

Ullrich Konjenital Musküler Distrofinin Prenatal Tanısı**Prenatal Diagnosis Of Ullrich Congenital Muscular Dystrophy**Canan ÜNAL¹, Erdem FADİLOĞLU¹, Gonca ÖZTEN², Beril TALİM³, Mehmet Sinan BEKSAÇ¹¹Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye²Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye³Hacettepe Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Pediatrik Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Amaç: Bu çalışmada, önceki çocuğunda Ullrich konjenital müsküler distrofi tanısı olan hastaların, sonraki gebeliklerinde prenatal tanı amaçlı uygulanan koryon villus örneklemelerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: 2011 ile 2017 yılları arasında, Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Perinatoloji Bilim Dalı'nda daha önceki çocuklarında Ullrich Konjenital Müsküler Distrofi mevcut olan beş gebenin prenatal tanı amaçlı yapılan koryon villus örnekleme sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi ve gebelik sonuçları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 5 gebenin, biri ikiz gebelik üzere toplam 9 fetusuna ait koryon villus örnekleri değerlendirildi. Altı fetus'da Kollajen VI pozitif olarak tespit edildi ve bu olgularda term doğum gerçekleştirildi. Üç sonuç ise Kollajen VI negatif olarak saptandı ve onamları alındıktan sonra aile kararı ile terminasyon uygulandı.

Sonuç: Klinik olarak büyük öneme sahip olan Ullrich Konjenital Müsküler Distrofi gibi nadir konjenital musküler distrofilerde (indeks vaka varlığında) yapılacak olan prenatal tanı çalışmalarını iyi tıbbi uygulamalar açısından büyük öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Ullrich konjenital musküler distrofi, prenatal tanı, kollajen VI.

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate prenatal diagnosis of Ullrich Congenital Muscular Dystrophy at the pregnancies with a previous child with the disease.

Material and Methods: The results of chorionic villus sampling for the prenatal diagnosis of Ullrich Congenital Muscular Dystrophy at five families with a previous child with the disease. Results of the prenatal diagnostic tests and pregnancy outcomes were evaluated. The study included patients got delivered between 2011 and 2017 at the Hacettepe University Obstetrics and Gynecology Clinic, Perinatology Department.

Results: Chorionic villi samples of 9 fetuses, including 5 pregnant women including 8 pregnancies (one twin pregnancy) were evaluated. Collagen VI was detected as positive in six fetuses and all of these patients delivered at term. Three out of nine chorionic villus samples were found to be negative for Collagen VI and termination was performed after detailed consent of the families.

Conclusions: Prenatal diagnostic studies for rare congenital muscular dystrophies such as Ullrich Congenital Muscular Dystrophy, which has a clinically large significance and morbidity, have great prospects for good medical practice.

Keywords: Ullrich congenital muscular dystrophy, prenatal diagnosis, collagen VI.

GİRİŞ

Konjenital müsküler distrofiler (KMD), hipotoni, güçsüzlük, kontraktürler, normal veya artmış kreatin kinaz düzeyi, elektromiyografide miyopatik bulgular ve kas biyopsisinde sıklıkla distrofik değişiklikleri içeren kalıtsal kas hastalıklarıdır (1). Ciddi morbidite ve mortaliteye sahip olan bu hastalıkların tanısı hastalığın düzenli takibi ve tedavi seçenekleri açısından ve de takip eden gebeliklerde olası bir prenatal tanı açısından büyük önem arz etmektedirler.

Kollajen tip VI, öncelikle stromada bulunan ve aynı zamanda çoğu dokunun bazal membranına yakın her yerde bulunabilen bir bağ dokusu bileşenidir (2).

Ekstraselüler matriks proteini olan kollajen VI, iskelet kas yapısı için kritik bir bileşendir. Kollajen VI, COL6A1, COL6A2, COL6A3 olmak üzere üç alt birimden oluşmaktadır (3). "1 ve 2 kollajen zincirleri" benzer (140kDa) büyüklükte dirler ve kromozom 21q22.3 üzerinde bulunan gen tarafından kodlanırlar. "3 kollajen zinciri" çok daha büyüktür (260-330 kDa) ve kromozom 2q37 üzerinde bulunan gen tarafından kodlanır (4). Kollajen tip VI bağ dokularında dağılımı halde dir ve interstisyel kollajen lif tipleri 1, 2 ve 3 ile ilişkili olarak özellikle hücrelerin etrafında bol miktarda bulunur. Hücrelerin bağlanması için substrat olarak görev yapar ve sinirlerin ve damarların çevrelerindeki bağ dokularına tutunmasında rol oynar (5). Kollajen VI genindeki mutasyonlar ve fonksiyon

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Canan Ünal

Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Hamamönü, Altındağ/ Ankara

Tel/Phone:

E-mail: cananunal@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi : 15.05.2018

Kabul Tarihi : 05.07.2018

bozuklukları, kas hastalıklarına sebep olmaktadır. COL6A1, COL6A2, COL6A3 genlerindeki mutasyonlar, Bethlem miyopatisine (MIM 158810) ve Ullrich konjenital musküler distrofisine (UKMD, MIM 254090) neden olur.

