

Fetal İntrahepatik Kalsifikasyon ve Dengeli Resiprokal Translokasyon Taşıyıcılığı

Fetal Intrahepatic Calcification and Balanced Reciprocal Translocation Carrier

And YAVUZ¹, Mehmet Özgür AKKURT¹, Mekin SEZİK¹, Gökhan KARAKOÇ²¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji Bölümü, Isparta, Türkiye²Maltepe Ceza İnfaz Koruma Hastanesi, İstanbul, Türkiye**ÖZ**

Fetalhepatik kalsifikasyonlar yaklaşık olarak 1:1037 ila 1:1750 oranında görülür. Bunların da yaklaşık %20'sin de karyotip anomalisi vardır. Karyotip anomalilerinden en sık karşılaşılan trizomi 13'tür. İzole vakalarda prognoz genellikle iyidir. Kalsifikasyonlar parankimal ya da hepatik yüzeyde olabilir. 28 yaşında gravida 1, parite 0 son adet tarihine göre 21 hafta 2 günlük gebenin kliniğimizde yapılan detaylı ultrasonunda fetusta karaciğer yüzeyinde hiperekojen odak saptandı. Detaylı fetal ultrasonografi, fetal ekokardiografi ve 3 boyutlu nörosonografide ek patolojik bulgu saptanmadı. Maternal serolojide toksoplazma, sitomegalovirus, herpes simpleks virüs, parvovirüs B-19 ve sfiliz negatifti. Amniosentezle fetal karyotipleme sonucunda paternal geçiş gösteren 7 ve 11. kromozomlar arasında dengeli translokasyon saptandı. Sorunsuz bir gebelik sonrasında termde normal vajinal yol ile doğan bebekte birinci yaşında herhangi bir sağlık problemi mevcut değildi. İzole fetalhepatik yüzey kalsifikasyonları iyi prognozlu gibi gözükmeyle beraber belirli dengeli resiprokal kromozom translokasyon taşıyıcılarının hepatik kalsifikasyon riskinin artıp artmadığı ileri araştırma konusudur.

Anahtar Kelimeler: Detaylı sonografi, fetal intrahepatik kalsifikasyon.

ABSTRACT

Fetal hepatic calcifications are relatively common with an estimated incidence of 1:1037 to 1:1750. At least 20% of these are associated with karyotype abnormalities, trisomy 13 being the most common. Isolated cases are reported to generally have good outcomes. The calcifications can either be parenchymal or on the hepatic surface. Routine midtrimester detailed ultrasound scan of a 28-year-old gravida 1, para 0 pregnant woman at 21 +²⁷ weeks of gestation revealed a prominent hyperechogenic foci on the right side of fetal abdomen concordant with fetal hepatic surface calcification. Detailed fetal ultrasonography including fetal echocardiography and 3-dimensional neurosonography showed no additional findings. Karyotype by amniocentesis revealed a balanced translocation between chromosomes 7 and 11 that was found to be paternally inherited. Maternal serology for toxoplasmosis, cytomegalovirus, rubella, parvovirus B 19 and syphilis were negative. There maining routine pregnancy follow-up was uneventful. A healthy fetus at term was delivered and is well with no medical problems at 12 months of age. Isolated fetal hepatic surface calcifications seem to have a good prognosis. Whether fetuses carrying certain balanced reciprocal chromosome translocations are at risk of hepatic calcification requires further study.

Keywords: Midtrimester ultrasound, hepatic calcification, reciprocal translocation.

