

# OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA ve OTOSKLEROZ'UN STAPES TABANINDA OLUŞTURDUĞU HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

## HISTOPATHOLOGIC FEATURES OF STAPES FOOTPLATE IN OSTEOGENESIS IMPERFECTA AND OTOSCLEROSIS

**Dr. Rıza KESER (\*), Dr. Gürsel DURSUN (\*),  
Dr. Gülen AKYOL (\*\*), Dr. Sevda MÜFTÜOĞLU (\*\*\*)**

**ÖZET :** *Osteogenesis imperfecta ve otoskleroz benzer klinik ve histopatolojik özelliklere sahip antitelendir. Ancak bu iki patolojinin birbiri ile ilişkisi konusunda tam bir görüş birliği oluşmamıştır. Bu patolojilerin stapes tabanında oluşturdukları histopatolojik değişiklikler ışık mikroskopisi altında özel boyalarla incelenerek, aradaki benzerlikler ve farklılıkların vurgulanması amaçlanmıştır.*

**Anahtar Sözcükler :** *Osteogenesis, imperfecta, Otoskleroz, Stapes tabanı, İmmünohistokimya, Histopatoloji*

**SUMMARY :** *Osteogenesis imperfecta and otosclerosis are the entities with similar clinical and histopathological features. However an agreement on the relationship between these pathologies has not been existed. It is purposed to emphasize the similarities or differences between otosclerosis and osteogenesis imperfecta by investigating histopathological features under light microscope with performing special staining methods.*

**Key Words :** *Osteogenesis imperfecta, Otosclerosis, stapes footplate, immunohistochemistry, Histopathology.*

### GİRİŞ

Osteogenesis imperfecta (oi); özellikle kemik dokusu olmak üzere tendon, ligaman, fascia, cilt, sklera, kan damarları ve dişleri etkileyen genetik bir bağ dokusu hastalığıdır. Oi hastalarının %40'unda klinik ve radyolojik olarak otoskleroz çok benzer şekilde iletim tipi işitme kaybı oluşmaktadır (9). 1918'de; Van der Hoove ve de Kelyn; Oi'nın mavi sklera, fragil kemik ve iletim tipi işitme kaybı ile karakterli bir formunu tanımlamışlar ve bu sendrom kendi isimleri ile anılmaya başlamıştır (11). Oi temporal kemikte izole olarak ya da otoskleroz ile birlikte gelişebilir. Her iki hastalığın klinik seyirleri ve histopatolojik özelliklerini kıyaslayan çeşitli araştırmalar mevcuttur. (1, 5, 7, 8, 12). Ancak aralarındaki

ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu çalışmada da Oi ile otoskleroz hastalarında total stapedektomi sonrası elde edilen stapes tabanları ışık mikroskopisi altında özel histolojik boyalarla incelenmiş ve iki hastalığın histopatolojik özelliklerinin sergilenmesi amaçlanmıştır.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 1993 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde birinde otoskleroz, diğerinde ise Oi tanısı konan 35 ve 18 yaşlarında iki bayan hasta dahil edildi. Operasyon sonunda elde edilen materyalin histopatolojik özel boya incelemeleri Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı ve immünohistokimyasal incelemeleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Otoskleroz tanısı; klinik olarak otoskopide timpan membranının normal olması, odyogramda ile-

(\* ) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Hastalıkları Anabilim Dalı

(\*\*) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

(\*\*\*) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı

tim tipi işitme kaybı bulunması, timpanogramda orta kulak basıncının 0 mm H<sub>2</sub>O olması ve stapes refleksinin olmaması ile kondu. Rosen enziyonu ile timpanotomi yapılarak stapes tabanının fikse olduğu görüldü. Klinik tanı onaylandı ve total stapedektomi yapıldı. Teflon piston uygulanarak işitmenin rekonstrüksiyonu sağlandı.

Diğer vakada ise Oi tanısı; hastada mavi sklere bulunması, iletim tipi işitme kaybı olması, stapes refleksinin bulunmaması ile kondu. Timpanotomide stapesin fikse olduğunun tespit edilmesi sonucu total stapedektomi uygulandı. Bu vakada da teflon piston ile işitmenin rekonstrüksiyonu yapıldı.

