

TETRA-AMELİ VE BİLATERAL PULMONER HİPOPLAZİ: OLGU SUNUMU

Kemal ÖZERKAN, Yalçın KİMYA, Murat ÖZDİL, Tahsin YAKUT, Ulviye YALÇINKAYA

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Son adet tarihine göre 27 haftalık gebeliği bulunan ve kliniğimizde yapılan ultrasonografide tetra-ameli (konjenital ekstremité agenezisi) saptanan olgu sunulmuştur. Olgunun postmortem incelenmesi sonucunda tetra-amelinin yanısıra, bilateral pulmoner hipoplazi ve mikrognati saptanmıştır. Bu olgu, konjenital ekstremité anomalilerinin çok nadir görülen bir formudur. Ultrasonografik inceleme bu tür ekstremité anomalilerinin tanısında en iyi yöntemdir.

Anahtar kelimeler: mikrognati, pulmoner hipoplazi, tetra-ameli

SUMMARY

Tetra-amelia and Bilateral pulmonary hypoplasia: Case report

A 27 week pregnant woman, which we demonstrated tetra amelia (congenital agenezi of extremities) by clinical ultrasonography, is evaluated. The case is an antenatally demonstrated tetra amelia, additionally; bilateral pulmonary hypoplasia and micrognatia which were found during post-mortem evaluation. This case is an extremely uncommon form of congenital extremity anomalies. Ultrasound imaging is the best procedure for this kind of extremity anomalies.

Key words: Micrognatia, pulmonary hypoplasia, tetra-amelia

GİRİŞ

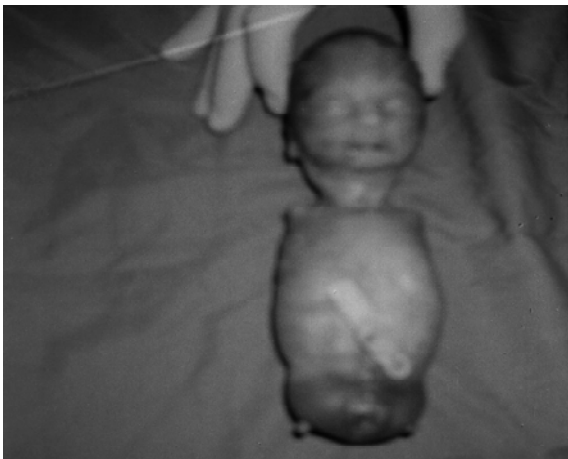
Bir ekstremitenin tamamının veya bir kısmının olmamasına "Konjenital Amputasyon" denir. Bu tür ekstremité anomalilerinin insidansı 20000 doğumda birdir. Bu olguların ortalama %50'sinde ön kol veya elde basit transvers redüksiyon defekti olur ve beraberinde başka anomali genelde görülmez. Kalan %50 'sinde ise birden çok redüksiyon defekti vardır, ayrıca bu olguların yarısında eşlik eden ek anomali mevcuttur⁽¹⁾. Genel olarak üst ekstremitéde görülen defektler izole anomaliler tarzındadır. Tersine alt ekstremitenin konjenital amputasyonu, tüm ekstremitélerin bilateral yokluğu veya eksikliği genellikle genetik bir sendromun parçasıdır (Holt-Oram sendromu, Fanconi pansitopenisi gibi)⁽²⁾. Ekstremité anomalileri içinde en sık görülenler; tanatoforik displazi, osteogenezis imperfekta, akondroplazi ve asfiktik torasik displazidir⁽³⁾. Ameli; en ciddi ekstremité defektlerinden biri olup prevalansı yaklaşık 100000 doğumda 0,4-1,5 arasında

