akciğer grafisinde kalp gölgesi normaldi, akciğer alanlarında belirgin infiltrasyon görülmedi. Çekilen kemik grafilerinde de vertebralarda anomali saptanmadı, uzun kemiklerde görünüm doğaldı ve osteoporotik bulgu yoktu. Batın ultrasonografisinde bir özellik saptanmadı. KBB muayenesi doğaldı.

Çocuğun ilk günlerde canlı olan emmesi, 3. günden itibaren tembellişmeye başladı. Nazogastrik sonda ile beslenen bebeğin kültür ve antibiogram sonuçları gelir gelmez Ampicilin+sulbaktam enj 100 mg/kg dozda başlandı, genel durumun gittikçe bozulmaya başlaması üzerine iki gün sonra tedaviye iv. Amikacin eklendi (15 mg/kg/g 2 dozda). Yatışının 7. günü yapılan hemogramında Htc: %46, Hb: 14 g/dl, BK: 10000/mm³ formül lökositlerde stab: %16, parçalı: %30, lenfosit: %54 olarak görüldü ve I/T: 0.33 idi, toksik granülasyon saptandı. Fizik muayenesinde emme refleksi kaybolan ve genel durumu iyice bozulan, siyanozu takipnesi, solunum sıkıntısı olan çocuğun, dinlemekle her iki akciğerinde yaygın kreptan raller duyuldu. Üçüncü antibiyotik olarak sefotaksim 100 mg/kg/g iv başlanan çocuğa intravenöz gammaglobulin temin edilemedi. Yatışının 9. günü yaygın peteşial döküntüler ve gastrointestinal sistem kanaması görülen çocukta genel durumun iyice bozulması ile dissemine intravasküler koagülasyon gelişerek eksitus oldu.

EMG, BBT planlandığı halde, sosyal nedenler ile her iki tetkiki de yapılmadı. Bu nedenle, tanıyı kesinleştirmek için exitus olduktan sonra aileyi ikna ederek otopsi izni aldık. Otopsi raporuna göre patolojik anatomik tanı:

1) Arthrogryposis, 2) İnterstitiel pnömoni, 3) Meningoensefalitis (viral kökenli), 4) Sefal hematom, 5) Timusta stress involüsyonu, 6) İç organlarda hiperemi (asfiksi bulguları) olarak bildirilmiş ve ölüm sebebi; interstitiel pnömoni, meningoensefalitis ve sonuçta gelişen solunum yetersizliği olarak belirlenmiştir.

Otopside; incelemeler sonucu literatürde rastlanan, arthrogryposis'e eşlik edebileceği söylenen başka bir genetik veya nörolojik bir bozukluğa ait bir bulguya rastlanmamıştır. Bulgular muskuler hipoplazi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca çizgili kaslardan yapılan biopsi sonucuna göre; deltoid ve gluteus kasının mikroskopik incelemesinde, çizgili kas lifleri çevresinde artmış oranda olgun tipte yağ dokusu kas lifleri arasına girmekte ve bazı kas gruplarının yerini almaktadır. Bazı kas hücrelerinde dejenerasyon ve boyut farkları gözlenmektedir. Sonuç; muskuler hipoplazi.

TARTIŞMA

Arthrogryposis olgularının prenatal öykülerinde fetal hareketlerin azlığı, oligohidramnios ve makat prezantasyonu bulunabilir (3,8). Hastamızda bu bulguların hepsi doğum esnasında mevcuttu.

Bu hastalık tablosunda tutulan ekstremiteler silindirik görünümündedir yani normal kontur ve deri pilileri kaybolmuştur. Cilt kalınlaşmış şekilde görülür ve eklemlere yakın bölgelerde çukurluklar (gamze) vardır. Diz, dirsek, el bileği ve diğer eklemlerde fleksiyon kontraktürü, kalça ve diğer eklemlerde dislokasyon, "clubfoot" ve sklerosis gibi yapısal deformiteler sık olarak görülür. Tutulan eklemlerde "webbing" olabilir, dirsek ve diz eklemleri ekstansiyonda ankiloze olabilir (2-4). Hastamızda her iki dirsek, kalça, ayak bileği eklemlerinde fleksiyon, dizde ekstansiyon kontraktürü ve her iki dirsek ekleminde webbing mevcuttu.

Meningomyelosel, myelodysplasia ve Potter sendromunda da benzer deformiteler görülebilir. Damak veya vertebra defektleri, sakrum ve fibula yokluğu olabilir (2,4). Hastamızda bu anomaliler görülmedi.

Bazı arthrogryposis olgularında, diyafragmatik dwarfism, myotonik muskuler dystrophy, çeşitli konjenital myopatiler ve nörojenik hastalıklarla birlikte olabilir. Mental retardasyon seyrek (2).

Multipl konjenital kontraktürleri olan infantların 1/3'ünde kasların yerini fibröz doku ve yağ dokusu almıştır (amyoplasia). Bu sporadik durum, eklemlerde rijidite, bilateral simetrik ekstremiteler tutulumu, yüzde hemanjiomlar, dirsek ve diz eklemleri çevresinde çukurluklar (gamze) ile karakterizedir. Kolların farklı postürü (omuz eklemlerinden internal rotasyon dirsekte ekstansiyon, el bileklerinde fleksiyon görünümü) klinik tanıda yardımcıdır. Bilinmeyen sebepler ile gastrochisis, amniotik bantlar ve monozigotik ikizler sıklıkla amyoplasia'ya eşlik ederler (4).

