

Sporadik izole fokomeli

Çetin Aydın, Serenat Eriş, Yakup Yalçın, Halime Şen Selim, Selda Uysal

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

Konjenital ekstremitte anomalilerinin intrauterin dönemde ultrasonografi ile erken tespiti gerekli danışmanlığın verilebilmesi açısından önemlidir. Bu makalede sporadik fokomeli olduğu düşünülen postmortem muayene sonuçlarıyla da bu tanı ile uyumlu olduğu görülen bir olgunun sunulması amaçlanmıştır. 20 yaşında, primigravid, kendisinin ve eşinin soygeçmişinde bilinen konjenital anomali öyküsü saptanmayan olgunun 22. gebelik haftasındaki obstetrik ultrasonografisinde fetal ekstremitte anomalileri izlendi. Tanıyı doğrulayan postmortem radyolojik ve genetik incelemeler yapıldı. Eşlik eden ek malformasyon saptanmadı. Düşük materyalinden yapılan kromozom analizinde herhangi bir sayısal veya gross yapısal kromozom anomalisi gözlenmedi. Patolojik ultrasonografik ve sitogenetik bulgular ile tanı konulan iskelet anomalilerinin postnatal olarak da doğrulanması ailelere verilecek genetik danışma ve olası diğer gebelikler için uygun izlem olanakları sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: Fokomeli, prenatal tanı, ultrasonografi

Isolated sporadic phocomelia

Early detection of congenital limb anomalies by ultrasonography prenatally is important to give the necessary counseling. The aim of this article is to present a case which is considered to be sporadic phocomelia seems to be compatible with the results of postmortem examination. 20 years-old, primigravid woman without of known family history of congenital anomalies was evaluated. Fetal limb anomalies were observed in ultrasound examination at 22 weeks of gestation. Radiological and genetic studies to validate the diagnosis were made postmortem. Any additional malformation was found. Any numerical or gross structural chromosomal abnormalities were observed. Confirming the skeletal abnormalities diagnosed by ultrasonography and cytogenetic findings also postnatally provide opportunities for genetic counseling to families and appropriate follow-up for other prospective pregnancies.

Keywords: Phocomelia, prenatal diagnosis, ultrasound

Giriş

Fetal ekstremitte anomalilerinin insidansı 20.000 doğumda birdir (1,3). Üst ekstremitte defektleri izole olarak izlenirken, alt ekstremitelerin bilateral yokluğu veya eksikliği multiple konjenital anomaliler ile birlikte olan sendromlara da eşlik edebilir (2). Fokomeli(fok balığı ekstremitte) el veya ayakların gövdeye yapışması ile uzun kemiklerin yokluğu veya hipoplazisi olarak tanımlanır.

Konjenital ekstremitte anomalilerinin intrauterin dönemde ultrasonografi ile erken tespiti gerekli danışmanlığın verilebilmesi açısından önemlidir. Bu makalede antenatal dönemde 22. gebelik haftasında ultrasonografik inceleme sonucunda fokomeli tespit edilen bir vakanın sunulması amaçlanmıştır.

Yazışma Adresi:

Çetin Aydın
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

E-posta: cetinaydin2005@mynet.com

Olgu

Yirmi yaşında primigravid olgu, 22. gebelik haftasında gerçekleştirilen ileri ultrasonografik incelemesinde ekstremitte anomalisi saptanması üzerine üçüncü basamak olan kliniğimize sevk edildi. Kendisinin ve eşinin soygeçmişinde bilinen konjenital anomali öyküsü yoktu. Sigara-alkol kullanmayan olgunun kendisinde ve eşinde teratojen ajan maruziyeti saptanmadı. Eşler arası akrabalık bulunmuyordu ve bilinen sistemik hastalık öyküleri yoktu. Tarafımızdan yapılan ileri sonografik değerlendirilmede; son adet tarihine göre 22 haftalık fetusun incelemesinde bipariyetal çap 20 hafta 4 gün (48.22mm), amniyon sıvısı yeterli ve plasenta korpus anterior yerleşimde idi. Sağ alt ekstremitte femur, tibia, fibula ve ayak kemikleri izlenmedi. Sol alt ekstremitte femur normalden küçük izlendi(9.7mm). Tibia ve fibula izlenmedi. Distalde ayak taslağı mevcut olup birkaç adet metatars ile uyumlu alan mevcuttu. Parmaklar net izlenmedi. Sağ üst ekstremitte ulna-radius ve el net olarak izlenmedi. Bu alanda taslak şeklinde hafif yumuşak doku izlendi.

Perinatoloji konseyine sunulan olguya ve eşine gerekli

bilgilendirme yapıldı. Ailenin isteği doğrultusunda yazılı onam alınarak gebelik sonlandırma kararı alındı. 24 saat süren 6 saat aralarla intravajinal 200 mg mizoprostol uygulamasını takiben 463 gr. immatür kız fetus doğurtuldu.