Giriş

Fetal karaciğer kalsifikasyonları (FKK) ultrasonografik olarak karaciğer yüzeyinde ya da parankiminde saptanan hiperekojenik alanlar olarak saptanabilmektedir. Prenatal ultrasonografide FKK görülme sıklığının 1/1037 ila 1/1750 olduğu belirtilmiştir (1). Kalsifikasyon izole bir bulgu olabilir ya da diğer anomalilere eşlik edebilir. FKK olgularında kromozom anomalilerinin %20 oranında saptandığı ve en sık eşlik eden durumun trizomi 13 olduğu bilinmektedir (1). Genel olarak, izole FKK saptanan fetüslerde kısa ve uzun dönem prognozun iyi olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar izole FKK nispeten sık görülüyorsa da klinik önemi ve yönetimi tam olarak anlaşılammıştır. Ayrıca, FKK ve klinik önemi kısıtlı olduğu düşünülen resiprokal kromozom translokasyonları arasındaki bağlantı iyi tanımlanamamıştır. Pubmed veri tabanında 'hepatic calcification' ve 'translocation' anahtar sözcükleriyle yapılan aramada, taranan yayın bulunmadığı görülmektedir. Bunlara dayanarak mevcut olgu sunumunda, prenatal ultrasonografide tespit edilen fetal intrahepatik kalsifikasyon olgusunun literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

Olgu

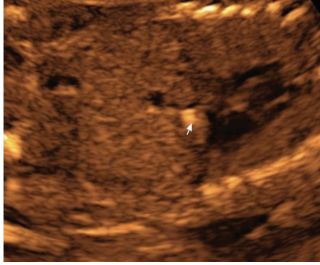
Daha önce dış merkezde takip edilen 28 yaşındaki gravida 1, parite 0 gebe detaylı fetal ultrasonografi amacı ile gönderilmişti ve son adet tarihine göre 21 hafta 2 günlük gebeliği mevcuttu. Fetal muayenede, batin sağ üst kadranda hiperekojen alan göze çarpmaktaydı (şekil 1). Bu görünüm fetal karaciğer yüzeyinde kalsifikasyon ile uyumluydu (şekil 2). Fetal ekokardiografi ve 3 boyutlu multiplanar nörosonografi dahil diğer sistemlerin detaylı incelemesinde herhangi bir ek patoloji saptanmaması nedeniyle yüzeysel FKK'nin ultrasonografik olarak 'izole' olduğu düşünüldü. Maternal serumda Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirus (CMV), Parvovirüs B 19 IgG ve Ig M ile sifiliz için RPR tetkikleri istendi. Bu serolojik çalışmaların tümü aktif maternal ve dolayısı ile fetal enfeksiyon açısından negatifti. Kromozom anomalisini dışlamak için yapılan amniosentez sonucunda sonucunda paternal geçiş gösteren ve klinik önemi olmayan 7 ve 11. kromozomlar arasında dengeli translokasyon saptandı. Bu aşamadan sonra rutin gebelik takibine devam edildi. Antenatal komplikasyonsuz bir gebelik sonrasında 39. gebelik haftası içinde spontan vajinal epizyotomili doğum ile sırasıyla 1. ve 5. dakika apgar skorları 7 ve 9 olan 3200

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:
Mekin Sezik
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
32260 Çünür, Isparta
Tel/Phone: +90 246211 9239
E-mail: msezik@yahoo.com

Geliş Tarihi/ Received: 19/01/2015
Kabul Tarihi/ Accepted: 16/12/2015

gr, erkek bebek doğurtuldu. Postpartum dönemde pediatri kliniğinde yapılan fizik muayene, mikrobiyolojik, serolojik *çalışmalar* ile tüm batin ve intrakranial sonografik incelemeler sonucunda herhangi bir patoloji saptanmadı. Anne ve bebek 12 aylık dönemde takip edildi. Takipte annenin ve bebeğin herhangi bir sağlık problemi gelişmedi.

Şekil 1: Sağ üst kadranda hiperkojen alan



Şekil 2: Fetal karaciğer yüzeyinde kalsifikasyon



Tartışma

FKK, karaciğerde hiperkojen alanların ultrasonografiyle gösterildiği nispeten nadir bir durumdur (1,2). FKK daha eski serilerde spontan abortus materyalleri ve yenidoğan otopsilerinde tanımlanmış olmakla beraber günümüzde ultrasonografi cihazlarındaki gelişmelerle birlikte bu durum erken gebelik haftalarında tespit edilebilmektedir (3).

