



Tekrarlayan letal multipl piterjium sendromu: Prenatal ultrasonografik ve postmortem bulguları

Cihangir Mutlu Ercan, Sertaç Esin, Hakan Çoksüer, Özcan Özkan, İbrahim Alanbay, İskender Başer

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Multipl piterjium sendromları (MPS), birçok konjenital anomali ile karakterize olup, tipik olarak özellikle boyun, dirsek ve diz eklemlerinde piterjiumların görüldüğü ve eklem kontraktürlerine bağlı fetal hareketlerin kısıtlandığı bozuklukları kapsar. Bu tablonun letal formları sıklıkla multipl fetal anomaliler ile kendini gösterir. Tekrarlayan bir MPS olgusunu; hastanın soyağacı, ultrasonografik ve otopsi bulguları ile tartışmayı hedefledik.

Olgu: 29 yaşında G5 P4, tekrarlayan MPS tanısı ile 20. gebelik haftasında gebeliği sonlandırılan olguyu sunmaktayız.

Sonuç: Tekrarlayan orta trimester gebelik kayıplarının çok nadir bir nedeni olan MPS, otozomal veya X'e bağlı resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Tekrarlayan MPS olgularının değerlendirilmesinde, genetik konsültasyon ile soyağacı analizlerinin yapılması en önemli basamaklardır. Bu sendromun altında yatan mekanizmaların anlaşılmasına yönelik yapılan araştırmalar ümit vaat edici olsa da, obstetrik ultrasonografi halen tanıda altın standart tekniktir.

Anahtar sözcükler: Letal multipl piterjium sendromu, LMPS, kutanöz pterjium, eklem kontraktürleri.

Recurrent lethal multiple pterygium syndrome: prenatal ultrasonographic and postmortem findings

Objective: Multiple pterygium syndrome (MPS) covers a disorders characterized by multiple congenital anomalies typified by pterygia of the neck, elbows, and knees and associated with limited fetal movement and joint contractures. The lethal forms of this condition frequently exhibit multiple fetal abnormalities. We aimed to discuss a recurrent MPS case with the patient's pedigree, ultrasonographic and postmortem findings.

Case: We are presenting a 29-year-old, gravida 5 para 4 woman with a diagnosis of recurrent MPS whose pregnancy was terminated on her 20th gestational week.

Conclusion: MPS is found to be a rare cause of recurrent midtrimester pregnancy losses in which the inheritance may be autosomal or Xlinked recessive. Genetic counseling and pedigree analysis are the important steps in the evaluation of recurrent MPS subjects. Although researches for the understanding of the underlying mechanisms of this syndrome are promising, obstetric ultrasound is still the gold standard diagnostic technique.

Key words: Lethal multiple pterygium syndrome, LMPS, cutaneous pterygia, joint contractures.

Giriş

Fetal akinezi deformasyon sekansı (FADS) fetal hareketleri engelleyen herhangi bir nedene bağlı ortaya çıkabilir ve genetik, çevresel faktörler tarafından tetiklenir.^[1,2] Multipl piterjium sendromu (MPS) fenotipik ve genetik olarak heterojen bir hastalık olup prenatal dönemde; letal ve non-letal (Escobar) olmak üzere iki tipe ayrılır.^[3] Letal multipl pterjium sendromu (LMPS), birden çok pterjiumlar (perde oluşumu), bo-

yun, dirsek ve dizlerde fleksiyon kontraktürleriyle karakterize fetal hareket bozukluğudur. Bu sendrom aynı zamanda fetal hidrops, kistik higroma, çarpık ayak (club foot), intrauterin gelişme geriliği (IUGR), hipoplastik akciğerler ve yüz anomalileri gibi diğer anomalilerle de birliktelik gösterebilir. Nadir de olsa, tekrarlayan ikinci trimester düşüklere neden olabilir.^[4] Kalıtsal geçiş, en sık otozomal resesif olarak bildirilmiş olsa da, otozomal dominant veya X kromozomuna bağlı ge-

Yazışma adresi: Dr. Hakan Çoksüer, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara.
e-posta: coksuer@gmail.com

