

OTOZOMAL RESESİF SİKLOPS MALFORMASYONU : BİR VAKANIN PRENATAL TANISI VE POSTMORTEM İNCELEMESİ

Sevim Balcı* Behsan Önel* Emin Alp Niron** Muzaffer Eryılmaz***
M. Derya Erça****

Siklopi, intrensek okuler yapıların değişen derecelerde duplikasyonu ile birlikte, santral lokalizasyonlu tek orbital fossayla karakterize median fasioserebral displazinin nadir ve şiddetli bir formudur. Genellikle gözlerin üzerinde kör uçlu bir probosis bulunur (1). Son zamanlarda De Meyer ve Zeman, alobar holoprosensefalinin spesifik bir tipi olarak sınıflamışlardır (2). Tıbbi literatürde, siklopinin kromozomal bozukluklarla, özellikle D grubu anormallikleri ile ilgisini belirten, maternal salisilat kullanımı ve sitomegalovirus enfeksiyonuyla gelişebileceğine ilişkin raporlar vardır (3-7). Kromozomal anomali olmaksızın familial siklops malformasyonu, eğer beraberinde holoprosensefali yoksa çok nadirdir.

Burada, normal kromozom varyant yapılı, siklops malformasyonlu çocukları doğan, ilginç bir aile sunulmuştur.

Vaka Takdimi :

Yakın zamanda, genetik danışma için kliniğimize başvuran, aralarında 1. dereceden akrabalık olan çiftin öyküsünden, 1. gebeliğinde spontan düşük olduğu, 2. ve 3. gebeliklerinde ise gözsüz, burunsuz,

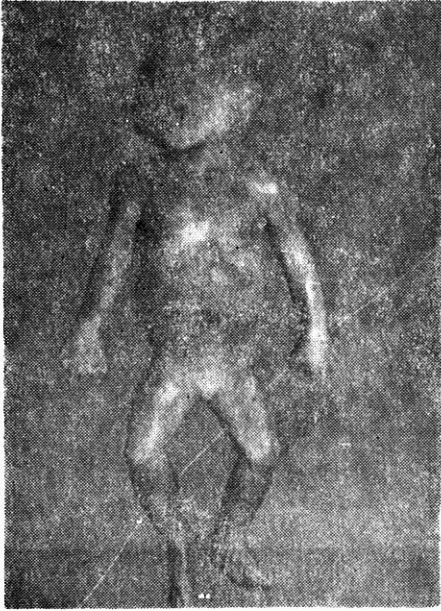
* H.Ü. Tıp Fakültesi Pediatri-Geneitk, Patoloji ve Radyoloji Anabilim Dalı Profesörü.

** H.Ü. Tıp Fakültesi Pediatri-Geneitk, Patoloji ve Radyoloji Anabilim Dalı Doçenti.

*** H.Ü. Tıp Fakültesi Pediatri-Geneitk, Patoloji ve Radyoloji Anabilim Dalı Yrd. Doç. Dr.

**** H.Ü. Tıp Fakültesi Pediatri-Geneitk, Patoloji ve Radyoloji Anabilim Dalı Uz. Dr.

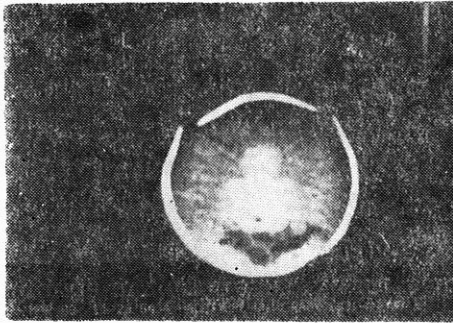
leri, içi şeffaf sıvı dolu beyin zarları ile döşenmişti. Rudimenter SSS bu içi sıvı dolu zarların tabanına yerleşmişti (Resim 7). Adrenaller ve böbrekler hipoplastik, diğer iç organlar normaldi.



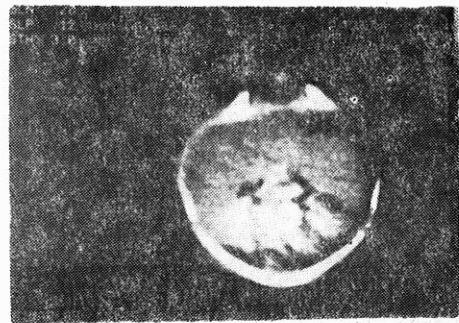
Resim 3 a : Fetusun genel görünüşü



Resim 3 b : Yüz görünümü



Resim 4 : BBT'de, primitif SSS, ve ventriküler yapıların olmayışı.