Elde edilen stapes tabanlarının histopatolojik incelemesi için, kemik dokular %10'luk formalinde tespit edildikten sonra dekalsifiye edildiler. Yedi mikromilimetrelik seri kesitler alındı. Hematoksilin - eozin boyası yanısıra, mürsün varlığının değerlendirilmesine yönelik peryodik-asid schiff (PAS), bağ dokusunun tiplendirilmesi için Masson Trikrom ve Gomori retikülün boyaları yapıldı.

Aktif destrüksiyonda etkili histiyositik hücrelerin belirlenmesi amacıyla lizozime (Biogenex) yönelik immünohistokimyasal boyama yapıldı. Boyamada streptavidin - biyotin metodu kullanıldı.

## BULGULAR

Otoskleroz kesitlerinde; matür görünümde asidofilik kemik alanları yanısıra, bazofilik immatür görünümde alanlar izlendi (Resim 1). Periferdeki bazofilik immatür alanların tedricen sentezini yeni tamamlamış izlenimi veren kemik alanlarına dönüştüğü ve orta kısımda lameler kemik olduğu dikkati çekti (Resim 2). Arada dar, küçük hücreden ve damardan fakir kanallar mevcuttu (Resim 1-2). Hiçbir alanda aktif destrüksiyonu destekler osteoklasik dev hücreler görülmedi. Kemiği destekleyen mukoperiostun kalınlığının arttığı gözlemlendi (Resim 3). Bu bulgular inaktif otosklerotik değişiklikler olarak yorumlandı. PAS boyasıyla immatür kemik alanlarında zemine mürsün varlığı, Trikrom boyasıyla kollajenik kalın fibriler bağ doku varlığı tespit edildi.

matür görünümlü kemik alanları ve orta kısımda lameler kemik olduğu dikkati çekti (Resim 2). Arada dar, küçük hücreden ve damardan fakir kanallar mevcuttu (Resim 1-2). Hiçbir alanda aktif destrüksiyonu destekler osteoklasik dev hücreler görülmedi. Kemiği destekleyen mukoperiostun kalınlığının arttığı gözlemlendi (Resim 3). Bu bulgular inaktif otosklerotik değişiklikler olarak yorumlandı. PAS boyasıyla immatür kemik alanlarında zemine mürsün varlığı, Trikrom boyasıyla kollajenik kalın fibriler bağ doku varlığı tespit edildi.

matür görünümlü kemik alanları ve orta kısımda lameler kemik olduğu dikkati çekti (Resim 2). Arada dar, küçük hücreden ve damardan fakir kanallar mevcuttu (Resim 1-2). Hiçbir alanda aktif destrüksiyonu destekler osteoklasik dev hücreler görülmedi. Kemiği destekleyen mukoperiostun kalınlığının arttığı gözlemlendi (Resim 3). Bu bulgular inaktif otosklerotik değişiklikler olarak yorumlandı. PAS boyasıyla immatür kemik alanlarında zemine mürsün varlığı, Trikrom boyasıyla kollajenik kalın fibriler bağ doku varlığı tespit edildi.

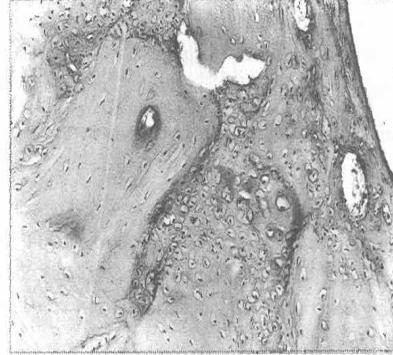
matür görünümlü kemik alanları ve orta kısımda lameler kemik olduğu dikkati çekti (Resim 2). Arada dar, küçük hücreden ve damardan fakir kanallar mevcuttu (Resim 1-2). Hiçbir alanda aktif destrüksiyonu destekler osteoklasik dev hücreler görülmedi. Kemiği destekleyen mukoperiostun kalınlığının arttığı gözlemlendi (Resim 3). Bu bulgular inaktif otosklerotik değişiklikler olarak yorumlandı. PAS boyasıyla immatür kemik alanlarında zemine mürsün varlığı, Trikrom boyasıyla kollajenik kalın fibriler bağ doku varlığı tespit edildi.

matür görünümlü kemik alanları ve orta kısımda lameler kemik olduğu dikkati çekti (Resim 2). Arada dar, küçük hücreden ve damardan fakir kanallar mevcuttu (Resim 1-2). Hiçbir alanda aktif destrüksiyonu destekler osteoklasik dev hücreler görülmedi. Kemiği destekleyen mukoperiostun kalınlığının arttığı gözlemlendi (Resim 3). Bu bulgular inaktif otosklerotik değişiklikler olarak yorumlandı. PAS boyasıyla immatür kemik alanlarında zemine mürsün varlığı, Trikrom boyasıyla kollajenik kalın fibriler bağ doku varlığı tespit edildi.

