

Semilobar Holoprozensefalide Yeni Bir Bulgu Olarak Bilateral Koroid Pleksusta Yarıklanması Olan 25 Haftalık Bir Fetüsün Prenatal Tanısı: Bir Olgunun Sunumu

Serkan Kahyaoglu, Ümit Taşdemir, Oktay Kaymak, Hakan Timur, Nuri Danışman

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji, Ankara, Türkiye

ÖZET

Giriş: Holoprozensefali tüm konsepsiyonların 250'de birinde, canlı doğumların ise 10.000'de birinde görülen ciddi bir santral sinir sistemi malformasyonudur. Ağır formları yaşama bağdaşmaz ve prenatal dönemde kolaylıkla tespit edilebilir ancak daha hafif formları prenatal dönemde tanınmayabilir. Gebelik açısından çok katastrofik sonuçlar doğuran bu patolojik durumun zamanında tespit edilmesinin büyük önemi vardır. Farklı fenotipleri olan bu malformasyonun tip spesifik ultrasonografik tanısı yeni belirteçlerinin belirlenmesi klinisyenlere doğru tanı koyma açısından yardımcı olacaktır.

Olgusu: Nörolojik malformasyonun boyutuna bağlı olarak termine edilen 25 haftalık bir fetüste semilobar holoprozensefali'nin yeni bir belirgin prenatal ultrasonografik bulgusu olarak bilateral koroid pleksusta yarıklanma sunulmuştur.

Sonuç: Holoprozensefalide prenatal ultrasonografik bulgular hastalığın ciddiyetine göre farklılık gösterebildiğinden doğru prenatal tanı için hastalığın farklı tiplerine has ultrasonografik belirteçlerinin tespit edilmesi bu nadir durumun klinik yönetimi ve prognozu açısından önem taşımaktadır. Bu vaka sunumunda semilobar holoprozensefalinin yeni bir belirgin ultrasonografik bulgusu olan koroid pleksusta bilateral yarıklanma ilk kez bildirilmektedir.

Anahtar sözcükler: Holoprozensefali, malformasyon, koroid pleksusta yarıklanma

PRENATAL DIAGNOSIS OF A 25 WEEKS GESTATION FETUS WITH BIFID CHOROİD PLEXUS AS A NEW PROMINENT SIGN FOR SEMILOBAR HOLOPROSENCEPHALY: A CASE REPORT

ABSTRACT

Introduction: Holoprosencephaly is a severe central nervous system malformation that is found 1 in 250 of all conceptions and 1 in 10.000 live births. Severe forms of the disease are not compatible with life and are also easy to detect prenatally but it could be hard to diagnose the milder forms of the disease. Timely detection of this pathological entity that can result with catastrophic outcomes has great importance. Determination of type specific new ultrasonographic diagnostic predictors of this malformation that has various phenotypes will assist clinicians to establish the correct diagnosis.

Case: Bilateral bifid choroid plexus is presented in this case report as a new prominent prenatal ultrasonographic sign of semilobar holoprosencephaly in a 25 weeks gestation fetus that was terminated due to extensive neurological malformations.

Conclusion: Since the prenatal ultrasonographic signs exhibit variations according to the severity of the disease in holoprosencephaly, it is critically important to detect the type specific ultrasonographic predictors of different phenotypes of the disease to establish the correct prenatal diagnosis for clinical management and prognosis of this rare entity. This is the first case that reports bifid choroid plexus as a new ultrasonographic prominent sign of semilobar holoprosencephaly.

Keywords: Holoprosencephaly, malformation, bifid choroid plexus

Holoprozensefali (HP) insan önbeyininin iki ayrı hemisfer ve ventriküle ayrılmadığı en sık malformasyonudur. Gebeliğin 18. ve 28. günleri arasında meydana gelen, hem önbeyni hem de fetal yüzü etkileyen prozensefalonun inkomplet yarıklanması ile sonuçlanan kompleks bir beyin malformasyonudur (1-3).