Bethlem miyopatisi, proksimal kas güçsüzlüğünün olduğu, çoğu zaman dirsek, ayak bileği ve parmakları etkileyen fleksiyon kontraktürleri ile karakterize, yavaş ilerleyen, otozomal dominant kalıtsal bir bozukluktur (6). Bethlem miyopatili hastalar çoğunlukla ileri yaşlara kadar yaşayabilmektedir.

UKMD, Bethlem miyopatisinden çok daha şiddetli ve ilerleyici bir seyir göstermektedir. Otozomal resesif kalıtsal bir bozukluktur (1). Özellikleri, konjenital kas güçsüzlüğü, proksimal eklem kontraktürleri ve normal zeka ile belirgin distal eklem hiperekstansibilitesi ile prezente olmaktadır (7). Konjenital kalça çıkığı ve tortikollis, yüksek kemerli damak, skolyoz, ciltte kuruluk ve saç foliküllerinin belirginleşmesine bağlı dermatit görünümü, insizyon yerlerinde aşırı skar dokusu oluşumu ek bulgulardır. Motor fonksiyonlar da gecikme söz konusudur ve hastaların bir kısmı hiçbir zaman bağımsız olarak yürümezler. Solunum kaslarının etkilenmesi nedeni ile bazı hastalar için yaklaşık ikinci on yıllarında gece ventilasyon desteği gerekmektedir (7, 8).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Yapılan bu çalışmada 2011 ile 2017 yılları arasında, daha önceki çocuklarında UKMD mevcut olan beş gebenin prenatal tanı amaçlı yapılan koryon villus örnekleme sonuçları değerlendirildi. Daha önceki çocuklarda UKMD tanısı, klinik şüpheli takiben yapılan değerlendirmeler sonrası uygulanan kas biyopsisi ile konuldu. Hastalarda kas ve fibroblast dokusunda kollajen VI

immün boyamalarının toplam veya kısmi yokluğu izlendi (8). Koryon villus örnekleme (CVS) 11-14 hafta arasında Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalında transabdominal yolla yapıldı (9). Ultrason altında, 18 gauge spinal iğne ile plasentaya girildi ve koryon villus örnekleri aspire edildi. Elde edilen koryon villus örnekleri özel bir besiyerine konup kontaminasyon açısından değerlendirildi. Daha sonra dokular dondurulup immünohistokimyasal analiz için hazırlandı. Dokuya spesifik immünohistokimyasal ve immüno floresan boyamalar literatüre uygun olarak monoklonal antikolar kullanılarak yapıldı ve kollajen 6 ve kollajen 4 tarandı (10). Her olguda kollajen 4 incelenerek birer adet pozitif kontrol boyama yapıldı (9).

Prenatal incelemeler sonrasında UKMD tanısı koyulan fetüslerin ailelerine detaylı olarak bilgi verildi ve ayrıntılı bir onam sonrasında gebelik sonlandırma planı çizildi ve sonlandırma işlemi kliniğimizde gerçekleştirildi.

Hastalar, obstetrik öykü, son gebeliklerinin patoloji sonucu ve mevcut gebeliğin sonucu (terminasyon veya doğum) ile değerlendirildi.

Bu retrospektif çalışma Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (GO 16/690).

BULGULAR

Çalışmamızda daha önce en az bir çocuğunda UKMD tanısı mevcut olan 5 ailenin 9 fetusuna (bir adet ikiz gebelik) ait prenatal tanı amaçlı uygulanan CVS sonuçları değerlendirildi. Hastaların önceki gebelik sonuçlarına ilişkin bilgiler, söz konusu gebeliklerindeki patoloji sonuçları ve gebelik neticeleri Tablo 1'de özetlendi.

