

**Ağır Bir Doğumsal Yüz Anomalisi; Holoprozensefali, Bir Otopsi Olgu Sunumu**  
**A Severe Congenital Anomaly Of The Face; Holoprosencephaly, An Autopsy Case Report**

<sup>1</sup>Reşit Doğan Köseoğlu, <sup>2</sup>Berat Acu, <sup>3</sup>Süleyman Arslan, <sup>1</sup>Fatma Markoç

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Patoloji ve  
<sup>2</sup>Radyoloji Anabilim Dalları,  
Tokat

<sup>3</sup>Turhal Devlet Hastanesi  
Kadın Hastalıkları Doğum  
Servisi, Tokat

**Yazışma Adresi:**

**Doç. Dr. R. Doğan  
Köseoğlu**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı,  
Tokat

GSM:+90 533 5789419

Fax: +90 356 2133179

E-mail:

resitdogan@hotmail.com

**Özet**

Holoprozensefali ağır bir doğumsal ön beyin ve yüz orta hat gelişimsel anomalisidir. Büyük çoğunlukla yaşamla bağdaşmaz. Yüz orta hat anomalileri tipik olmakla beraber diğer organ ve sistemlerde de çok çeşitli anomaliler tanımlanmıştır. Etiyolojisinde çok çeşitli faktörler suçlanmakta olup özellikle trizomi 13 en karakteristik kromozomal anomalidir. Burada, gebeliğin 5. ayında obstetrik ultrasonografide saptanan hidrosefali ve yüz orta hat anomalisine sahip ölü fetüsün tıbbi otopsi bulgularını takdim ediyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Holoprozensefali, polidaktili, trizomi 13

**Abstract**

Holoprosencephaly is a congenital anomaly characterized by severe developmental defects of forebrain and midface. Holoprosencephaly is mostly lethal. Although midface anomalies are typical characteristics, various anomalies are recognized in other organs and systems. Various factors for etiology of holoprosencephaly are accused, but especially trisomy 13 is the most characteristic chromosomal anomaly. In here, we present medical autopsy findings of the death fetus with hydrocephaly and midface anomaly determined by obstetric ultrasonography in the fifth month of pregnancy.

**Key Words:** Holoprosencephaly, polydactyly, trisomy 13

19. Ulusal Patoloji Kongresinde poster sunumu olarak takdim edilmiştir.

## Giriş

Holoprozensefali, literatürde holoprozensefali-polidaktili sendromu, psödofrizomi 13 sendromu, trizomi 13 sendromu veya Patau sendromu olarak adlandırılan ağır doğumsal beyin ve yüz anomalilerinin görüldüğü sendromun en önemli klinik özelliğidir. Holoprozensefali, ön beynin erken gebelik döneminde iki ayrı loba yetersiz ayrılması ya da hiç ayrılamaması sonucunda ortaya çıkan ve buna yüz orta hat anomalilerinin eşlik ettiği ağır bir doğumsal anomalidir (1,2). Holoprozensefalinin çoğu kez tirozimi 13 ya da tek gen defekti ile ilişkili olduğu görülür. Buna karşın olguların %50'sinde holoprozensefali, spesifik sitogenetik bir anomali ya da monogenik bir sendromla ilişkili değildir (3,4). Holoprozensefalinin bu formu “nonsendromik holoprozensefali” olarak adlandırılır. Maternal diabetes mellitus, anne yaşının çok genç ve ileri olması, annenin sigara-alkol kullanması, gebelikte radyasyona maruz kalma, maternal grip, TORCH infeksiyonları, gebelikte kullanılan ilaçlar (retinoik asit, antikonvülzanlar gibi) etiyojide suçlanmış ancak bunların ne derecede etkili oldukları tartışmalıdır (5).