Multipl konjenital kontraktürlerin bir başka nedeni olan "Multipl Pterygium Syndrome" genellikle otosomal resessif olmakla birlikte, otosomal dominant geçişte bildirilmiştir. Karakteristik webler, parmak kontraktürleri ve yüz görünümü ancak zaman geçtikçe iyice belirginleştiğinden doğumda tanıya gitmek zordur. Doğumda parmaklar sıkıca yumruk yapılmıştır ve daha sonra camptodactili gelişir. Bu sendrom için tipik olan yüz görünümü, mikrognati, düşük ve arkaya dönük kulaklar ve pitozdur. Olguların 1/3'ünde yarık damak vardır. Özellikle boynun yan kısmı, dirsekler ve dizlerde pterygia ve web mevcuttur (ki bunlar normalde doğumda görülmez). Ayaklar pes equinovarus görünümündedir. Skolyoz ve kifoz yaygındır. Grafide sıklıkla posterior füzyon yetersizliği ile birlikte vertebral anomaliler görülür (4,7,11).

Cerebro-okulo-facio-skeletal syndrome, otosomal resessif geçişli olup konjenital kontraktürlerle karakterizedir ve çok kötü bir prognoza sahiptir. Doğum kilosu normal olan bu infantların büyümeleri çok yavaştır, genellikle beş yaştan önce ölürlür. Mikrosefali ve intrakranial kalsifikasyonlar mevcuttur, katarakt ve mikroftalmi sıklıkla (4).

Pena-Shokeir sendromu; multipl ankylosis, camptodactili, kısa umbilikal kord, pulmoner hi-

poplazi, oligohidramnios, intrauterin büyüme geriliği ile karakterizedir ve muhtemelen fetal akinezinin yol açtığı birçok durumu içermektedir. otosomal resessif geçiş bildirilmiştir. Bu durumun genetik heterogenitesine bağlı olarak spesifik nüks risklerini saptamak zordur, ama pek çok bildiri ile otosomal resessif kalıtım kaydedilmiştir. Ampirik kalıtım riski %10-15 arasında bildirilmiştir (6,9).

Arthrogryposis ise fetal hareket kısıtlılığına yol açan herhangi bir nedene sekonder olarak gelişebilen bir değişim olduğuna göre, ki bunların büyük bir çoğunluğu genetik bir nedene bağlı değildir, aynı ailede tekrar görülmesi spesifik bir anomalite gösterilemediği sürece olası değildir.

Drachman'ın çalışması (5), in utero viral enfeksiyonların myopatik arthrogryposis'e neden olabileceğini düşündürmüştür, fakat bu fenomenin insanlardaki dökümantasyonu şaşırtıcıdır. Konjenital myopatinin spesifik formlarında kontraktürler genellikle şiddetli değildir, kaslar hipoplastik değildir ve kas fibrosisi eğer varsa minördür. Karşıt olarak konjenital muskuler distrofi doğumda belirgin kontraktürler gösteren veya süt çocukluğunda bunları geliştiren infantlar saptanmıştır. Bunlarda kas biopsisi örneklerinde belirgin bağ dokusu proliferasyonu içeren nonspesifik myopatik değişiklikler azdır, diğer arthrogryposis congenita multiplex'in diğer nedenleri olabilir.

KAYNAKLAR

1. Banker BQ. Arthrogryposis multipl congenita. Spectrum of pathologic changes. Hum Patol 17:656-72,1986.
2. Behrman RE, Kliegman RM. Nelson textbook of pediatrics. Genetic skletal dysplasias. 14th edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 1992:24(58):1748.
3. Bove EK. Neuromuscular diseases. In: Stocker JT, Dehner LP (eds). Pediatric Pathology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992:2(31):1181-9.
4. Clark RD, Eteson DJ. Congenital anomalies. In: Taesch HW, Ballard RA, Avery ME (eds): Schaffer and Avery's diseases of the newborn. 6th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991:21:182-3.
5. Drachman DB, Weiner LP, Price DL, Chase J. Experimental arthrogryposis caused by viral myopathy. Arch Neural 33:362,1976.
6. Hall JG. Invited editorial comment: Analysis of Pena-Shokeir phenotype. Am J Med Genet 25:99-117,1986.
7. Herva R, Conradi NG, Kalimo H, Leisti J, Sourander D. A syndrome of multiple congenital contractures: neuropathological analysis on five fetal cases. Am J Med Genet 29: 67-76,1988.
8. Lake BD. Skeletal musculature. In: Wigglesworth JS, Singer DB (eds): textbook of fetal and perinatal pathology. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1991:2 (32):1227-8.
9. Lindhout D, Hageman G et al. The Pena-Shokeir syndrome: report of nine Dutch cases. Am J Med Genet 21: 655,1985.
10. Tachdjian, MO: Pediatric orthopedics. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990:3:2086-119.
11. Thompson EM, Donnai D, Baraitser M et al. Multiple pterygium syndrome. Evaluation of the phenotype. J Med Genet 24:733-49,1987.
12. Uchida T, Nikaha I, Yokochi K, Kochema K. Arthrogryposis multiplex congenita. A histochemical study on biopsied muscles. Pediatr Neurol 1:169-73,1985.
13. Warkany J. Congenital malformations. Arthrogryposis. Chicago: Year book medical publishers Inc., 1971:103:1011-6.