Gönderilme Tarihi: 09 Aralık 2012 • **Revizyon Tarihi:** 17 Mayıs 2013 • **Kabul Tarihi:** 26 Eylül 2013
İletişim: Kahyaoglu Serkan • **E-Posta:** mdserkankahyaoglu@gmail.com

Prevelansı 10.000 doğumda 1.31 olan HP'nin ciddi formları hayatla bağdaşmazken hafif formları potansiyel olarak viabl olduklarından multidisipliner yaklaşım gerektirir (4). Yüzün ve beyin ciddi malformasyonları ile karakterize olan ve çoğu zaman spontan intrauterin ölümle sonuçlanan bir orta hat gelişim ve ayrılma defektidir. Normalde 3. embriyonik haftada disk şeklindeki nöral plak nöral tüpü

oluşturmak için invajinasyon yapar. Bu noktadan sonra nöral krest hücreleri nöral tüp boyunca organize olup hedef noktalara doğru hareket ederler. Önce nöral tüpün orta kısmında meydana gelen kapanma rostral ve kaudal kısımlara doğru devam eder. Aynı esnada primordial beyin dokusu da hemisferlere ayrılır ve embriyolojik gelişimin bu safhasındaki bir bozukluk HP ile sonuçlanır. Etiyolojide genetik ve çevresel nedenler suçlanmıştır. Maternal diyabet, ilk trimesterde retinoik asit, ilaç ve alkol kullanımı da etiolojide suçlanan sebepler arasındadır. Sonic hedgehog, ZIG2, SIX3, TGIF gibi genetik lokuslar ile hastalığın ilişkisi tespit edilmiştir. Çeşitli etiyojik faktörlerin farklı kombinasyonlarda bir araya gelmesi ile hastalığın değişen klinik ciddiyeti arasında paralellik vardır. Hastalığın ciddi formlarına sahip olan infantlar genellikle doğumdan sonra hayatlarını kaybederler. Ciddi formdaki HP'lerin bir sonraki gebelikte %6 oranında tekrarlama riski vardır. Hastalığın ciddi formuna prenatal ultrasonografi ile tanı konulabilmesine rağmen hafif formlarının tanısında fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gerekli olabilir. Sendromik durumlara eşlik eden HP'yi ekarte etmek için genetik çalışmalar yapılmalıdır. HP'li olup kromozom analizi normal olan ve olmayan infantlarda neonatal mortalite oranı sırasıyla %2 ve %30-54'tür (5). Artan ciddiyete göre lobar, semilobar ve alobar olarak üç tipi vardır. En ciddi tipi olan alobar HP'de önbeyin; sağ ve sol hemisferler, diensefalon, telensefalon, olfaktor bulbus ve optik traktus olarak ayrılmaz ve sonuç olarak tek amorf bir ventrikül, birleşmiş talamuslar, korpus kallosumun, falx serebrinin, olfaktor bulbusun ve optik traktusun oluşmaması ile sonuçlanır. Hastalığın ara formu olan semilobar HP'de ise beyin hemisferlerinde ventriküllerin parsiyel segmentasyonu ile birlikte talamusların inkomplet füzyonu ile karakterize bir miktar ayrılma olur. Hastalığın en az ciddi formu olan lobar formunda ise ayrı beyin hemisferleri belirgin olarak izlenir. Vakaların çoğunda siklopi, probosis, medyan veya bilateral yarı dudak/ damak ve oküler hipotelörizm gibi orta hat defektleri de vardır. HP'nin minör formları olarak bu orta hat defektleri serebral defektler olmadan da görülebilir. Beslenme problemleri, gelişme geriliği, epilepsi, vücut ısısı, kalp atım hızı ve nefes alma hızı instabilitesi, diyabet insipidus, adrenal hipoplazi, hipogonadizm, hipotirodi ve büyüme hormonu eksikliği HP'li çocuklarda görülebilen klinik problemlerdir. Her ne kadar SHH, ZIC2, SIX3 VE TGIF gibi 4 ana gen HP patogenezinde sıklıkla gözükse de vakaların yaklaşık %70'inde hastalığın moleküler temeli belirlenememektedir (2). Zaten, HP'nin prenatal tanısı moleküler genetikten ziyade prenatal ultrasonografi ve MRG ile yapılmaktadır. Etiyolojide, hastalığın klinik değişkenliğini de yansıtabilecek şekilde "çoklu darbe hipotezi" olarak genetik ve çevresel faktörlerin bir arada rol