değişmektedir. Bu konjenital anomali kraniofasiyal malformasyon, pulmoner hipoplazi/aplazi gibi farklı malformasyonlar ile birliktelik göstermektedir^(4,5). 27 haftalık gebe iken kliniğimize başvuran ve yapılan obstetrik ultrasonografisinde tetra-ameli, postmortem incelemesinde ise bilateral pulmoner hipoplazi saptanan olgumuz sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi bir yaşında, primigravid, akraba evliliği olan (kardeş çocukları), kendisinde ve eşinde teratojen ajana maruz kalma öyküsü olmayan ve ilaç-sigara-alkol kullanmayan olgunun, dış merkezde onuncu gebelik haftasında yapılan obstetrik ultrasonografik ölçümleri son adet tarihi ile uyumlu idi. Takibinde antenatal bakım görmeyen olgu, gebeliğinin 27. haftasında yapılan obstetrik ultrasonografisinde ekstremité anomalisi saptanması üzerine perinatoloji ünitemize

sevk edildi. Kendisinin ve eşinin soygeçmişinde bilinen konjenital anomali öyküsü saptanmadı. Tarafımızdan yapılan değerlendirmede; son adet tarihine göre 27 haftalık fetusun bipariyetal çapı 22 hafta, abdominal çapı 24 hafta ile uyumlu olup fetusun dört ekstremitesi izlenemedi. Toraks çevresi gebelik haftasına göre küçük olup (21 mm.) pulmoner hipoplazi olarak değerlendirildi. Fetusun intrakranial, intraabdominal ve kardiyak yapılarında ultrasonografik olarak anomali saptanmadı. Nöral tüp ve karın ön duvarı kapanma defekti izlenmedi. Amnios sıvısı yeterli olup, plasenta korpus posterior yerleşimliydi. Yapılan karyotip analizi sonucunda sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmadı (46,XX). Perinatoloji konseyine sunulan olguya ve eşine hastalık ile prognozu hakkında bilgi verilip, muhtemel tedavi seçenekleri sunuldu. Olgudan yazılı onam alınarak gebeliğin sonlandırılması kararı alındı. Olguya 4 saat ara ile 200 µg mizoprostol vaginal yol ile uygulanarak induksiyona başlandı. 24 saat süren induksiyon sonrası 700 gr, 0 Apgar ile kız fetus doğurtuldu. Doğum sonrası inspeksiyon ve otopsisinde; ekstremiteleri olmayan fetusun kol ve bacaklarının yerinde küçük tomurcuk yapıları izlendi. Mandibula normalden küçük olup yaşlı insan görünümünü dikkati çekti (Resim 1). Trakeal atrezi, trakeal-özofageal fistül izlenmedi. Ana bronşlar mevcut olup her iki akciğer 0.4-0.5 cm çaplarında hipoplazik görünümde idi (Resim 2). Timus normal görünümde idi. Büyük damarlar normal pozisyonda olup, kalp anatomisi normal olarak değerlendirildi. Diyafragma yapısı, dalak, karaciğer, pankreas, mide, böbrekler, srenal bezler, üreterler, mesane, uterus, overler ve bağırsaklar normal idi. Beyin ve hipofiz yapısında herhangi bir patoloji saptanmadı. Umbilikal kordda 2 arter-1 ven yapısı mevcut idi ve plasenta normal olarak değerlendirildi. Sonuç olarak dişi fetusta; tetra-ameli, mikrognati ve bilateral pulmoner hipoplazi malformasyonları saptandı.



Resim 1: Fetusun doğum sonrası görünümü



Resim 2: Otopsi sırasında bilateral pulmoner hipoplazi görünümü (Oklar normal akciğer lokalizasyonunu göstermektedir)