Tablo 1: Hastaların obstetrik öyküleri, invaziv işlem sonuçları ve gebelik sonuçları

Hasta No	Gebelik No	Yapılan invaziv işlem	İşlem Sonucu	Gebelik sonucu	Doğum sonrası
1	i	Uygulanmadı		7. ayda intrauterin ex	UKMD tanısı almamış
	ii	Uygulanmadı		Term Doğum	9 yaşında kas biyopsisi ile UKMD tanısı almış
	iii	CVS	Kollajen VI pozitif	Term Doğum	UKMD tanısı almamış
	iv	CVS	Kollajen VI pozitif	Term Doğum	UKMD tanısı almamış
2	i	Uygulanmadı		Term Doğum	5 yaşında kas biyopsisi ile UKMD tanısı almış
	ii	CVS	Kollajen VI pozitif	Term Doğum	UKMD tanısı almamış
3	i	Uygulanmadı		Term Doğum	9 yaşında kas biyopsisi ile UKMD tanısı almış
	ii	Uygulanmadı		Term Doğum	UKMD tanısı almamış
	iii	Uygulanmadı		Term Doğum	7 yaşında kas biyopsisi ile UKMD tanısı almış
	iv	Uygulanmadı		Term Doğum	5 yaşında kas biyopsisi ile UKMD tanısı almış
	v	CVS	Kollajen VI pozitif	Term Doğum	UKMD tanısı almamış
4	i	Uygulanmadı		Term doğum Postpartum 16. Gün ex	Postnatal UKMD tanısı almış
	ii	CVS	Kollajen VI pozitif	Term Doğum	UKMD tanısı almamış
	iii	CVS	Kollajen VI negatif	Terminasyon	
5	i	Uygulanmadı		Term Doğum	8 yaşında kas biyopsisi ile UKMD tanısı almış
	ii	Uygulanmadı		Term Doğum	5 yaşında kas biyopsisi ile UKMD tanısı almış
	iii	Uygulanmadı		8. hafta D/C	
	iv	CVS	Kollajen VI pozitif	Term Doğum	UKMD tanısı almamış
	Va	CVS	Kollajen VI negatif	Terminasyon	
	Vb	CVS	Kollajen VI negatif	Terminasyon	

Hastaların önceki obstetrik öyküleri değerlendirildiğinde, 4 ailenin önceki çocuklarında klinik şüphe oluşmasını takiben yapılan kas biyopsilerinde UKMD tanısı konulduğu görüldü. Bir ailede ise postpartum 16. günde ex olan yenidoğan öyküsü vardı. Doğumda hipotonik olarak değerlendirilen bebek, erken dönem solunum yetmezliğine bağlı olarak ex olmuştu. Postmortem yapılan otopsi çalışmaları ve genetik değerlendirmeler neticesinde UKMD tanısı konulmuştu. Hastaların takip eden gebeliklerinde ise, önceki gebelik öyküleri göz önünde bulundurularak prenatal tanı amacı ile CVS uygulandı.

Hastaların mevcut gebeliklerine ait sonuçları değerlendirildiğinde, 3 hastanın toplam 4 gebeliğine ait CVS örneklerinden hazırlanan preparatların incelemesi sonucu kollajen VI pozitif olarak saptandı. Dört gebelik de term doğum olarak sonuçlandı. Bu ailelerin çocuklarına doğum sonrası yapılan incelemeler neticesinde de UKMD tanısı konulmadı.

Geri kalan 2 hastaya ise son iki gebeliklerinde CVS uygulandı. Bu hastalarımızdan ilkinin ilk gebeliğinin CVS sonucu Kollajen VI pozitif olarak saptanması üzerine gebeliği term doğum olarak sonlandı ve doğum sonrası UKMD tanısı konulmadı. Aynı hastanın bir sonraki gebeliğinde uygulanan CVS sonucu Kollajen VI negatif olarak saptandı ve ailenin detaylı bilgilendirilmesini takiben terminasyon kararı alınarak gebelik sonlandırıldı. İkinci hastamızın da ilk gebeliğine ait CVS sonucu Kollajen VI pozitif olarak geldi, term doğum gerçekleşti ve doğum sonrası UKMD tanısı almadı. Aynı hastanın son gebeliği dikoryonik diamniyotik ikiz gebelik olması nedeni ile her iki fetus plasentasından ayrı ayrı örnek alındı. İncelenen iki CVS örneğinde Kollajen VI negatif olması nedeni ile ailenin kararı ile terminasyon için ayrıntılı onam alınarak terminasyon işlemi uygulandı.

