

Kraniosinostoz ve Patoloji

Craniosynostosis and Pathology

Pınar KARABAĞLI

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

Kraniosinostoz, bebeğin kafatası kemiklerinin arasındaki kranial sütürler olarak adlandırılan fibroz eklemlerinin, bir veya daha fazlasında zamanından önce kapanmasıyla karakterize bir doğum kusurudur. Buna bağlı olarak kafatasının büyümesi başa çarpık bir görünüm kazandırarak devam eder. Kraniosinostoz genellikle tek bir kranial sütürün kaynaşmasını içerir, ancak bebeğin kafatasındaki sütürlerin birden fazlasını da içerebilir (kompleks kraniosinostoz). Nadiren de olsa, kraniosinostoz bazı genetik sendromlar (sendromik kraniosinostoz) neden olabilir. Kraniosinostozu tedavi etmek, başın şeklini düzeltmek ve normal beyin büyümesine izin vermek cerrahinin amacını oluşturur. Erken teşhis ve tedavi bebeğin beyninin büyümesine ve gelişmesine yeterli alan sağlar. Kraniosinostozların patogenezinin mültifaktöriyel olduğu düşünülmekle birlikte halen tamamiyle anlaşılammıştır. Bu patolojilerin önlenmesi ve tedavisi için sütür biyolojisi, moleküler genetik ve patolojisinin anlaşılması önemli katkı sağlayacaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kraniosinostoz, Patoloji, Sütür

ABSTRACT

Craniosynostosis is a birth defect in which one or more of the fibrous joints between the bones of your baby's skull (cranial sutures) close prematurely (fuse), before your baby's brain is fully formed. Brain growth continues, giving the head a misshapen appearance. Craniosynostosis usually involves fusion of a single cranial suture, but can involve more than one of the sutures in your baby's skull (complex craniosynostosis). In rare cases, craniosynostosis is caused by certain genetic syndromes (syndromic craniosynostosis). Treating craniosynostosis involves surgery to correct the shape of the head and allow for normal brain growth. Early diagnosis and treatment allow the baby's brain adequate space to grow and develop. The pathogenesis of craniosynostosis appears to be multifactorial and is not completely understood. The advances in suture biology, molecular genetics and pathology will further contribute to the treatment and prevention of these anomalies.

KEYWORDS: Craniosynostosis, Pathology, Suture

■ GİRİŞ

Kraniosinostoz, kafatası deformiteleri ile ilişkili olarak bir veya daha fazla kranial sütürün prematür füzyonudur. Sendromik ya da izole olabilirler. Sendromik olgular daha az sıklıkla görülürler ve yüz, gövde ya da ekstremitelerde farklı görünümle birlikte gelirler. İzole kraniosinostoz en sık sagittal tipte olup bunu sırasıyla unilateral koronal, bilateral koronal, metopik ve lamboid tipler izlemektedir (24). Metopik sütür

frontal kemikleri ayırır ve fizyolojik olarak ilk kapanan sütürdür (16).

Patogenez

Kraniosinostozların patogenezinin mültifaktöriyel olduğu düşünülmekle birlikte halen tamamiyle anlaşılammıştır. Gelişme sırasında kalvaryum kemikleri ossifiye olmayan mezenkim ile ayrılır. Kemik sınırları ve mezenkim, sütür olarak adlandırılan esnek fibröz birleştirici bir yapı oluşturur. Kemik birikiminin



Yazışma adresi: Pınar KARABAĞLI

E-posta: pinarkarabagli@yahoo.com

aktif bölgeleri veya büyüme bölgeleri sütürlerde (24). Sütürün yapısı hakkında kabul gören en yaygın görüş Pritchard ve ark. tarafından altı farklı türün fetüs, genç ve erişkin materyallerinde araştırılarak ortaya atılmıştır. Buna göre iki kambiya tabakası, periostun iki kapsül tabakası ve ortada bir vasküler tabaka tanımlanmıştır (Şekil 1). Maturasyon ile birlikte, kambiyal katmanlar yerini osteoblastların tek bir katmanına bırakır, kapsüller tabakalar kalınlaşır ve orta tabaka daha vasküler hale gelir (18,26). Kalvarial kubbenin büyümekte olan beyne uyumlu olarak genişlemesi çoğunlukla andiferansiye mezenkimde yani kafatası sütürlerinde ortaya çıkar.