Geliş tarihi: Temmuz 21, 2011; **Kabul tarihi:** Aralık 20, 2011

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20120201004
doi:10.2399/prn.12.0201004
Karekod (Quick Response) Code:



çiş de rapor edilmiştir.^[5] Fetal asetilkolin alt ünitelerindeki^[1] homozigot mutasyonlar fetal akinezi gelişmesine ve sonrasında LMPS ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu mekanizmalar her ne kadar genetik analiz ile prenatal tanı koyma olasılığını gündeme getirmiş olsa da, günümüzde bu halen mümkün görünmemektedir. Bu nedenle LMPS prenatal tanısı, ancak aile anamnezi, soyağacı analizi ve obstetrik ultrasonografi (USG) bulgularına göre konulabilmektedir. Bu vaka sunumunda, tekrarlayan bir LMPS olgusu, ikinci trimester ultrasonografik görüntüleri ve otopsi bulgularıyla birlikte anlatılmaktadır.

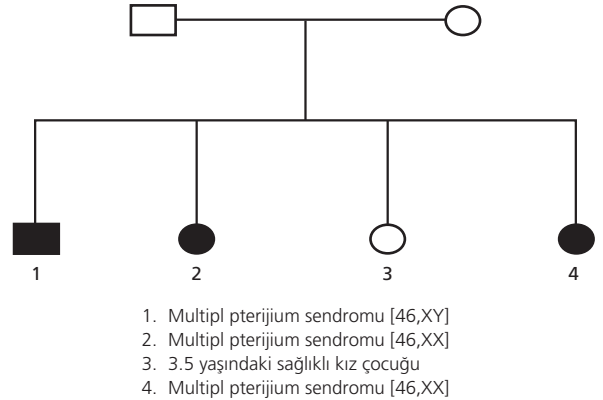
Olgu Sunumu

Yirmidokuz yaşında G5, P4 olan olgumuz gebeliğinin 20. haftasında bir üçüncü basamak sağlık teşkili olan üniversite hastanemiz, yüksek riskli gebelik ünitesine başvurmuştur. Aile anamnezlerinden anne ve babanın sağlıklı oldukları ve akraba bağları bulunmadığı anlaşılmıştır. Hastanın ilk gebeliği 24. gestasyonel haftada (GH) ölü doğumla sonuçlanmış ve otopsi raporu dirsek ve dizlerde perde oluşumlar gösteren, çarpık ayak deformiteli, hidropik erkek fetüs olarak bildirilmiştir. Hastanın ikinci gebeliği bir yıl sonrasında gerçekleşmiştir. Bu gebelikte uygulanan amniyosentez sonucu normal karyotip olarak rapor edilmiş olan olgunun gebeliği 20. GH' da tekrar ölü doğum ile sonuçlanmıştır. Otopsi raporu ilk fetüs sonucuna benzer olup, ilaveten kifoskolyoz deformitesi saptanıldığı da bildirilmiştir. Hastamız dört yıl sonrasında gerçekleşen 3. gebeliğinden sağlıklı term bir kız bebek doğurmuştur. Olgu iki yıl sonra 4. kez gebe kalmış ve bu gebeliği de 26. GH' da ölü doğumla sonuçlanmıştır. Yapılan postmortem incelemede kız fetüste boyun, dirsek ve dizlerde perde oluşumlar saptanıldığı hasta anamnezinden anlaşılmıştır. Ancak bu aşamada hastanın 3 ve 4. gebeliklerinde antenatal bakım almamış olduğunu belirtmek gerekir. Bir yıl sonunda beşinci kez gebe kalan olgu kliniğimize 11. GH' da sevk edilmiş olmasına rağmen ancak 20. GH' da hastanemiz maternal-fetal tıp ünitesine başvurmuştur. Olgudan başlangıçta genetik konsültasyon istenilmiş ve yapılan soyağacı analizinden otozomal resesif geçişli hastalığa sahip olduğu anlaşılmıştır (**Şekil 1**). Yapılan obstetrik ultrasonografi de tek, canlı, 18 hafta ile uyumlu fetal biyometriye sahip fetüs izlenmiştir. Hidrops fetalisle uyumluluk gösteren yumuşak doku ödemi saptanmıştır (**Şekil 2a ve b**). Fetal boyun kısa ve geniş olup göğüste daralma ve deformasyon, pulmoner hipoplazi ve plevral effüzyon bulguları