TARTIŞMA

Konjenital ekstremité agenezisi (ameli) intrauterin dönemde erken ultrasonografik bulgu verir. Ekstremité çıkıntıları ultrasonografi ile en erken 8. gebelik haftasında görülebilir. Femur ve humerus 9. gebelik haftasında, tibia/fibula ve radius/ulna 10. gebelik haftasında, el ve ayak parmakları ise 11. gebelik haftasında ultrasonografik olarak saptanabilir. 18-23. gebelik haftaları arasında her ekstremitenin üç segmentide (epifiz, metafiz, diafiz) görülmelidir^(6,7). Rosenak ve ark. iki Arap çiftinin fetuslarında ameli, ciddi akciğer hipoplazisi ve periferik pulmoner damarların aplazisi ile karakterize bulguları tanımlamışlardır. Bu fetusların birinde düşük kulak ve mikrognati, diğerinde ise hidrosefali, yarı dudak gibi anomalilerde eşlik etmektedir. Bu bulguların öncelikle henüz tanımlanmamış otozomal resesif bir malformasyon sendromu olarak düşünülmüşlerdir⁽⁸⁾. Benzer bir olgu sunumunda iki Filistin çiftinin çocuklarında da benzer bir klinik sendrom tanımlanmış olup, bu iki aile ile Rosenak ve ark.'nın rapor ettiği olgularla arasında akrabalık olmadığı tespit edilmiştir. Bütün olgular doğumdan kısa bir süre sonra pulmoner hipoplaziden dolayı ölmüşlerdir. Yarı dudak veya hidrosefali gibi ek anomaliler bazı olgularda saptanmıştır⁽⁹⁾. Başaran ve ark. tetra-ameli, yarı dudak-damak, bilateral pulmoner agenezi ve kalp anomalilerinin saptandığı iki erkek çocuğa sahip bir aile rapor etmişlerdir. Ancak bu olguların kalıtım biçimi net değildir⁽¹⁰⁾. Başka bir olguda tetra-ameli, agnati, kısa boyun, imperfora anüs, diafragma hernisi ve buna sekonder gelişen unilateral pulmoner hipoplazili, karyotipi normal (46,XY) olan 18.gebelik haftasında bir fetus

tanımlanmıştır. Fetusun kardiyovasküler, genitoüriner ve merkezi sinir sisteminde herhangi bir anomali saptanmamıştır. Ades ve ark.'nın bildirdiği agnati, tetra-ameli ve holoprozensefali malformasyonları bulunan ve otozomal kalıtımın etkili olduğu düşünülen vakadan farklı olarak bu olguda merkezi sinir sistemi anomalisi saptanmamışlardır^(11,12).

Niemann ve ark. bir Türk ailesinin tetra-ameli, kraniyofasiyal ve ürogenital malformasyonlarının görüldüğü 4 fetusu üzerinde yapılan çalışmada kromozom 17q21'de WNT 3 gen bölgesinde bir homozigot mutasyon olduğu saptamışlardır. Tetra-amelik fetuslardaki WNT 3 geninin fonksiyon kaybı ürogenital, kraniyofasiyal ve iskelet malformasyonlarına sebep olduğu, bunun sonucunda da WNT 3 sinyalinin bu organ ve yapıların embriyonik gelişimi için gereklilik gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışma, WNT süperalesinin bir üyesinde Mendelian bir hastalıkla ilişkili mutasyonun ilk raporu ve insanlarda ekstremitte indükleyen genin ilk kez tanımlanmasıdır⁽¹³⁾.

Fibroblast büyüme faktörünün süperalesinin bir üyesi olan FGF 10 geninin yok edildiği bir hayvan çalışmasında, farelerde ekstremitte gelişimi olmadığı gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Rekürren tetra-ameli ve pulmoner agenezisi saptanan, 1_ akraba olan bir ailenin fetuslarının karyotipleri normal olarak değerlendirilmiştir. WNT 3, FGF 10 ve Heparan sülfat genleri olan HS6ST1-HS6ST3 genlerinde herhangi bir mutasyon saptanmamıştır⁽¹⁵⁾. Heparan sülfat geni olan HS6ST, ekstremitte tomurcuklanması ve trakeal dallanmanın gelişmesinde rol oynadığı değişik hayvan çalışmalarında gösterilmiştir^(16,17). Sekine ve ark.'nın çalışmasına dayanarak FGF 10, ekstremitte agenezisinde aday gen gibi görülmekle beraber bu olguda FGF 10 geninde mutasyon görülmemiştir.