Hepatik kalsifikasyon saptanan her fetüsün intrauterin enfeksiyon ve kromozomal anomali açısından araştırılması önerilmektedir (1-3). Bu araştırmalar sonucunda patoloji tespit edilmezse yenidoğan sonuçları genellikle iyi olmaktadır (1,2). Dolayısıyla FKK olgularının gerçek anlamda 'izole' olduğunun tayin edilmesi önem taşımaktadır.

FKK olguları; lokalizasyonuna göre parankimal, yüzeysel (peritoneal) ve vasküler olmak üzere üçe ayrılır. Peritoneal kalsifikasyonlar karaciğer yüzeyindedir ve bunlar tipik olarak barsak perforasyonu sonucu gelişen mekonyum peritoniti veya rüptüre hematokolpos sonucu oluşabilmektedir. Bu iki durumda yüzeysel kalsifikasyonlar genellikle çok sayıda olup tabloya hiperkojen barsak da eşlik edebilmektedir. Parankimal karaciğer kalsifikasyonları ise daha çok tümörler veya intrauterin enfeksiyonlara ikincil gelişmektedir. Tümörler; primer (hamartom, teratom, hemanjiyom, hepatoblastom, hemanjiyo endotelyoma) veya metastatik (nöroblastoma) olabilir. Parankimal kalsifikasyonlara en çok intrauterin enfeksiyonların neden olduğu düşünülmektedir (4). Fetal enfeksiyon sonrası hepatik kalsifikasyona neden olan etmenler sırasıyla sitomegalovirüs, Herpes-simpleks, Rubella, Varicellazoster, Echovirüs ve Parvovirüs B19 bulunmaktadır (4). Enfeksiyon ikincil FKK ultrasonografide, dağınık nodüler kalsifiye alanlar şeklinde kendini gösterirken, tümörlerin hiperkojen alanlar içeren kompleks kitle görüntüsüne sahip olduğu belirtilmektedir (4). Vasküler lezyonlara ikincil gelişen FKK olgularında kromozom anomalilerinin daha sık olduğu öne sürülmüştür (1).

FKK'ya sebep olan damarsal lezyonlarda en sık görülen sebep vasküler yetmezliktir. Hawass ve arkadaşlarının serisinde 1500 spontan düşük olgusunda kontrast maddeli radyografiler, otopsi ve histopatolojik çalışmalar ile 33 olguda FKK saptanmıştır (3). Bunların 18'inde hepatik ven trombusuna bağlı kalsifikasyon, 2'sinde parankimal kalsifikasyon ve 10'guda miks tip kalsifikasyon görülmüştür. Anılan çalışmada (3), FKK ile fetal anomalilerin yüksek oranda (%85) bağıntılı olduğunu ve annelerin %33'ünde oral kontraseptif kullanımı saptanmıştır (2). Bu verilerin, sadece düşük ile sonuçlanan gebelikleri içerdiği göz önünde tutulmalıdır. Bizim olgumuzda hepatik yüzeyde tek ve nispeten