Modern anlamda sütür büyümesi ve sinostoz ilk kez Virchow tarafından açıklanmıştır. Buna göre kafatası büyümesi sütürlere dikey yönde olur ve bu yönde kafatası büyümesi sınırlanır (29). Kompanse eden büyüme ise Delashaw ve ark. tarafından açıklanmıştır (7). Buna göre erken kapanan sütür nedeniyle tek bir kemik plakası büyüme potansiyelini kaybeder, anormal asimetrik kemik birikimi oluşur, kapanmamış sütürler kenarları boyunca anormal kemik yapımına neden olur (7,8).

Hormonal, farmakolojik ve genetik faktörler de sütürlerin fizyolojik olarak kapanmasına katkıda bulunurlar. Hipotiroidizm olgularında hormon replasman tedavisinin metopik sinostozu neden olduğu gösterilmiştir (25). Kraniosinostozun maternal valproat kullanımı ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (2).

Özellikle moleküler genetik düzeyinde yapılan çalışmalar ile füzyon ve açıklık da dahil olmak üzere sütür biyolojisini etkileyen birçok fizyolojik mekanizma aydınlatılmıştır (14,28). Sütür mezenkiminde bulunan osteojenik progenitörler yoğunlaşma, proliferasyon ve osteojenik diferansiyasyonu takiben mineralize olur ve kalvaryumun genişlemesine izin verir. Osteogenezin pozitif ve negatif regülasyonunun büyük oranda genomik kontrol tarafından yönetildiği tezi son moleküler genetik ilerlemelerle büyük oranda doğrulanmıştır. Fibroblast büyüme faktör reseptör (FGFR) geninde, kemik morfojenetik protein (BMP)/Noggin, TWIST ve MSX2'deki mutasyonlar, kemik birikimini ve sütür açıklığını sıralanan şu yöntemlerle etkiler (4,17):

- Sütürde osteojenik hücrelerin proliferasyon, apoptoz ve diferansiyasyon oranlarının belirlenmesi,

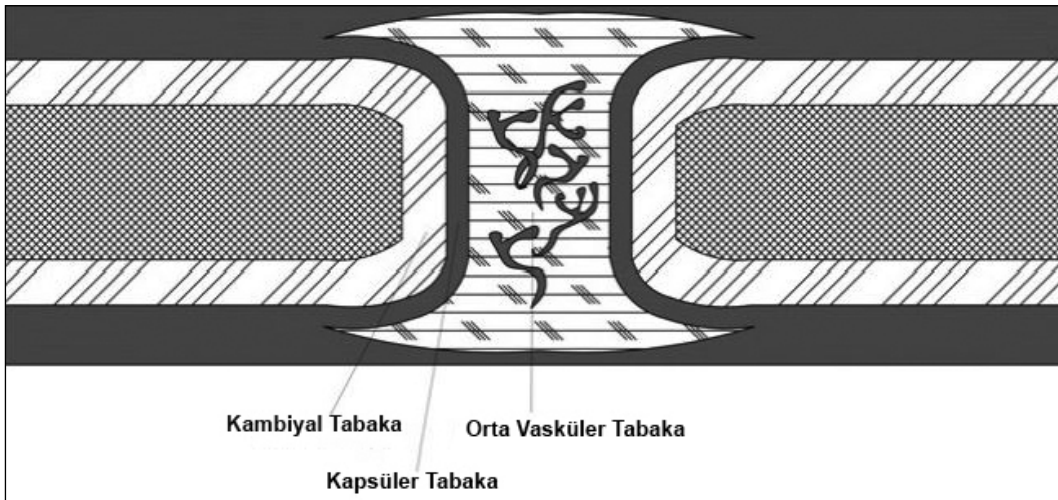
- Alttaki duradan gelen parakrin sinyalin etkisi,
- Farklı embriyonik kökenler ile iki bitişik kemik arasında sınır defekti yaratma,

FGFR mutasyonlarının büyük bir kısmı tek bir amino asidin yer değiştirmesine bağlı gelişen kraniosinostoz ile ilişkilidir. Bu missens mutasyonlar, hücresele seviyede kranial sütürün mezenkiminde osteoblastların apoptozu, diferansiyasyonu ve proliferasyonuna yol açan fonksiyon kazandıran özellikleri kodlar (10,20).