Sunduğumuz bu olguda aile soyağacında böyle bir konjenital anomali görülmemesi (yani kuşak atlaması) otozomal dominant kalıtım olmadığını göstermektedir. Ayrıca fetusun cinsiyetinin kız olması X'e bağlı kalıtım olmadığını göstermektedir. Anne ve baba arasında akraba evliliği olması ve periferik kromozomal analizin normal olması bu sendromun otozomal resesif geçişli bir gen mutasyonu olabileceğini düşündürmektedir. Bu olgu bize ultrasonografik incelemenin bu tür ekstremitte anomalilerinin erken prenatal teşhisinde ne kadar önemli bir tanı yöntemi olduğunu bir kez daha göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Bod M, Creizel A, Lenz W. Incidence at birth of different types of limb reduction abnormalities in Hungary 1975-1977. Hum Genet 1983; 65: 27.

2. Goldberg MD. The dysmorphic Child: An Orthopedic Perspective. New York, Raven Press, 1987.
3. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. Clin Genet 1989;35:88.
4. Lenz W. Genetics and limb deficiencies. Clin Orthop 1980; 148:9-17.
5. Creizel A, Keller S, Bod M. An aetiological evaluation of increased occurrence of congenital limb reduction abnormalities in Hungary 1975-1978. Int J Epidemiol 1983;12:445-9.
6. van Zalen-Sprock RM, van Brons JJJ, van Vugt JMG, van Harten HJ, van Gijn HP. Ultrasonographic and radiologic visualization of the developing embryonic skeleton. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9:392-7.
7. Green JJ, Hobbins JC. Abdominal ultrasound examination of the first trimester fetus. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 165-75.
8. Rosenak D, Ariel I, Arnon J, Diamant YZ, Ben Chetrit A, Nadjari M, et al. Recurrent tetra-amelia and pulmonary hypoplasia with multiple malformations in sibs. Am J Med Genet 1991; 38: 25-8.
9. Zlotogora J, Sagi M, Shabany YO, Jarallah RY. Syndrome of tetra-amelia with pulmonary hypoplasia. Am J Med Genet 1993; 47: 570-1.
10. Başaran S, Yüksel A, Ermiş H, Kuseyri F, Ağan M, Yüksel-Apak M. Tetra-amelia, lung hypo-/aplasia, cleft lip-palate and heart defect: a new syndrome. Am J Med Genet 1994;51:77-80.
11. Falcon O, Coteron JJ, Ocon L, Zubiria A, Garcia JA. A case of agnathia, tetra-amelia and diaphragmatic hernia at 18 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23:305-9.
12. Ades LC, Sillence DO. Agnathia-holoprosencephaly with tetra-amelia. Clin Dysmorphol 1992; 1: 182-4.
13. Niemann S, Zhao C, Pascu F, Stahl U, Aulepp U, Niswander L, et al. Homozygous WNT3 mutation causes Tetra-amelia in a large consanguineous family. Am J Med Genet 2004; 74: 558-63.
14. Sekine K, Ohuchi H, Fujiwara M, Yamasaki M, Yoshizawa T, Sato T, et al. FGF 10 is essential for limb and lung formation. Nat Genet 1999; 21: 138-41.
15. Krahn M, Julia S, Sigaudy S, Liprandi A, Bernard R, Gonnet K, et al. Tetra-amelia and lung aplasia syndrome: report of a new family and exclusion of candidate genes. Clin Genet 2005; 68: 558-60.
16. Kamimura K, Fujise M, Villa F, Izumi S, Habuchi H, Kimata K, et al. Drosophila heparan sulfate 6-O-sulfotransferase (dHS6ST) gene. Structure, expression and function in the formation of the tracheal system. J Biol Chem 2001; 276: 17014-21.
17. Nogami K, Suzuki H, Habuchi H, Ishiguro N, Iwata H, Kimata K. Distinctive expression patterns of heparan sulfate O-sulfotransferases and regional differences in heparan sulfate structure in chick limb buds. J Biol Chem 2004;279:8219-29.