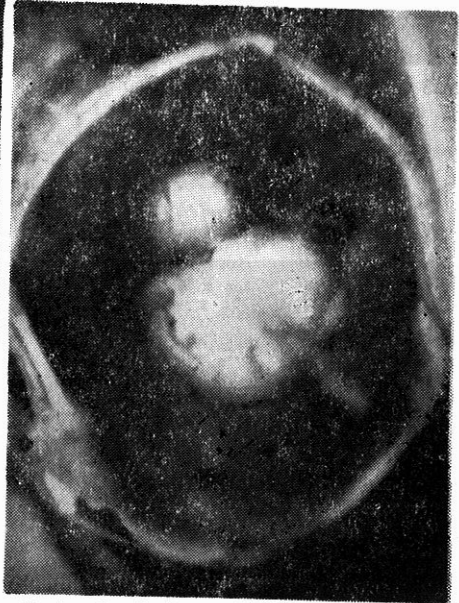


Resim 5 : BBT'de, tek bir lens ve bulbus okülü.

Mikroskopik Bulgular : Primitif 3. ventrikül, akuaduktus silvi, iyi gelişmiş pons, serebellar doku ve bunların arasında 4. ventrikül görüldü. Ventriküllerde koroid pleksus kalıntıları bulunmaktaydı (Resim 8). Daha aşağıdaki yapıların kesitlerinde, iyi gelişmiş medulla oblongata, nukleus olive inferior vardı. Mezensefalon kesitlerinde, substantia nigrayı temsil edecek pigmentli hücrelerin iyi gelişmediği fakat nukleus ruberin iyi geliştiği gözlemlendi (Resim 9). Fetus normal 46, XX kromozom yapısında idi.



Resim 6 : Fetustaki siklofik gözün diseksiyonu



Resim 7 : Rudimenter SSS ve beyin kıvrımları



Resim 8 : Ventriküllerdeki koroid pleksus kalıntıları.



Resim 9 : Mezensefalon ve nükleus ruber kalıntıları.

TARTIŞMA

Siklopi orta hatta tek bir göz ile karakterize çok ağır bir orta hat kraniofasial anomalisidir. İntrensek göz yapıları çeşitli şekillerde etkilenmiş olabilir. Holoprosensefalinin 1/16000 görülme sıklığına karşılık, siklopi 40,000 de bir olarak görülür (1). Siklopi vakalarına sıklıkla burun anomalileri ve/veya arinhia eşlik eder. Genellikle göz üzerinde probosis denilen kör bir uçla sonlanan yapı vardır. Mikrog-nathi ile birlikte olan siklopi vakalarında mandibula tam olarak bulunmaz. Probosis bu tip vakalarda pek görülmez (1).

Siklopi vakalarında kranium ön kenarı dramatik olarak kısalmış olduğundan kavitenin sadece tavanı mevcuttur. Etmoid kemik, sfenoid kemiğin orta kısmı yoktur. Nazal kemikler, vomer, lakrimal ve pre-maksiller kemikler yok olup, hepsi birlikte yuvarlak bir oluşum haline gelirler (1). Holoprosensefali ise, embriyolojik olarak forebrain (ön beyin) orta hat bölünme defekti sonucu oluşan ağır bir malformasyon

kompleksidir ve 11 - 12 haftalardan önce gelişir. Malformasyonun ağırlık derecesine göre, alobar, semilobar, lobar tipler olarak değerlendirilir. Holoprosensefali, siklops, etnosefali, sebosefali, premaksiller agenesis ve daha hafif yüz anomalileri olmak üzere çeşitli derecelerdeki yüz dismorfizmleri ile birlikte görülebilir. Alobar olanlar tamamen şurdan yoksun olup yaşamaları mümkün değildir. Semilobar olanların daha az mental defektleri olmakla birlikte, onlar da bebeklik döneminde yaşamazlar. Lobar olan hastalar ağır mental retardedir, bebeklik ve çocukluk döneminde hayatta kalabilirler (1,2).

Siklopiya, genellikle alobar holoprosensefali ile birlikte görülür ve aynı spektrumda olduğu söylenir. De Meyer, holoprosensefalinin orta hat embriyonik ön beyin bozukluklarının bir spektrumu olduğunu ve siklopiyanın bunun en uç noktası olduğunu belirtmiştir (1,2,5,7-11).

Siklopiya ve holoprosensefali genellikle kromozom anomalileri ile birlikte ve en sık trizomi 13 de görülür. Trizomi 13q-, 18p-, t 3/7, G grup kromozom anomalileri, 3 p duplikasyonu ile birlikte bildirilmiş vakalar vardır (1,3-5,12). Holoprosensefalinin otozomal resesif ve dominant şekilleri bildirilmiştir (8,9,10). Siklopiyanın ise maternal diabet, hamilelikte salisilat alımı ve konjenital sitomegalovirus enfeksiyonları ile ilişkisinden bahsedilmiştir (6,7,9). Hayvanlarda ise gebe koyunların «Verratum Californikum» adlı bitkiden yemeleri sebebiyle epidemik şekilde siklopik kuzular doğurdukları bilinir (13,14).

Vakamızda, akraba evliliğinin varlığı, kardeşlerinde benzer klinik hikayenin bulunması, fetusun normal kromozom yapısı, gebelik sırasında USG'de kraniumda sıvı dolu lakünlerin varlığı, postmortem muayenede prosensefalon benzeri primitif SSS görülmesi, otozomal resesif siklopi/holoprosensefali sendromu düşündürmüştür. Vakamız probosis'in olmayışı ile klasik siklopiden ayrılmaktadır. Literatürde familial siklopi vakaları bildirilmiştir. Genellikle bunlarda kromozom anomalisi yoktur, her iki cinste de görülür ve yalnızca birkaçında holoprosensefalinin görüldüğü sebosefali ve probosis eşlik eder. Vakada siklopiada görülebilen böbrek ve adrenal hipoplazisi de mevcuttur.