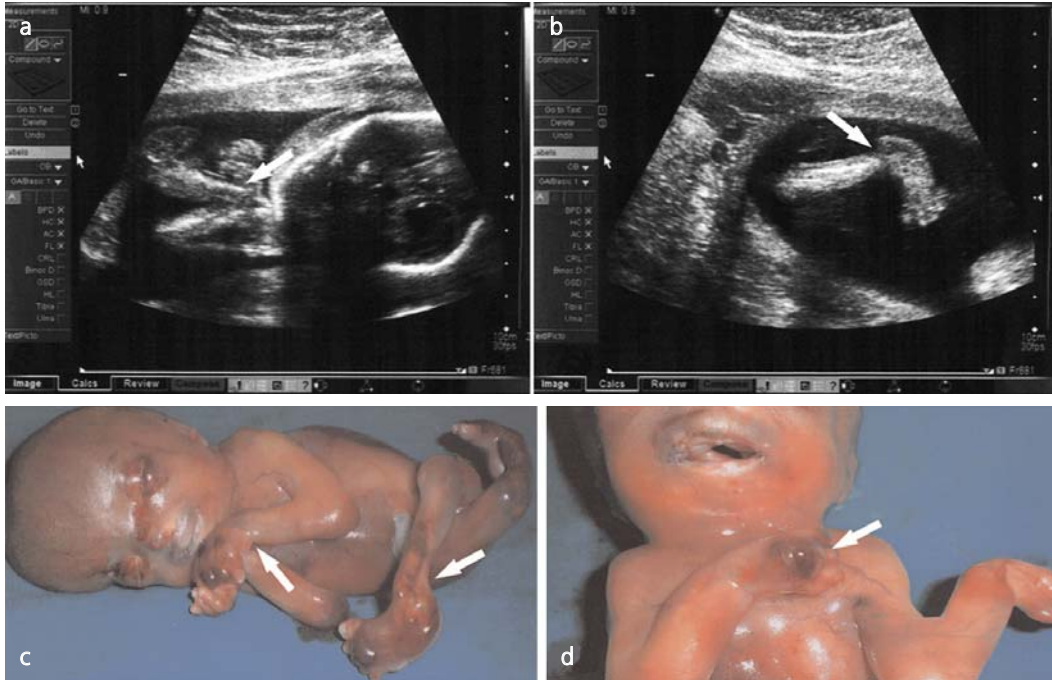
ları saptanmıştır (**Şekil 2c ve d**). Amniotik sıvı indeksi polihidramniotik seviyede olup fetal asit bulgusuna rastlanılmamıştır. El ve ayakların postürü anormal olarak gözlenmiş ve yapılan 30 dakikalık değerlendirme süresince herhangi bir fetal hareket izlenmemiştir. Üst ve alt ekstremiteler fikse, fleksiyonda ve kısalmış olarak gözlenmiştir. Ayaklarda çarpık ayak deformitesi saptanmıştır (**Şekil 3a ve b**). Tüm bu bulgular ışığında olgu rekürren LMPS olarak değerlendirilmiştir. Gebeliklerinin durumu hakkında aile detaylı olarak bilgilendirilmiştir. Gebeliklerinin sonlandırılmasını talep eden olgunun durumu, multidisipliner oluşturulan klinik konseyinde tartışılarak terminasyon kararı alınmıştır. Misoprostol ile doğum eylemi indüklenmiş ve anomali, ölü, erkek fetüs doğurtulmuştur. Postmortem fetal değerlendirmede başta: mikrognoti, küçük ağız, basık burun kökü, hipertelorizm, epikantal katlantı, skalp ödemi, düşük yerleşimli kulak ve kısa boyun saptanmıştır (**Şekil 3c**). Üst ve alt ekstremitelerde pterijium ile birlikte fleksiyon kontraktürleri (**Şekil 3c ve d**) ve bilateral yumru ayak (talipes equinovarus) saptanmıştır. Ailenin isteği doğrultusunda iç organlara yönelik fetal otopsi yapılmamıştır. Olgunun fetal karyotipleme sonucu ise 46-XY olarak rapor edilmiştir.