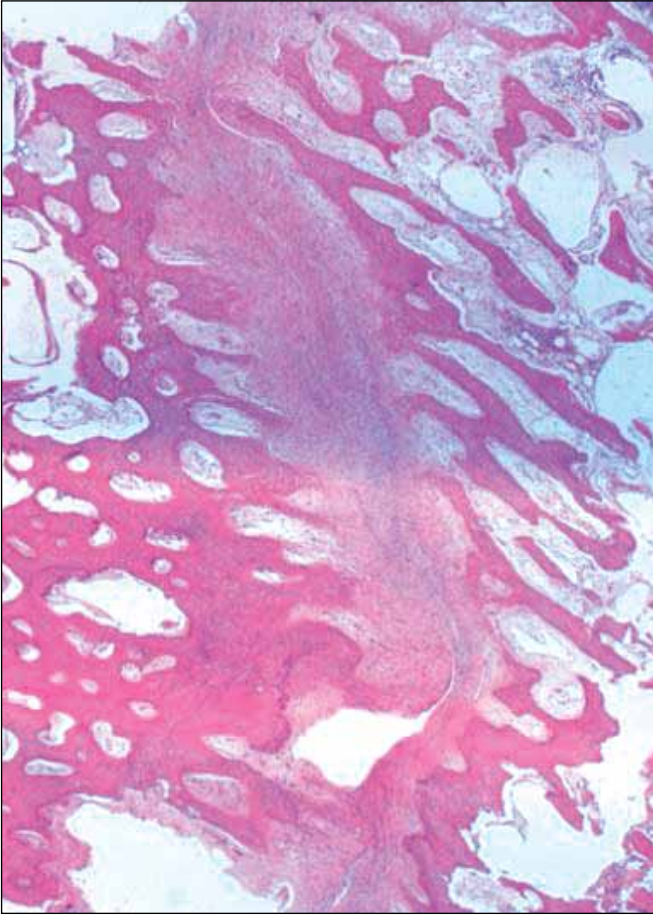
Fibroblast büyüme faktörü reseptör (FGFR)2 mutasyonları, Apert, Crouzon, Pfeiffer, Jackson-Weiss ve Beare-Stevenson cutis gyrate Sendromlarını içeren sendromik kraniosinostoz formlarında saptanmıştır (3,14,20-23,32). FGFR 3 mutasyonları kemik displazisi, yani akondroplazi olarak bilinen Akantozis nigrikanslı hastalarda Muenke Sendromuna ve Crouzon Sendromuna yol açabilir. İlginç olarak, Pfeiffer sendromu ile ilişkili FGFR1'deki heterozigot mutasyon, sırasıyla Apert ve Muenke Sendromuna neden olan FGFR2 ve FGFR3'e eşdeğer bir pozisyonda oluşur (14,23,31). FGFR'lerdeki mutasyonlar, osteojenik sütür hücrelerinin aktivitelerinde değişikliklere yol açarak genotipik çakışma nedeniyle bazı benzerlikler taşıyan fenotipik sonuçlara neden olur.

Kemik morfojenetik proteini (BMP) ve antagonisti Noggin'in, hücre sinyalleri yoluyla sütür açıklığını etkilediği gösterilmiştir (30). Fare modelindeki çalışmalar, BMP sinyallerinin ve yeni tanınan Hedgehog sinyalizasyonunun da osteojenik farklılaşmayı ve sonuçta posterofrontal sütürde yüksek ekspresyon sonucu sütür füzyonunu teşvik ettiğini göstermektedir (12). Özellikle, Indian Hedgehog ve Sonik Hedgehog osteoblast diferansiyasyonu ve kraniofasial orta hat yapılarını destekler (6,13). Sütür açıklığını korumak için bu sinyal yollarını hedeflenmesi potansiyel yöntemler olabilir.

MSX2 osteoblastların hızla bölündüğü kranial sütürlerin osteojenik cephesinde eksprese olur. Hücrelerin maturasyon evresine girmesini önler. Bu genin bir mutasyonu, otozomal dominant olmayan nonsendromik kraniosinostoz formu olan Boston tipi kraniosinostoz ile ilişkilidir (11).



Şekil 1: Sütür histolojisi.



Şekil 2: Kraniosinostozda kaynaşmış suture bölgesi (H&E, x10).

TWIST1 genindeki büyük delesyonlar ya da nonsens değişiklikler tek taraflı ya da bilateral koronal sinostoz ile karakterize otozomal dominant bir durum olan Saethre-Chotzen Sendromuyla ilişkilendirilmiştir (15,19).