SSS bulguları, hidranensefaliye benzemekle birlikte, genellikle bu vakalarda falks serebri ve tentorium görülmektedir ve vakamızda yoktur.

Bilebildiğimiz kadarıyla, vaka otozomal resesif siklopa/Holoprosensefali sendromu tanısı alan ve en erken gebelik haftasında tanı konularak düşük yaptırılan ve patolojik incelemesi yapılan ilk vaka dır.

ÖZET

Genetik danışma için kliniğimize gönderilen, burunsuz ve gözsüz ölü kız çocuklar doğuran ve akraba olan bir çiftin, yapılan prenatal tanı çalışmalarında, annenin ve erkek kardeşinin tesadüfi, 9 no.lu kromozomun perisentrik inversiyonunu taşıdığı görüldü. Dördüncü gebelikte, ultrasonografi ve amniyosentez takipleri ile sağlam bir kız çocuğu doğurtuldu. Beşinci gebeliğinde ise, birkaç kez tekrarlanan USG'lerinde holoprosensefalik fetus olduğunun görülmesi üzerine, 22 ci haftada terapotik abortus yaptırılan fetus bilgisayarlı beyin tomografisiyle ve morfolojik olarak incelendi ve otozomal resesif siklopa/holoprosensefali sendromu tanısı konuldu.

SUMMARY

Autosomal Recessive Cyclopa Malformation; Prenatal Diagnosis and Postmortem Observation of a Single Case

A consanguineous couple who referred for genetic counselling for having two female stillbirths with absent eyes, nose and nostrils and a spontaneous abortion, were followed up for prenatal diagnosis and the mother and her abortion, were followed up for prenatal diagnosis and the mother and her brother exhibited a coincidental inversion of chromosome 9. Further at the fourth pregnancy, with the help of USG and amniocentesis, they had a healthy female baby. However, at the fifth pregnancy when we have detected an abnormal USG with a holoprosencephalic fetus at the 18th weeks, therapoetic abortion was performed at 22nd week and the fetus examined with computed tomography and morphologically with the diagnosis of autosomal recessive cyclopa/holoprosencephaly syndrome.

KAYNAKLAR

1. Cohen MM Jr. Craniofacial disorders. In; Emery AEH and Rimoin DL (eds). Principles and Practice of Medical Genetics (1st ed) Vol 1. London, Churchill Livingstone, 1983, pp 576-621.
2. De Myer W Zeman W Palmer CG : The face predicts the brain : Diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (Arhinencephaly) Pediatrics 34 : 256-263, 1964.

3. Cohen MM : Chromosomal mosaicism associated with a case cyclopia. *J Pediatr* 69 (5) : 793-798, 1966.
4. Burring KF Gebauer J Terinde R et al : Case of cyclopia with an unbalanced 3/7 translocation. *Clin Genet* 36 : 262-265. 1989.
5. Tayşi K Tınartepo K : Trisomy D and cyclops malformation. *Am J Dis Child* 124 : 710-713, 1972.
6. Benawra R Mangurten HH Duffell DR : Cyclopia and other anomalies following maternal ingestion of salicylates. *J Pediatr* 96 (6) : 1069-1071, 1980.
7. Byrne PJ Silver MM Gilbert JM et al : Cyclopia and congenital cytomegalovirus infection. *Am J Med Genet* 28 : 61-65, 1987.
8. Warkany J : Cyclopia-Arhinencephaly Series. In : Warkany J (ed.) *Congenital Malformations*. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc, 1971, pp 201-205.
9. Mc Kusick VA : Holoprosencephaly, Familial Alobar (Arhinencephaly; Cyclopia, included). In : Mc Kusick VA (ed), *Medelian Interitance in Man* (8 th ed). The John Kopkins University Press, Baltimore and London, 1988, p 987.
10. Smith DW Jones KL : Holoprosencephaly anomalad. In : Smith DW and Jones KL (eds). *Recognizable Pattern of Human Malformations* (Third ed). W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp 366-367, 1982.
11. Seidlitz G Kadow I Theel L et al : Genetische Aspekte und Humangenetische Beratung der Holoprosencephalie. *Dt Gesundh.-Wesen* 38 : 665-669, 1983.
12. Dalapiccola B Ferranti G : Duplication 3p and cyclopia. *Clin Genet* 36 : 490-491, 1989.
13. Canda MS Canda T Buldan Z ve ark : Siklopia. *Ege Univ. Tıp Fak. Dergisi* 26 (3) : 1285-1291, 1987.
14. Babbott FL Binns W Ingalls TH : Field studies of cyclopiian malformation in sheep. *Arch Environ Health* 5 : 109-113, 1962. (Cited at 9th ref.).