geniş bir hiperkojen odak gözlenmesi, yukarıda tanımlanan patolojilerin tipik ultrasonografik görünümüne uymamaktadır. Dolayısıyla, izole ve 'nedeni tanımlanamayan' FKK olgularının klinik öneminin sorgulanması gerekmektedir. Yapılan birçok çalışmada FKK ve fetal anomaliler arasında bağıntı saptanmıştır. 14 FKK olgusunu içeren bir seride, 3 (%21) çoklu fetal anomali saptanmıştır (1). 61 vakalık bir seride ise 11 fetüste (%18) anormal karyotip saptanmıştır (5). Bunlardan sırasıyla 4'ünde, 2'sinde, 1'inde ve bir diğerinde trizomi 13, trizomi 21, trizomi 18 ve monozomi X tespit edilmiştir. Kromozomal anomalili FKK olgularından sadece bir tanesinde eşlik eden ek ultrasonografik patoloji saptanmamıştır. İlk etapta 'izole' FKK tanısı alan bu olgu amniosentezi kabul etmemiş; ancak doğumdan sonra trizomi 21 saptanmıştır. Anılan çalışmada (5) FKK olgularına en sık eşlik eden minör dismorfik bulgu, 11 fetüste ekojenint-rakardiyak odak ve 10 fetüste de hiperkojen barsaktır (5). 7 vakalık diğer bir seride (2) önceki verileri destekler niteliktedir. Bu grupta sadece bir trizomi 18 bildirilmiş ve bu vakada da eşlik eden unilateral renal agenezi ve ensafalozel saptanmıştır. Yazarlar izole FKK saptanan fetüslerin kromozomal anomali riskinin çok düşük olduğunu vurgulamıştır (2). Buna rağmen, 'izole' olarak etkilenen olgularda dengeli translokasyon gibi klinik önemi kısıtlı varyasyonların sıklığı bilinmemektedir. İleride, hepatik kalsifikasyon saptanan olgularda 'microarray' gibi ayrıntılı DNA incelemelerini de içeren çalışmaların planlanması önerilir. Bunlara ek olarak trizomi 9 ve postmortem incelemede hepatik kalsifikasyon varlığı (6) ile 'görünürde izole' FKK ile intrauterin CMV enfeksiyonuna bağlı fetal kayıp (7) literatürde tanımlanmış olmakla beraber izole FKK olgularının kısa ve orta dönemde olumsuz etkisinin olmadığı düşünülmektedir (1,2,8).

Sonuç olarak antenatal ultrasonografide FKK saptanan olguların ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir. Bunlarda detaylı ultrasonografi, fetal ekokardiografi, fetal kromozom ve/veya DNA değerlendirilmesi ve fetale enfeksiyonların ekarte edilmesi önerilebilir. Ulaşabildiğimiz kadarıyla FKK ile 7/11. kromozomlar arasında dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılığı literatürde ilk olarak tanımlanmaktadır. FKK ve minör kromozom anomalileri arasındaki bağlantının daha ayrıntılı araştırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Bronshtein M, Blazer S. Prenatal diagnosis of livercalcifications. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 739-43.
2. Koopman E, Wladimiroff JW. Fetalintrahepatichyperechogenicfoci: prenatal ultrasound diagnosis and outcome. *Prenatal Diagn* 1998; 18: 339-42.
3. Hawass ND, El Badawi MG, Fatani JA, Al-Meshari A, Mekanjoula D, Edress YB. Foetalhepaticcalcification. *Pediatr Radiol* 1990; 20: 528-35.
4. Drose JA, Dennis MA, Thickman D. Infection in utero: USfindings in 19 cases. *Radiology* 1991; 178: 369-74.
5. Simchen MJ, Toi A, Bona M, Alkazaleh F, Ryan G, ChitayatD. Fetalhepaticcalcifications: Prenatal diagnosis andoutcome. *Am J ObstetGynecol* 2002; 187: 1617-22.
6. Satge D, Gasser B, Geneix A, Malet P, Stoll C. Hepatic calcifications in a Fetus with trisomy 9 that underwent cordocentesis. *PrenatDiagn* 1994; 14: 303-6.
7. Stein B, Bromley B, Michlewitz H, Miller WA, Benacerraf BR. Fetal liver calcifications: sonographic appearance and postnatal outcome. *Radiology* 1995; 197: 489-92.
8. Achiron R, Seidman DS, Afek A et al. Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal hepatic hyperechogenicities: clinical significance and implications for management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 251-5.