## Olgu Sunumu

Yirmibeş yaşında ve 25 haftalık gebe kadında obstetrik ultrasonografide fetüsün ölü olduğunun ve fetüste hidrosefali ile karakterli serebral ventriküler anomalinin tespit edilmesi üzerine anneye vajinal yoldan indüksiyon ile doğum yaptırıldı. Annenin özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik saptanmadı. Annenin normal doğum ile sonuçlanan önceki gebeliğinde herhangi bir sorun saptanmamış olup mevcut hamileliğinde

saptanan gestasyonel hipertansiyon nedeni ile metildopa (250 mg x 2/gün) kullanma hikayesi mevcuttu.



**Resim 1.** Siklopi, probosis, burun agenezisi ve sol elde polid polidaktili ile karakterli holoprozensefali olgumuz.

Bunun dışında hamileliği süresince başka bir ilaç kullanımı ve/veya riskli bir maruziyet öyküsü tespit edilmedi. İndüksiyon ile vajinal yoldan doğumu gerçekleştirilen ölü fetüsün tıbbi otopsi prosedüründe ağırlığı 850 gr, baş-topuk mesafesi 32 cm, baş-makat mesafesi 19 cm, baş çevresi 19 cm ve femur boyu 6 cm olan dişi fenotipte fetüs tespit edildi. Harici muayenede dikkati çeken patolojiler; yüz orta hatta siklopi, probosis, agenezik burun, malforme düşük kulaklar ile sol el ve ayakta polidaktili idi (Resim 1). Kafa boşluğu açıldığında beynin alobar özellikte olduğu, tek geniş bir ventrikül ile bir göz küresi ve bir optik sinirin izlendiği saptandı. Toraks ve batin açıldığında tüm organların normal anatomik yerlerinde olduğu boyutlarının normal sınırlarda izlendiği tespit edildi. Pelvik boşlukta uterusun bikorpus uteri özelliğinde olduğu saptandı.

Karakteristik yüz orta hat ve beyin anomalileri bulguları temelinde olgu holoprozensefali ile uyumlu olarak değerlendirildi.

### **Tartışma**

Holoprozensefalinin 5200 ile 20000 canlı doğumda 1 oranında görüldüğü ve gebeliklerde saptanma oranının ise 1/250-1/350 arasında olduğu bildirilmiştir (2,5-7). Holoprozensefalide görülen beyin anomalisi 3 formda izlenir. Bunlar; alobar, semilobar ve lobar formdur. Alobar form en ağır formdur. Tek bir embriyolojik defekt, hem beyin, hem de yüz gelişimini etkilemekte, böylece ağır beyin anomalilerine ağır yüz orta hat anomalileri eşlik etmektedir (2). Alobar formda tek küçük bir beyinde genişlemiş tek ventrikül ya da birbirinden bağımsız ventriküller bulunmakta ve talamus-korpus striatum füzyonu izlenmektedir. Bu formda korpus kallozum, optik traktuslar, falks serebri görülmez. Orta beyin, beyin sapı ve serebellum normaldir. Semilobar formda kısmi segmentasyon görülür. Talamus kısmen füzyon gösterir. Korpus kallozum ve olfaktor çıkıntılar genelde yoktur. Lobar form en hafif form olup beyin görünümü normale daha yakın görünümündedir. Alobar holoprozensefalide kafatası sonografik incelemede su ile dolu gibi görülmektedir. Bu nedenle holoprozensefalinin diğer bulguları da göz önüne alınarak hidrosefali ve hidranensefali ile ayırıcı tanısına dikkat edilmelidir. Tanı için kavum septum pellucidumun görülmemesi çok önemlidir. En hafif form olan lobar tipte bile septum pellucidum gelişmemiştir. Alobar ve semilobar formlar fataldir, yaşarla bağdaşmaz. Genelde spontan abortusla sonuçlanır (2). Abortus genelde erken gebelikte olup, 20. haftaya kadar da

uzayabilir hatta erken doğumda görülebilir. Canlı doğumlar da bildirilmiştir. Bunlar lobar formlardır. Bunların %73'ü ilk 4 ayda hayatını kaybederler (6).