oynadığı düşünülür. HP diğer fetal hidrocefali sebepleri ile karşılaştırıldığında kromozomal anomaliler, eşlik eden malformasyonlar ve kötü neonatal sonuçlarla daha fazla ilişkilidir (6-9). HP'nin diğer fetal hidrocefali nedenlerinden ayırt edilmesi prenatal danışmanlık ve etkilenmiş gebeliklerde obstetrik yönetim açısından çok önemlidir.

Alobar HP monoventriküler kavite ve talamus füzyonu ile sonuçlanan; korpus kallozum, optik traktlar ve olfaktor bulbusların yokluğu ile giden en ağır formdur (10). Semilobar HP bu özelliklerin çoğunu paylaşmakla birlikte ventriküllerde parsiyel segmentasyon ve talamuslarda inkomplet füzyon gözlenir. En hafif form olan lobar HP' de ise ventriküllerin ve talamusun ayrıldığı ve septum pellucidumun olmadığı gözlenir. HP'nin postnatal tedavisi multidisipliner, semptomatik ve uzun dönemli kognitif ve fiziksel destekleyici tedavidir. Prognoz, ilişkili medikal ve nörolojik bozuklukların boyutuna bağlıdır.

Olgu

Otuzdört yaşında G3P2Y1A0D&C0 hasta son adet tarihine göre 25. gebelik haftasında hidrocefali nedeni ile hastanemize refere edildi. Hastanın daha önceki gebeliklerinin birinde 28. haftada endikasyonunu tam olarak bilmediği bir tıbbi tahliye öyküsü mevcuttu. Diğer gebeliğinde ise sağlıklı bir kız çocuğu olan hastanın yapılan 1. ve 2. trimester tarama testleri normal sınırlarda tespit edildi. Yirminci gebelik haftasında yapılan anomali taraması ultrasonografisinde önce hidrocefali düşünülmüş, 25. haftada yapılan kontrol ultrasonografisinde mikrocefali, ekzoftalmus ve minimal hidrocefali göze çarpması üzerine hastanemize refere edilen hastanın yapılan nörosonografisinde; mikrocefali, frontal bölgede lateral ventriküllerde füzyon ve orta hat defekti, kavum septum pellucidum yokluğu, serebral hemisferlerde giruslarda azalma, korpus kallosum agenezisi, ekzoftalmus, interorbital mesafede azalma, etmocefali ve koroid pleksuslarda bilateral yarıklanma göze çarpan belirgin bulguları (Şekil 1). Diğer organ sistemlerinde bir anomalisi saptanmadı. Prenatal ultrasonografik bulguların ışığında fetüse semilobar holoprozensefali tanısı kondu. Hastanın prenatal tanısı ultrasonografi ile konulduğundan dolayı fetal MRG yapılmadı. Aileye ultrasonografik tanı sonrası prognozla ilgili olarak prenatal danışma verildi. Ailenin tıbbi terminasyon istemesi üzerine 5 ml intrakardiyak potasyum verilerek fetosid yapıldıktan sonra iv. synpitan kullanılarak doğum indüksiyonu ile 620 gram kız bebek normal vajinal yolla doğurtuldu. Fetosid işlemi ile eşzamanlı olarak yapılan genetik amniyosentezde fetal karyotip sonucu 46,XX olarak geldi. Doğum sonrası fetüsün dış muayenesinde mikrocefali, ekzoftalmus, burunda



Şekil 1. Bilateral koroid pleksuslarda yarıklanmanın dikkati çektiği aksial planda transtalamik kesitte fetüsün nörosonografik görüntüsü.