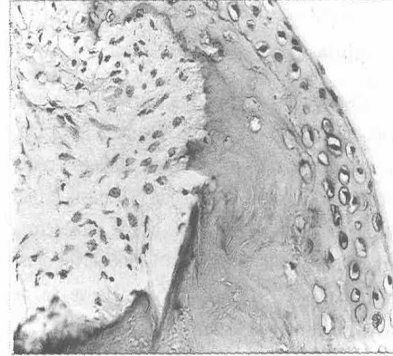
matür görünümlü kemik alanları ve orta kısımda lameler kemik olduğu dikkati çekti (Resim 2). Arada dar, küçük hücreden ve damardan fakir kanallar mevcuttu (Resim 1-2). Hiçbir alanda aktif destrüksiyonu destekler osteoklasik dev hücreler görülmedi. Kemiği destekleyen mukoperiostun kalınlığının arttığı gözlemlendi (Resim 3). Bu bulgular inaktif otosklerotik değişiklikler olarak yorumlandı. PAS boyasıyla immatür kemik alanlarında zemine mürsün varlığı, Trikrom boyasıyla kollajenik kalın fibriler bağ doku varlığı tespit edildi.



Resim 1 (HE x 10) Otoskleroz : Periferdeki immatür bazofilik alanların orta kısımlara doğru yerini matür eozinofilik alana bıraktığı görülmektedir.



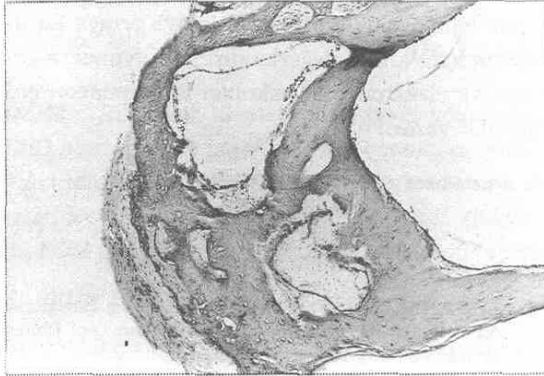
Resim 2 (HE x 20) Otoskleroz : Kondroid alanlara benzer bazofilik immatür alanlar ve bunlara komşu matür alanlar. Arada dar, damardan fakir kanallar izlenmektedir.



Resim 3 (HE x 10) Otoskleroz : Periferde immatür-kondroid alana eozinofilik matür alan ve kalınlaşmış destek bağ dokusu görülmektedir.

Ot kesitlerinde, çarpıcı olarak dilate, rezorbsiyon kaviteleri izlendi (Resim 4). Bu kavite-lerin hücre ve damardan fakir olup, yer yer cep şeklinde girintiler içerdiği gözlemlendi (Resim 5). Bu rezorbsiyon alanlarına komşu küçük bir odakta bazofilik görünümde kemik izlendi ancak lameler yeni kemik yapımı görülmedi. Lezyon inaktif

otospongiotik odak olarak kabul edildi. PAS boyası ile bazofilik alanda fokal müsün varlığı ve Retikülen boyası ile bu alana komşu olan az miktarda ince fibriler bağ doku tespit edildi. Lizozim boyası ile yapılan inceleme, hem otoskleroz hem de Oi kesitlerinde negatif sonuç verdi ve histiyositik hücre saptanmadı. Özel boyalarla yapılan histopatolojik incelemelerin sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir.



Resim 4 (HE x 10) Osteogenezis imperfekta : Dilate, rezorbsiyon kaviteleri dikkati çekmektedir.



Resim 5 (HE x 40) Osteogenezis imperfekta : Resim 4'deki dilate kavitelerin yer yer "cep'si girintileri görülmektedir. Rezorbsiyon kaviteleri periferinde fokal bazofilik-immatür alan mevcuttur ancak yeni kemik oluşumu izlenmemektedir.