Yüz orta hatta saptanan anomaliler; siklopi, medyan monoftalmi, anoftalmi, sinoftalmi, premaksiller agenezi, mikrognati, etmosefali, sebosefali, probosis, medyan yarık damak-dudaktır. Diğer klasik fenotipik anomaliler; düşük malforme kulaklar, polidaktili, aplazi kutis konjenita, omfalosel, genital malformasyonlar, renal displazi, ekzomfalos, fetal hidrops, ekstremitte aksiyal iskelet anomalileridir (2,6).

Etyoloji çok çeşitli olup genetik, çevresel ve gebelikte kullanılan ilaçlara kadar pek çok faktör suçlanmaktadır. Anne olma yaşının ileri olması da önemli faktörlerden biridir. Tanımlanmış kromozal anomaliler içinde en karakteristik olanı trizomi 13'dür. Kromozom 7q üzerindeki genlerin delesyonu ya da mutasyonları da önemlidir. Ek organ anomalilerinin eşlik ettiği olgularda kromozom anomalisi görülme sıklığı artmaktadır (1,2,5-7).

Olgumuzda yüz ve beyin anomalilerine ek olarak saptanan anomaliler polidaktili ve bikorpus uteridir. Diğer sistem ve organlar normal sınırlarda değerlendirilmiştir. Annede akraba evliliği gibi risk yaratabilecek bir durum saptanmamıştır. Annenin önceki gebeliği normal bir süreçte tamamlanmış ve normal doğum ile sonlanmıştır. Soygeçmişte de risk oluşturabilecek bir durum mevcut değildir. Annenin ikinci gebeliğinde gelişen gestasyonel hipertansiyon nedeni ile metildopa preparatı kullanım öyküsü dışında gebelik süresince herhangi bir ilaç kullanımı veya riskli maruziyet hikayesi saptanmamıştır. Otopsi olgumuz, özellikle

klasik yüz orta hat ve beyin anomalileri temelinde holoprozensefali-polidaktili sendromu ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Olgumuzda sitogenetik analiz yapılmamış olmakla beraber literatürde ek organ anomalilerinin varlığı durumunda kromozomal anomali görülme sıklığının yükseldiği ifade edilmektedir. Olgumuzda ilave organ anomalisi olarak polidaktili, düşük malforme kulaklar ve bikorpus uteri saptanmıştır. Etiyolojisi multifaktöriyel olan holoprozensefalide olası risk faktörlerinin daha detaylı analizine ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Cordero DR, Bendavid C, Shanske AL, Haddad BR, Muenke M. et al. Holoprosencephaly Polydactyly syndrome: In search of an etiology. *European Journal of Medical Genetics*. 2008;51:106-12.
2. Tanrıverdi HA, Çınar E, Akbulut V ve ark. Birinci Trimesterde Sonografi ile Saptanan Holoprozensefali Perinatoloji Dergisi. 2007;15:82-6.
3. Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. Holoprosencephaly: Epidemiologic and clinical characteristics of a California population. *Am J Med Genet*. 1996;64:465-72.
4. Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. 2000. Risk factors for cytogenetically normal holoprosencephaly in California: A population-based case-control study. *Am J Med Genet*. 2012;90:320-5.
5. Vaz SS, Chodirker B, Prasad C, Seabrook JA, Chudley AE and Prasad AN. Risk Factors for Nonsyndromic Holoprosencephaly: A Manitoba Case-Control Study. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158A:751-8.
6. Reçber D, Özen S. Trizomi 13, Patau sendromu: Bir olgu sunumu. *Van Tıp Dergisi*. 2005;12:29-31.
7. Çalışkan E, Öztürk N, Kaplan M, Dölen İ, Kandemir Ö ve Haberal A. Semilobar holoprozensefali: Olgu sunumu. *Kadın Doğum Dergisi*. 2004;2:292-3.