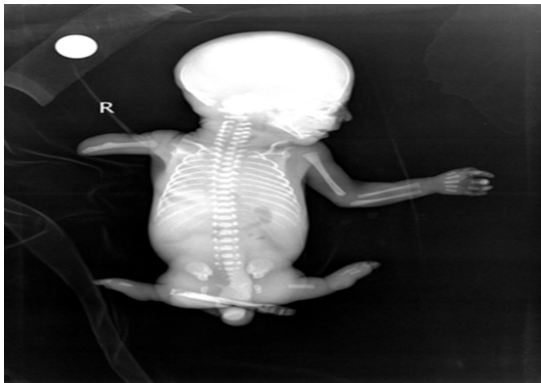
Tanıyı doğrulayan postmortem röntgenogram ve genetik incelemeler yapıldı (Resim 1,2). Ailenin izni doğrultusunda fetal otopsi yapıldı. Postmortem gerçekleştirilen muayene sonucunda 463 gr. kız fetusun baş-makat uzunluğu 17 cm olarak ölçüldü. Baş-topuk mesafesi alt ekstremitte anomalileri dolayısıyla ölçülemedi. Normal sınırlarda sol üst ekstremitte, hipoplazik sol alt ekstremitte ve distal 3 parmak oluşumu izlendi. Sağ alt ekstremitte izlenmedi. Güdük yerinde 3 parmak oluşumu mevcuttu. Sağ üst ekstremitte dirsek hizasından itibaren izlenmedi. İmmatür organ bulguları mevcuttu. Eşlik eden ek malformasyon saptanmadı.

Düşük materyalinden yapılan kromozom analizinde herhangi bir sayısal veya gross yapısal kromozom anomalisi gözlenmedi (46XX).

Tartışma

Fokomeli etyolojisinde çevresel ile genetik faktörler, teratojen maruziyeti, amniyotik band sendromu ve nadiren koryon villus örneklemesi nedeniyle meydana gelen vasküler hasar rol oynar. Fokomeli izole olarak görülebildiği gibi Robert-SC fokomeli, Fuhrmann, Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzler fokomeli sendromu gibi bazı sendromların parçası da olabilir (4).

Fokomeli tanısında erken dönemde ultrason ve karyotip analizi yardımcı olabilir. Otozomal resesif olarak kalıtım gösteren Robert-SC fokomeli sendromu, çok sayıda kraniofasial anomaliler ve değişik ekstremitte defektlerinin görüldüğü bir hastalıktır. Bu olgularda fetal kromozom analizinde akrosentrik kromozomlarda erken sentromer ayrılması bulgusu izlenir (5). Roberts sendromunda defekt 17q21 lokalizasyonunda bulunan ekstremitte gelişimini düzenleyen WNT3 genindedir (6). Ekstremitte agenezisinde aday olarak görülen diğer genler fibroblast büyüme faktörünün süperalesinin bir üyesi olan FGF10 ve ekstremitte tomurcuklanmasında rol oynadığı değişik



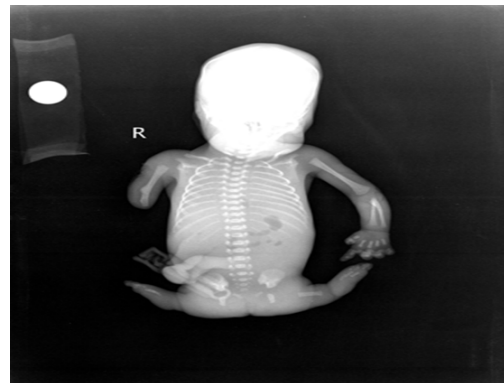
Resim 1: Postpartum fetal radyografi

hayvan çalışmalarında gösterilen heparan sülfat genleridir (HS6ST1-HS6ST3) (7-9).

Bütün bu genetik faktörlerin dışında konjenital ekstremitte anomalileri ile ilişkisi iyi tanımlanmış bazı teratojenler vardır. Bunların en önemlisi talidomiddir. Gebelikte talidomid kullanan annelerin bebeklerinde iskelet anomalilerinin yanı sıra kardiyak anomaliler, üriner ve gastrointestinal sistem anomalileri, dental malformasyonlar, oküler bozukluklar, mental retardasyon ve otizm gibi anomaliler görülür. Talidomidin teratojen etkisine sensitif periyodun fertilizasyon sonrası 20-34. günler olduğu bildirilmiştir (10,11). Talidomid dışında alkol, siklofosamid ve retinoik asit de patogeneizde suçlanan diğer teratojenlerdendir. Gebe farelerde retinoik asit kullanımı sonrası fokomeli bildirilmiştir (12).