Tartışma

Multipl pterijium sendromlarından ölümcül olan LMPS, intrauterin gelişme kısıtlılığı, multipl pterijiumlar ve şiddetli eklem sertliği (artrogripoz), fetal akineziye yol açan fleksiyon kontraktürleri ile seyreden otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın şiddetli olduğu olgularda cilt altı ödem, kistik higroma



Şekil 1. Ailenin soyağacı analizinde, tekrarlayan multipl pterijium sendromu otozomal resesif kalıtım göstermektedir.



Şekil 2. (a) Üst ekstremitelerde bileklerde fleksiyon deformitesi (ok) ve (b) ayakta talipes deformitesi (ok). (c) Postmortem incelemede saptanan mikrognati, küçük ağız, burun kökünde yassılaşıma, hipertelorizm, epikantal katlantılar, skalp ödemi, düşük yerleşimli kulaklar ve kısa boyun bulguları ile ekstremitelerdeki fleksiyon deformitesi (oklar). (d) Ön kolda eklem kontraktürleriyle ilişkili subkutanöz pterijium (perde) oluşumu (ok). [Bu şekil, derginin www.perinataldergi.com adresindeki çevrimiçi sürümünde renkli görülebilir]

ve akciğer hipoplazisi ile birliktelik gösteren fetal hidropsa yol açabilir.^[3,5] Bu genetik bozukluk fetal hareket kaybıyla başlayan ve sonrasında eklemlerde kontraktür gelişmesi ve multiple anomaliler ile sonuçlanan bir gidişat izler. Bu durum hidrops fetalisle sonuçlanan lenfatik obstrüksiyon sekansıyla da birliktelik gösterebilir.^[6] Bu sendrom intrauterin veya doğumdan hemen sonra ölümle sonuçlanabilir.^[7] MPS, kalıtsal olarak X kromozomuna bağlı aktarılabilmekle beraber; çoğu olguda otozomal resesif geçiş izlenmektedir. Dolayısıyla LMPS' de kesin tanı konulması mevcut ve sonraki gebelikler için büyük önem taşır. LMPS' de sıklıkla rastlanılan USG bulguları fetal ekstremiteler hareketlerinin olmayışı, ekstremiteler eğilmeleri (fleksürleri), hidrops fetalis ve kistik higromadır. Bunlara ek olarak IUGR, akciğer ve kardiyak hipoplazi, diafragmatik herni, hidronefroz, serebral anomaliler, polihidroamniyoz, hipertelorizm ve düşük yerleşimli kulakların eşlik ettiği anormal yüz görünümü, intestinal anomaliler ve iskelet anomalileri de birlikte bulunabilir.^[8] Kistik higroma LMPS' nin önemli ve bir erken dönem bulgusudur.^[9] Literatürde bildirilmiş olan vaka sunumlarının çoğu iki

veya üçüncü trimester olgular olup,^[6,8,10] özellikle rekürrens gözlenen hastalarda ilk trimesterde yapılacak dikkatli inceleme ile tanı konulması mümkündür.^[11] Fetüsün bu sendroma yakalanma riski kalıtım paternine göre değişiklik göstermektedir. Dolayısıyla bu olgularda kapsamlı bir genetik çalışma yapılması mutlaka gerekmektedir.

Michalk ve ark. fetal asetilkolin reseptörlerinde ortaya çıkan aşırı veya tam bir bozukluğun LMPS'ye neden olabileceğini ortaya koymuşlardır (1). Embriyonel asetilkolin G reseptör subuniti (CHRNA1) resesif mutasyonları, hem letal hem de non-letal MPS'ye neden olabilmektedir.^[3,12] Vogt ve ark. 15 olguluk LMPS olgusunda yaptıkları araştırmada CHRNA1, CHRNB1 veya CHRND mutasyonlarına rastlamamış, ancak letal fetal akinezi sekansı saptanan bir ailede homozigot RAPSIN çerçeve kayma mutasyonu bildirmişlerdir.^[3] Bu bilgi LMPS' nin patogenezinin anlaşılmasında ve daha erken tanı konulmasında hatta implantasyon öncesinde bile genetik tanı konulması için bazı yöntemlerin geliştirilmesinde büyük olanaklar sağlayabilir. Olgular