Tablo 1 : Stapes tabanlarının özel boyalarla histopatolojik incelenmesi sonuçları				
PATOLOJİ	BOYA			
	PAS	Trikrom	Retikülen	Lizozim
Otoskleroz	++	++	-	-
O. Imperfekta	+	+	+	-

Boyama derecesi; boyanan alan genişliğine göre değerlendirilmiş ve (-), (+), (++) şeklinde sınıflandırılmıştır.

## TARTIŞMA

Oi ve otosklerozun ayrı antiteler mi yoksa otosklerozun Oi'nın lokalize bir şekli mi olduğu konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır (1,5, 7, 8, 12). Bu iki hastalığın aynı anda oluşmaları bile birbiriyle ilişkili olmadığını ileri sürenlere göre; Oi otosklerozdan farklı olarak hiyalinizasyona ve dolayısı ile daha ağır derecede işitme kaybı yol açmaktadır (7, 8). Ayrıca Oi otosklerozun aksine otik kapsülle sınırlı değildir (5). Altmann ve Krnofeld'de bu iki hastalığın farklı patolojiler olduğu yönünde görüş bildirmişlerdir (1). Buna karşılık, Wullstein ve ark.; otoskleroz ve Oi'nın aynı genetik anomali zemininde geliştiğini ve otosklerozun genellikle Oi'nın lokalize bir formu olduğunu iddia etmişlerdir (12).

Otosklerozun; otospongiozis, immatür bazofilik kemik oluşumu, eozinofilik matür kemik gelişimi ve immatür otosklerotik kemik oluşumu ile karakterli dört histolojik aşaması vardır (1,9, 11).

Otosklerotik lezyonlar bu gelişim evrelerine göre aktif ve inaktif olabilirler. Aktif lezyonlar osteoklast ve osteoblastik hücrelerden, damardan ve immatür kemik alanlarından zengindirler (1, 7, 9, 11). İnaktif lezyonlar ise hücreden fakir dar kanallar ve az sayıda damar içerirler. Osteoklastik dev hücreler içermezler. Solid, mozaik görünümde kemik mevcuttur. Son yıllarda tercih ettiğimiz küçük pencere tekniği ile elde edilen doku materyali histopatolojik inceleme için yeterli olmamaktadır. Bu nedenle total stapedektomi yaparak elde ettiğimiz otosklerozlu stapes tabanını histopatolojik kesitlerin incelenmesinde de inaktif tipte özellikler mevcuttu. Kesitler damardan oldukça fakirdi ve hiçbir alanda dev hücre, lizozimden zengin histiyositik hücreler izlenmiyordu. Aslında otosklerotik kemik oluşumu histolojisi olarak remisyon ve ataklar şeklinde olup, bu durum terminal inaktif kemik oluşumuna kadar sürmektedir. Bu süreç klinik bulgu vermeden çok önce başlamaktadır. Gerçekten de histolojik otosklerotik değişiklikler normal popülasyonda %10 oranında görülürken, işitme problemi ile başvuranlar bunların % 1'ini oluştururlar (6).

Oi'da; stapes ve periferik kemik değişikliklerle

rinin farklı olduğunu vurgulayan bir çalışmada; stapesdeki değişikliklerin her vakada aynı özellikleri göstermediği belirtilmiştir (10). Buna göre, Oi'da görülebilen değişiklikler sıklıklarına göre; otospongiozis, otosklerotik - immatür kemik alanları ile normal histolojide ana alan olarak azalmış kemik dokusu şeklinde sıralanabilir. Otospongiotik görünüm otosklerozun erken dönemi gibi ileri derecede geniş rezorbsiyon kavite-leri ile karakterlidir. Aktif dönemde bu yapılara fibroblast, osteoklast ve osteoblastlar ile çok sayıda damar eşlik ederken, inaktif otospongiotik dönemde hücre ve damar azdır. Bu çalışmadaki Oi kesitleri; inaktif dönemdeki otospongiotik değişiklikleri göstermekteydi. Ancak bugüne kadar sadece bir kere görme imkanı bulabildiğimiz Oi hastalığına bağlı oluşan stapes tabanındaki histopatolojik değişikliklerin literatür verileri ile değerlendirilmesi zorunlu görülmektedir. Oi ve otosklerozun stapes tabanında oluşturduğu morfolojik değişiklikler hastalıkların patolojik evrelerine göre benzerlik gösterebilmektedir. Özellikle Oi'daki otospongiotik değişiklikler otosklerozun erken dönemindeki histopatolojik değişiklikleri andırmaktadır. Oi'nın daha organizasyonsuz, rezorbsiyon ağırlıklı ve yeni kemik yapımından yoksun olması farklılığın temelini teşkil eder. Buna rağmen sadece histopatolojik özelliklerin bu antiteler arasındaki farkı ya da ilişkiyi ortaya koymada yetersiz kaldığı görülmektedir (1, 7).