Patoloji

Histopatolojik olarak kraniosinostozda, suturelerde sinostoz genellikle tek bir odaktan başlayarak değişiklik görülen sutureler boyunca yayılım gösterir (5,9,16).

Albright ve Byrd'in kraniosinostozdan etkilenen kafatası suturelerinin patolojisini değerlendirdikleri çalışmalarında makroskopik olarak metopik örneklerde dış yüzde belirgin bir kemik sırtı vardı. İç yüzeyler ise pürüzsüz ve suture üst bölgeden seçilebiliyordu (1). Mikroskopik olarak kesitlerde normal osteoklastik aktiviteye sahip normal kranial kemik izlendi. Klinik anormalliğin maksimum olduğu alanlarda, her örnek mikroskopik olarak sutureye ait bir bulgu içermeksizin tam füzyon göstermekteydi. Kaynaşan alana uzak olan suturede kemik oluşumu bulgusu yoktu.

Metopik örneklerde füzyon alanları, suture daralması ve normal sutureler gösterilmiştir. Metopik ve koronal örneklerde superiorde suture normalken orta kısımlarda aşınma ile daralmıştır, inferior bölümlerde ise füzyon vardır (Şekil 2). Bu bulgular, füzyonun suture boyunca ilerlediğini göstermektedir. Tüm suture

kalsifiye hale gelir. Bu şekilde komşu kalvaryum kemiklerinin progresif füzyonu sonucu suturelerin obliterasyonu ile kraniosinostoz gelişimi gösterilmiştir. Patolojik bulgular, kraniosinostozu erken suture kapanışı olarak tanımlanmasına rağmen normal suture kapanması gösterilememiştir. Kraniosinostoz geliştiğinde orta hatta bulunan sagittal ve metopik sutureler orta hatta bulunmayanlara göre daha fazla kabarıklık yapma eğilimi gösterirler (5,16).

Regelsberger ve ark. nonsendromik dokuz sagittal sinostoz olgusu üzerinde yaptıkları kombine analitik çalışmada ise kaynaşmış suturelerde kemik segmentlerin normal osteogenezin farklı evreleri ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (27).

■ SONUÇ

Kraniosinostozlar intrakranial anomaliler arasında nöropatolojide önemli bir grubu oluşturmaktadır. Etiyolojisi bilinmeyen bu patolojilerin önlenmesi ve tedavisi için suture biyolojisi, moleküler genetik ve patolojisinin anlaşılması önemli katkı sağlayacaktır.

■ TEŞEKKÜR

Çizimi için Kaan Karabağlı'ya teşekkür ederim.

■ KAYNAKLAR

1. Albright AL, Byrd RP: Suture pathology in craniosynostosis. *J Neurosurg* 54(3):384-387, 1981
2. Ardingner HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, Flannery DB, Pellock JM, Harrod MJ, Lammer EJ: Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 29(1):171-185, 1988
3. Burke D, Wilkes D, Blundell TL, Malcolm S: Fibroblast growth factor receptors: Lessons from the genes. *Trends Biochem Sci* 23:59-62, 1998
4. Centrella M, Spinelli HM, Persing JA, McCarthy TL: Invited discussion: The complexity of insulin-like growth factors in bone growth and remodeling. *Ann Plast Surg* 31:434-438, 1993
5. Cohen MM Jr: Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *Am J Med Genet* 47(5):581-616, 1993
6. Cohen MM Jr: The Hedgehog signaling network. *Am J Med Genet* 123A: 5-28, 2003
7. Delashaw JB, Persing JA, Broaddus WC, Jane JA: Cranial vault growth in craniosynostosis. *J Neurosurg* 70(2):159-165, 1989
8. Delashaw JB, Persing JA, Jane JA: Cranial deformation in craniosynostosis. A new explanation. *Neurosurg Clin N Am* 2(3): 611-620, 1991
9. Hinton DR, Becker LE, Muakkassa KF, Hoffman HJ: Lambdoid synostosis. Part 1. The lambdoid suture: Normal development and pathology of "synostosis". *J Neurosurg* 61(2):333-339, 1984
10. Iseki S, Wilkie AO, Morriss-Kay GM: FGFR1 and FGFR2 have distinct differentiation- and proliferation-related roles in the developing mouse skull vault. *Development* 126:5611-5620, 1999