Şekil 3. (a) Hidrops fetalisle uyumlu belirgin skalp ödemi. (b) Transvers görüntüde subkutanöz ödem varlığı. (c,d) Pulmoner hipoplazi ve sağ pleval efüzyon.

muza ailenin daha ileri değerlendirme talebinin olmaması ve genetik laboratuvar imkanlarımızın kısıtlılığı nedenleriyle tariflenen genetik mutasyonların gösterilmesi mümkün olmamıştır. Bizim olgumuzun soyağacı analizinde (Şekil 1) otozomal resesif bir kalıtım gösterilmiştir ve bu sayede anne ve babanın sessiz taşıyıcı oldukları belirlenmiştir. Soyağacı incelemesi sayesinde hekimin aileye daha iyi bir genetik danışmanlık vermesi sağlanabilir. MPS, kalıtım paterninden bağımsız olarak genetik bir hastalık olduğundan, yakalanma ihtimalini engelleyebilecek bir yöntem en azından şimdilik bulunmamaktadır. Sperm bağışi yöntemi ailelere tavsiye edilebilecek bir yöntem olmasına karşın, birçok aile için kabullenilemeyecek bir uygulama olarak gözükmektedir.

Sonuç

Genetik bilimindeki gelişmeler, gelecekte bazı girişimsel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde umut ve-

rici olsa da, bugün için multiple pterijum sendromlarının prenatal tanısında obstetrik ultrasonografi altın standart değerini korumaktadır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Michalk A, Stricker S, Becker J, Rupps R, Pantzar T, Mieretus J, et al. Acetylcholine receptor pathway mutations explain various fetal akinesia deformation sequence disorders. *Am J Hum Genet* 2008;82:464-76.
2. Parlakgümüş HA, Tarım E. Fetal akinezi / hipokinezi deformasyon sekansı (FADS): iki ve üç boyutlu ultrason bulguları. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008;18:336-9.
3. Vogt J, Harrison BJ, Spearman H, Cossins J, Vermeer S, ten Cate LN, et al. Mutation analysis of *CHRNA1*, *CHRN1*, *CHRN2*, and *RAPSN* genes in multiple pterygium syndrome/fetal akinesia patients. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 222-7.
4. Lockwood C, Irons M, Troiani J, Kawada C, Chaudhury A, Cetrulo C. The prenatal sonographic diagnosis of lethal

- multiple pterygium syndrome: a heritable cause of recurrent abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:474-6.
5. Türkmen M, Süleymanova D. Multipl pterijium sendromu: bir olgu sunumu. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1999;24:24-6.
 6. Moerman P, Fryns JP, Cornelis A, Bergmans G, Vandenberghe K, Lauweryns JM. Pathogenesis of the lethal multiple pterygium syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 35:415-21.
 7. Martin NJ, Hill JB, Cooper DH, O'Brien GD, Masel JP. Lethal multiple pterygium syndrome: three consecutive cases in one family. *Am J Med Genet* 1986;24:295-304.
 8. Hertzberg BS, Kliewer MA, Paulyson-Nunez K. Lethal multiple pterygium syndrome: antenatal ultrasonographic diagnosis. *J Ultrasound Med.* 2000;19:657-60.
 9. Witters I, Moerman PH, Van Assche FA, Fryns JP. Cystic hygroma colli as the first echographic sign of the fetal akinesia sequence. *Genet Couns* 2001;12:91-4.
 10. Gundogan M, Fong K, Keating S, Pierre-Louis J, Chitayat D. First trimester ultrasound diagnosis of lethal multiple pterygium syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:466-470.
 11. Bhargava N, Upreti L, Bhargava SK, Jain L. Case report: antenatal ultrasound diagnosis of multiple pterygium syndrome. *Ind J Radiol Imag* 2002;12:555-8.
 12. Morgan NV, Brueton LA, Cox P, Grealley MT, Tolmie J, Pasha S, et al. Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHRNG) cause lethal and Escobar variants of multiple pterygium syndrome. *Am J Hum Genet* 2006;79:390-5.