Şekil 2. Fetüsün mikrosefali, ekzoftalmus ve burunda basıklaşma bulgularının dikkati çektiği orta hat füzyon defekti ile karakterize postmortem görünümü.

basıklaşma ile karakterize orta hat füzyon defekti göze çarpan bulguları (Şekil 2). Ailenin otopsiyi kabul etmemesi nedeni ile postmortem inceleme yapılamadı.

Tartışma

HP'nin sıklığı yaklaşık olarak 10000 canlı doğumda 1'dir (1). Birçok vakanın doğum öncesinde spontan abort olduğu düşünülürse, tüm gebelikler içerisinde HP'nin sıklığı 1:250 kadar yüksek olabilir (6). Fetal ventriküler dilatasyon yapan sebeplerden HP'nin 1:5200 ve diğer sebeplerin sıklığının da 1:1000 olduğu düşünülürse prenatal tespit edilen tüm fetal hidrosefalilerin sebebinin %16 oranında HP olduğu söylenebilir.

Çoğu vaka sporadik olduğu için ve klinik olarak şüpheli olmadığı için rutin obstetrik ultrasonografi muayenesinin erken tanıda çok büyük önemi vardır (7). HP kromozomal anomalilerle özellikle trizomi 13 ile ilişkilidir ve ultrasonografik bulgular bir kromozom analizinin yapılmasını gerektirebilir (8, 9). HP teşhisi için karyotipleme gerekmesi de bir kromozomal anomalinin varlığının bilinmesi hastaya verilecek danışmanlığı ve obstetrik yönetimi etkileyebilir. Ayrıca kromozomal translokasyonların tanımlanması hastaların ileri genetik değerlendirilmeleri için önemlidir.

HP'li fetüslerde kromozomal anomalilerin yanında diğer fetal hidrosefali sebepleri ile karşılaştırıldığında daha fazla eşlik eden malformasyon ve fetal mortalite izlenmektedir. Karakteristik fasial anomaliler siklopi, etmosefali, sebosefali ve fasial orta hat defektleridir (premaksiller agenezis) (1).

İzole hipertelorizm, hipotelorizm veya tamamen normal bir yüz gözlenebilir. Fasial anomalilerin intrakranial anomalilerle birlikte aynı orjinden köken aldığı ve sebebinin erken embriyonik dönemdeki inkomplet yarıklanmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Fasial anomaliler ve HP arasındaki ilişki bizi çok iyi bilinen "yüz beyin aynasıdır" tabirine götürür (2). Bu tabir genellikle doğru iken tipik fasial bulgular HP yokluğunda da izlenebilir. Ayrıca fasial anomaliler değişmez değildir ve tamamen bunlara bağlı kalmak HP teşhisinde yanlış negatif sonuçları artırabilir (7).

HP teşhisinde fasial ve orbital anomalileri tanımlamak çok gerekli değildir ancak varlıklarının bilinmesi neonatal sonuçları tahmin etmeye yardımcı olur. Siklopi veya etmosefaliye sahip fetuslar nadiren neonatal periyoda ulaşırken sebosefali veya premaxiller agenezise sahip fetuslar 1 yıldan fazla yaşayabilirler (1).