TARTIŞMA

UKMD otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır (1). Yavaş bir seyri vardır fakat şiddetli bir klinik tablo hakimdir. Yaşamın ilk 10 yılında semptomları belirginleşmektedir ve bu dönemde motor ve solunum problemleri kendini göstermektedir. Hastaların birçoğunda solunum desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. Hastaların bir çoğu destek almadan yürüyememektedirler (11). Hastalarda ciddi morbidite'ye sebep olan skolyoz gelişimi ise 10 yaşından sonra yaşayan hastaların hemen hepsinde gözlenmektedir ve skolyoz cerrahisi birçok hasta için gerekmektedir (11, 12). Tüm bu sebeplerden ötürü, UKMD prenatal tanısı önemli bir husustur. Koryon villus örneğinin kollajen VI immünohistokimyası ve koryon villus örneklerinden elde edilen DNA'nın haplotip analizinin kullanılması ile UKMD nin prenatal tanısı mümkündür. Kas dokusunda kollajen VI ile immün boyama ve immünohistokimya ile birlikte haplotip analizi hızlı ve güvenilir yöntemler olarak sunulmaktadır (13). Bizim çalışmamızda da termine edilen gebelerde prenatal tanının doğrulanması mümkün olmasa da, sağlıklı olarak değerlendirilen 6 fetusun doğum sonrası değerlendirmelerinde de herhangi bir tanı almaması yapılan işlemlerin yüksek bir spesifiteye sahip olduğunu göstermektedir. İndeks vakaların olması nedeniyle de bu hastalara sadece immunohistokimyasal inceleme yapılmıştır.

Randomize klinik deneyler bu nadir bozukluklar için mümkün olmadığından bu hastalıkların tanısı amacıyla farklı platformlar kullanan biyobelirteçlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (14). Bu nedenle günümüzde hala immunohistokimyasal yöntemlerin kullanılması UKMD prenatal tanısında önemini korumaktadır.

SONUÇ

Klinik olarak büyük öneme sahip olan UKMD gibi nadir konjenital muskuler distrofilerde, indeks vaka varlığında yapılacak olan prenatal tanı çalışmaları morbidite ve mortalitenin önüne geçebilmektedir. Tanı için yapılacak olan işlemlerin ve prenatal tanı için kullanılacak materyallerin bilinmesi ise bu hastaların prognozuna yardımcı olacaktır. UKMD nin prenatal tanısı, tıbbi bir uygulama olmasının ötesinde sosyal bir çözümdür.

KAYNAKLAR

1. Karpati G, Hilton-Jones D, Griggs RC. Disorders of voluntary muscle: Cambridge University Press; 2001.
2. Haliloglu G, Topaloglu H. Ullrich Congenital Muscular Dystrophy. Iranian Journal of Child Neurology. 2011;5(3):1-13.
3. Timpl R, Chu M-L. Microfibrillar collagen type VI. Extracellular matrix assembly and structure. 1994:208-42.
4. Weil D, Mattei M, Passage E, N'Guyen V, Pribula-Conway D, Mann K, et al. Cloning and chromosomal localization of human genes encoding the three chains of type VI collagen. American journal of human genetics. 1988;42(3):435.
5. Kuo H-J, Maslen CL, Keene DR, Glanville RW. Type VI collagen anchors endothelial basement membranes by interacting with type IV collagen. Journal of Biological Chemistry. 1997;272(42):26522-9.
6. Bethlem J, Wijngaarden GK. Benign myopathy, with autosomal dominant inheritance. A report on three pedigrees. Brain: a journal of neurology. 1976;99(1):91-100.
7. Paillette L, Aicardi J, Goutières F. Ullrich's congenital atonic sclerotic muscular dystrophy. Journal of Neurology. 1989;236(2):108-10.
8. Vanegas OC, Bertini E, Zhang R-Z, Petrini S, Minosse C, Sabatelli P, et al. Ullrich scleroatonic muscular dystrophy is caused by recessive mutations in collagen type VI. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(13):7516-21.
9. Tanacan A, Aydın E, Çakar AN, Çağan M, Göksuluk D, Bektaş MS. The Effect of Prenatal Invasive Tests on Neonatal Birthweight. Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine. 2016;21(3):127-9.
10. Brockington M, Brown SC, Lampe A, Yuva Y, Feng L, Jimenez-Mallebrera C, et al. Prenatal diagnosis of Ullrich congenital muscular dystrophy using haplotype analysis and collagen VI immunocytochemistry. Prenatal diagnosis. 2004;24(6):440-4.
11. Mercuri E, Cini C, Pichiecchio A, Allsop J, Counsell S, Zolkipli Z, et al. Muscle magnetic resonance imaging in patients with congenital muscular dystrophy and Ullrich phenotype. Neuromuscular disorders. 2003;13(7):554-8.
12. Mercuri E, Lampe A, Allsop J, Knight R, Pane M, Kinali M, et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. Neuromuscular Disorders. 2005;15(4):303-10.
13. Brockington M, Brown SC, Lampe A, Yuva Y, Feng L, Jimenez Mallebrera C, et al. Prenatal diagnosis of Ullrich congenital muscular dystrophy using haplotype analysis and collagen VI immunocytochemistry. Prenatal diagnosis. 2004;24(6):440-4.
14. Merlini L, Bernardi P. Therapy of collagen VI-related myopathies (Bethlem and Ullrich). Neurotherapeutics. 2008;5(4):613-8.