11. Jabs EW, Muller U, Li X, Ma L, Luo W, Haworth IS, Klisak I, Sparkes R, Warman ML, Mulliken JB: A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 75: 443-450, 1993
12. Jacob S, Wu C, Freeman TA, Koyama E, Kirschner RE: Expression of Indian Hedgehog, BMP-4 and Noggin in craniosynostosis induced by fetal constraint. *Ann Plast Surg* 58(2): 215-221, 2007
13. Jian Zhu A, Scott MP: Incredible journey: How do developmental signals travel through tissue? *Genes Dev* 18:2985-2997, 2004
14. Johnson D, Wilkie AO: Craniosynostosis. *Eur J Hum Genet* 19:1-8, 2011
15. Howard TD, Paznekas WA, Green ED, Chiang LC, Ma N, Ortiz de Luna RI, Garcia Delgado C, Gonzalez-Ramos M, Kline AD, Jabs EW: Mutations in TWIST, a basic-helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 15: 36-41, 1997
16. Karabağlı P: Pathology in metopic synostosis. *Childs Nerv Syst* 29(12):2165-2170, 2013
17. Kim SW, Shim KW, Plesnila N, Kim YO, Choi JU, Kim DS: Distraction vs remodeling surgery for craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 23: 201-206, 2007
18. Manzanares MC, Goret-Nicaise M, Dhem A: Metopic sutural closure in the human skull. *J Anat* 161: 203-215, 1988
19. Merrill AE, Bochukova EG, Brugger SM, Ishii M, Pilz DT, Wall SA, Lyons KM, Wilkie AO, Maxson RE Jr: Cell mixing at a neural crest-mesoderm boundary and deficient ephrin-Eph signaling in the pathogenesis of craniosynostosis. *Hum Mol Genet* 15: 1319-1328, 2006
20. Opperman LA, Sweeney TM, Redmon J, Persing JA, Ogle RC: Tissue interactions with underlying dura mater inhibit osseous obliteration of developing cranial sutures. *Dev Dyn* 198:312-322, 1993
21. Opperman LA, Nolen AA, Ogle RC: TGF-beta 1, TGF-beta 2, and TGF-beta 3 exhibit distinct patterns of expression during cranial suture formation and obliteration in vivo and in vitro. *J Bone Miner Res* 12: 301-310, 1997
22. Ornitz DM, Itoh N: Fibroblast growth factors. *Genome Biol* 2(3):reviews3005.1-reviews3005.12, 2001
23. Ornitz DM, Marie PJ: FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev* 16: 1446-1465, 2002
24. Patel A, Terner J, Travieso R, Clune JE, Steinbacher D, Persing JA: On Bernard Sarnat's 100th birthday: Pathology and management of craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 23(1):105-112, 2012
25. Penfold JL, Simpson DA: Premature craniosynostosis-a complication of thyroid replacement therapy. *J Pediatr* 86(3): 360-363, 1975
26. Pritchard JJ, Scott JH, Girgis FG: The structure and development of cranial and facial sutures. *J Anat* 90(1):73-86, 1956
27. Regelsberger J, Milovanovic P, Schmidt T, Hahn M, Zimmermann EA, Tsokos M, Zustin J, Ritchie RO, Amling M, Busse B: Changes to the cell, tissue and architecture levels in cranial suture synostosis reveal a problem of timing in bone development. *Eur Cell Mater* 24:441-458, 2012
28. Rhee ST, El-Bassiony L, Buchman SR: Extracellular signal-related kinase and bone morphogenetic protein expression during distraction osteogenesis of the mandible: In vivo evidence of a mechanotransduction mechanism for differentiation and osteogenesis by mesenchymal precursor cells. *Plast Reconstr Surg* 117:2243-2249, 2006
29. Virchow R: Über den Cretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen. *Verh Phys Med Ges Würzburg* 2: 230, 1851
30. Warren SM, Brunet LJ, Harland RM, Economides AN, Longaker MT: The BMP antagonist noggin regulates cranial suture fusion. *Nature* 422(6932): 62562-62569, 2003
31. Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, Hayward RD, David DJ, Pulleyn LJ, Rutland P: Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 9:165-172, 1995
32. Wilkie AO: Craniosynostosis: Genes and mechanisms. *Hum Mol Genet* 6: 1647-1656, 1997