Bu nedenle klinik bazı özelliklerin tanıda daha yararlı olacağı açıktır, ince zayıf kemikçikler, stapes kruralarında incelmeye ve fraktürler, kalın, granüler lapa gibi bir tabanın, küretle kolayca parçalanabilen dış kulak yolu kemik duvarının varlığı Oi tanısında göz önüne alınmalıdır (2, 4). Aktif odak olan stapes tabanı kolaylıkla küçük parçalara bölünüp ufak parçalar halinde çıkarılırken inaktif odak varlığında taban daha serttir ve büyük parçalar halinde çıkabilir (3).

Ayrıca, iki hastalık arasında histolojik hatta biyokimyasal benzerlikler olması aynı etyolojik kökene sahip olduklarını göstermemektedir. En iyimser deyimle, Oi tardanın birtakım kimyasal ve ultrastrüktürel değişikliklere yol açarak otoskleroza zemin hazırladığı söylenebilir (1).

## SONUÇ

Oi ve otosklerozun birbiri ile olan ilişkisini kesin olarak açıklığa kavuşturmak ve farklı histopatolojik özelliklerini daha detaylı ortaya koyabilmek için; klinik değerlendirmenin yanısıra genetik ve elektron mikroskopisi ile yapılacak çalışmalar yararlı olacaktır.

**Yazışma Adresi :** Dr. Gürsel DURSUN  
Turgut Reis Caddesi 16/8  
Çankaya/ANKARA

## KAYNAKLAR

1. ALTMANN F., KORNFIELD M. : Osteogenesis Imperfecta and Otosclerosis. new Investigations. Ann Otol Rhinol Laryngol 76 ; 89 - 104, 1967
2. ARMSTRONG BAV. : Stapes surgery in patients with osteogenesis imperfecta. Ann Otol Rhinol Laryngol 93 ; 634 , 6, 1984.
3. KAYA S, AKMANSU H. : Foot-plate'in cerrahi önemi. Türk ORL Arşivi 22 : 117-121, 1984.
4. KOSOY W, MADDOX H.E. ; Surgical findings in Van der Hoeve's Syndrome. Arch Otolaryngol 93 : 115-122. 1971.
5. MARION M.S., HÍNOJOSA R. : Osteogenesis Imperfecta. American Journal of Otolaryngology 14 : 137 - 8. 1993.
6. NAGER G.T. : Histopathology of Otosclerosis. Arch Otolaryngol 89 : 157 - 179. 1969.
7. NAGER G.T. : Osteogenesis imperfecta of the temporal bone and its relation to Otosclerosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 97 : 585 - 93, 1988.
8. PARAHY C., LINTHICUM F.H. : Otosclerosis and otospongiosis : Clinical and histological comparisons. Laryngoscope 94 : 508 - 12, 1984.
9. PEDERSEN U. : Hearing loss in patients with Osteogenesis Imperfecta. A clinical and audiological study of 201 patients. Scandinavian Audiology 13 : 67 - 74, 1984.
10. PEDERSEN U, MELSEN F, ELBROND O, CHARLES P. ; Histopathology of the stapes in Osteogenesis imperfecta. The Journal of Laryngology and Otology 99 : 451-8, 1985.
11. VANDERHOEVEJ., KLEYN A.. : Blau Skieren Knochenbruchigkeit und Schwerhörigkeit, Arch Ophthalmology 95 ; 81 -93, 1918.
12. WULLSTEIN H., OGILVIE R., HALL I.S. : Van der Hoeve's syndrome in mother and daughters. Journal Laryngology 74 : 67 ; 1960.