Daha önceki yayınlarda semilobar HP'nin temel özellikleri arasında rudimenter serebral loblar, inkomplet interhemisferik ayrılma, olfaktor bulus ve traktuslar aplazisi veya hipoplazisi, korpus kallozum agenezisi, derin gri cevherde değişken oranda ayrılmama defekti, hipotelorizm ve düz burun bildirilmiştir (2). Semilobar HP'nin fetal ultrasonografik incelemede tipik özellikleri oksipital hornların parsiyel ayrılması, posterior falxın ve korpus kallozumun posterior kısmının varlığı, anteriorda ventriküllerin ve hemisferlerin füzyonu ile oluşan tek ventrikül görünümü, korpus kallozumun anterior kısmının ve kavum septum pellucidumun yokluğudur. Koroid pleksusta bilateral yarıklanma

semilobar HP' de ilk kez bildirilmektedir. Beyin hemisferlerinin yarıklanmasındaki değişik ciddiyetteki defektlerden kaynaklanan HP'de özellikle de semilobar HP'nin prenatal tanısında ultrasonografik olarak koroid pleksusta bifid (yarıklanma) görüntü saptanması durumunda oldukça nadir görülen bu hastalıktan şüphelenilmeli, hastalığın ciddiyeti araştırılmalı, ek anomaliler, sendromik ve kromozomal bozukluklar açısından ileri araştırmalar yapılmalıdır. Önbeyin bölünmesinin inkomplet bir şekilde olmasından kaynaklanan semilobar HP'de koroid pleksusun şeklinin prenatal nörosonografik inceleme sırasında değerlendirilmesi ve bifid koroid pleksus saptanması hastalığın prenatal tanısına yardımcı olacaktır. HP tanısının ve ciddiyetinin gerek prenatal ultrasonografik olarak veya ultrasonografinin

yetersiz kaldığı vakalarda MRG kullanılarak net bir şekilde ortaya konması aileye hastalığın prognozu hakkında danışma verilmesi açısından önem taşıdığından spesifik bir HP tipinin tanısına ulaşmak için klinisyene yardımcı olacak dikkat çekici ve kendine has bulguların ortaya konması önemlidir.

Özetle HP diğer fetal hidrosefali sebeplerinden ayırt edilmesi gereken bir majör santral sinir sistemi malformasyonudur. HP'de görülen ultrasonografik bulguların değişkenliğinin farkında olmak prenatal tanının kesinliğini artırır. Eşlik eden fasial ve ekstrakranial anomalilerin belirlenmesi ve kromozomal anomalilerin tespiti neonatal sonuçları öngörmeye yardımcı olur.

Kaynaklar

1. DeMyer W, Yinken PJ, Bruyn GW. Klinik Nöroloji El Kitabı, 30. baskı. Amsterdam-Kuzey Hollanda:1977:431-478
2. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. Orphanet J Rare Dis 2007; 2:2:8
3. Lemire RJ, Loeser JD, Leech RW, Alvord EC. Normal and abnormal development of the human nervous system. Newyork-Harper&Row:1975; 206-230
4. Blaas HG, Eriksson AG, Salvesen KA, et al. Brains and faces in holoprosencephaly: pre- and postnatal description of 30 cases. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;19:24-38
5. Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. Risk factors for cytogenetically normal holoprosencephaly in California: a population-based case-control study. Am J Med Genet 2000; 90:320
6. Matsunaga E, Shiota N. Holoprosencephaly in human embryos: Epidemiologic studies of 150 cases. Teratology 1977;16:261-272
7. Chervenak FA, Isaacson G, Hobbins JC, Chithara U, Tortoram, Berhowitz RC. Diagnosis and management of fetal holoprosencephaly. Obstet Gynecol 1985; 60:322-326
8. Filly RA, Chinn DH, Callen PW. Alobar holoprosencephaly: ultrasonographic prenatal diagnosis. Radiology 1983;151:455-459
9. Kitova TT, Aida M, Dorra Z, Dalenda C, Gaigi SS. Fetopathological aspects of holoprosencephaly. Folia Med (Plovdiv) 2011;53:39-44
10. Solomon BD, Rosenbaum KN, Meck JM, Muenke M. Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2010;154:146-8.7