Fokomeli intrauterin dönemde erken ultrasonografik bulgu verir. Ekstremitte çıkıntıları en erken 8. gebelik haftasında görülebilir. 9. gebelik haftasında femur ve humerus, 10. gebelik haftasında tibia-fibula-radius ve ulna, 11. gebelik haftasında el ve ayak parmakları ultrasonografik olarak saptanabilir. 18-23. gebelik haftalarında ise her ekstremitenin üç segmenti de görülmelidir (13). Literatürde antenatal fokomeli tanısının transvajinal USG ile en erken 12. haftada konulabileceği bildirilmiştir (14). Ultrasonografi ile fetal yapısal anomalilere tanı koyma oranı %41-65 olarak bildirilmiştir (15).

Bu tür anomalilerin erken tanısı gebeliğin devamına karar verilmesinde ya da daha az komplikatif sonlandırılma olanağı tanınması açısından önemlidir. Fetal iskelet displazilerinde gebeliğin sonlandırılması letal prognoz varlığında düşünülür. İskelet displazilerinde letalite sıklıkla pulmoner hipoplazi ile sonuçlanan küçük toraks çevresi ile ilişkilidir. Toraks/abdominal çevre oranı <0.6 ve femur uzunluğu / abdominal çevre oranı < 0.16 olması letalite ile ilişkilidir. Bunun yanı sıra muhtemel letalite bulguları arasında hidrops fetalis varlığı, ağır polihidramnios, visceral anomalilerin eşlik etmesi ve dört ekstremitenin de etkilenmiş olması sayılabilir (16). Bizim olgumuzda da dört ekstremitte de fokomeli bulguları saptanması letalite



Resim 2: Postpartum fetal radyografi

yönünde değerlendirilmiştir. Literatürde fokomeli-ameli rekürrensi sadece birkaç ailede bildirilmiştir (17). Aileler nadir rastlansa da rekürrens riski hakkında bilgilendirilmeli ve gelecek gebeliklerinde erken dönem anomali ultrasonu önerilmelidir.

Bizim olgumuzda eşler arası akrabalık öyküsünün bulunmaması, annede teratojen maruziyeti ya da uygun olmayan intrauterin çevre yaratacak faktörlerin olmayışı, aile öyküsünün saptanmaması nedeniyle sporadik fokomeli düşünülmüştür. Postmortem yapılan genetik incelemede yapılan kromozom analizinde herhangi bir sayısal ya da yapısal kromozom anomalisi saptanmaması tanıyı doğrulamaktadır.

Sonuç

Ultrasonografik inceleme ekstremite anomalilerinin erken prenatal teşhisinde önemli bir tanı yöntemidir. Birçok gelişmiş ülkede gebeliğin 18-20. haftalarında yapısal anomalilerin tanısı için USG rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Patolojik ultrasonografik ve sitogenetik bulgular ile tanı konulan iskelet anomalilerinin postnatal olarak da doğrulanması ailelere verilecek genetik danışma ve olası diğer gebelikler için uygun izlem olanakları sağlayacaktır

Kaynaklar

1. Bod M, Czeizel A, Lenz W. Incidence at birth of different types of limb reduction abnormalities in Hungary 1975-1977. *Hum Genet* 1983;65:27-33.
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;35:88-92.
4. Song SY, Chi JG. Tri-amelia and phocomelia with multiple malformations resembling Roberts syndrome in a fetus: is it a variant or a new syndrome? *Clin Genet* 1996; 50:502-4.
5. Robins DB, Ladda RL, Thieme GA, et al. Prenatal detection of Roberts-SC phocomelia syndrome: report of 2 sibs with characteristic manifestations. *Am J Med Genet* 1989;32:390-4.
6. Niemann S, Zhao C, Pascu F, et al. Homozygous WNT3 mutation causes tetra-amelia in a large consanguineous family. *Am J Hum Genet* 2004;74:558-63.
7. Sekine K, Ohuchi H, Fujiwara M, et al. Fgf10 is essential for limb and lung formation. *Nat Genet* 1999;21:138-41.
8. Kamimura K, Fujise M, Villa F, 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.
9. Nogami K, Suzuki H, Habuchi H, et al. 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.
10. Matthews SJ, McCoy C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clin Ther* 2003;25:342-95.
11. Miller MT, Ventura L, Stromland K. Thalidomide and misoprostol: Ophthalmologic manifestations and associations both expected and unexpected. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:667-76.
12. Zhou J, Kochhar DM. Cellular anomalies underlying retinoid-induced phocomelia. *Reprod Toxicol* 2004;19:103-10.
13. van Zalen-Sprock RM, Brons JT, van Vugt JM, van der Harten HJ, van Geijn HP. Ultrasonographic and radiologic visualization of the developing embryonic skeleton. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:392-7.
14. Olney RS, Hoyme HE, Roche F, et al. Limb/pelvis hypoplasia/aplasia with skull defect (Schinzel phocomelia): distinctive features and prenatal detection. *Am J Med Genet* 2001;103:295-301.
15. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:929-36.
16. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med* 2009;11:127-33.
17. Zimmer EZ, Taub E, Sova Y, et al. Tetra-amelia with multiple malformations in six male fetuses of one kindred. *Eur J Pediatr* 1985;144:412-4.