

Birinci Trimesterde Sonografi ile Saptanan Holoprosensefali

H. Alper Tanrıverdi¹, Esra Çınar², Volkan Akbulut², Aykut Barut²

¹Acıbadem Bursa Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa

²Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Zonguldak

Özet

Amaç: Holoprosensefali erken gebelik sırasında ön beyin tabanının gelişimindeki bir defekt sonucu ortaya çıkan bir beyin malformasyonudur. Kelebek işaretinin bulunmaması ilk trimester ultrasonografide holoprosensefali için önemli bir uyarı işaretidir.

Olgu: ilk trimester ultrasonografide saptanan ve "kelebek işareti" gözlenemeyen, holoprosensefali ve siklops tanısı alan bir vaka sunulmaktadır. Amniosentez ile normal karyotip saptanmasını takiben 18. gebelik haftasında gebelik termine edilmiştir.

Sonuç: Burada Holoprosensefalinin ilk trimesterde erken ultrasonografik teşhisinin mümkün olduğu vurgulanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Holoprosensefali, kelebek işareti, prenatal tanı, birinci trimester sonografi.

A case of holoprosencephaly diagnosed by ultrasonography in the first trimester

Background: Holoprosencephaly is a brain malformation resulting from a primary defect in the development of the basal forebrain during early pregnancy. The absence of the "butterfly sign" is a warning sign of holoprosencephaly in the first trimester sonography.

Case: A case of holoprosencephaly and cyclopia is presented, which was diagnosed in the first trimester by the absence of the butterfly sign. Chromosomes identified by amniocentesis demonstrated a normal karyotype. Termination of pregnancy was performed in the 18th week of gestation.

Conclusion: It is impressed that holoprosencephaly can be diagnosed sonographically in the first trimester.

Keywords: Holoprosencephaly, butterfly sign, prenatal diagnosis, first trimester sonography.

Giriş

Holoprosensefali, erken embriyonik dönemde ön beynin gelişimsel bozukluğundan kaynaklanan, nadir görülen bir beyin anomalisidir. Alobar form en kötü prognozlu tip iken lobar form en hafif tiptir. Tek ventriküler kavite, kavum septum pellucidumun gözlenememesi, üçüncü ventrikül yokluğu, talamus füzyonu, kelebek işaretinin gözlenememesi gibi sonografik kriterler sayesinde holoprosensefalinin ilk tri-

mester sonografi ile erken prenatal tanısı mümkün olmaktadır.¹ Bu sonografik kriterler arasında hidroresefali ve tek ventriküler kavite görülmesi, kelebek işaretinin izlenememesi ilk trimester sonografide holoprosensefali için en önemli uyarı işaretleridir.²

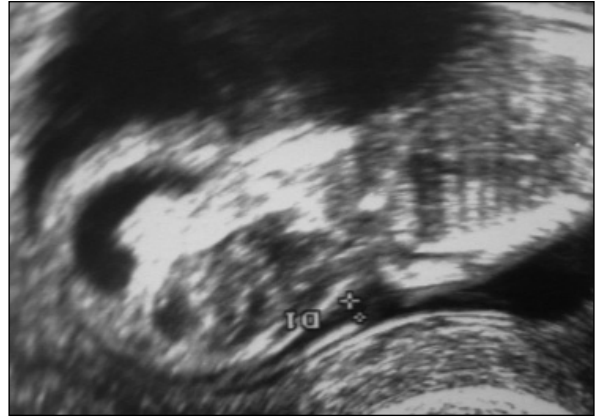
Bu olgu sunumunun amacı birinci trimester taraması sırasında saptanan bir erken holoprosensefali olgusunun sunulması ve literatür eşliğinde tartışılmasıdır.

Olgu

Eşi ile ikinci derece akraba (teyze çocukları) olan ve rutin antenatal takip için polikliniğimize başvuran 20 yaşındaki hastanın (G3 P1 A1 Y0) öyküsünde 2 yıl önce 8 haftalık spontan abortus olduğu, 7 ay önce 28 haftalık intrauterin eksitus nedeniyle gebelik terminasyonu yapıldığı tespit edildi. Gebelik sırasında teratojen maruziyeti öyküsü olmayan hastanın rutin gebelik tetkiklerinde intrauterin enfeksiyon (TORCH) parametreleri negatif, diğer kan tetkiki sonuçları normal olarak değerlendirildi. Sonografide CRL değerine göre (84 mm) 13 hafta 6 günlük tek canlı gebelik saptandı ve nukal kalınlık (NT) 2 mm ölçüldü. Biparietal mesafe ölçülen planda ventriküller, her iki koroid pleksus ve kavum septum pellucidum gözlenemedi (Resim 1a). Pozisyon nedeniyle fetal yüz değerlendirilemedi. Sagittal planda kafa içinde, ventriküler sistemde, özellikle diensefalon bölgesinde genişleme dikkati çeken vakada normal fetal profil gözlenemedi (Resim 1b). Holoprosensefali ön tanısıyla, fetal karyotipleme önerildi. Ailenin mevcut gebeliğinde yaptırdığı ilk gebelik kontrolünde ciddi bir fetal anomalinin saptanması nedeniyle, terminasyon konusunda düşünmek ve karyotip bulgusuna göre hareket etmek istemesi nede-



Resim 1a. Genişlemiş ventriküller ve koroid pleksusların posterior fossaya doğru itilmiş olduğu izlenmektedir. Posteriorda normal serebellar yapı izlenememektedir.



Resim 1b. Sagittal kesitte kafa içinde, ventriküler sistemde, özellikle diensefalon bölgesindeki genişleme dikkati çekmektedir. Aynı zamanda fetal profilin normal olmadığı gözlenmektedir.

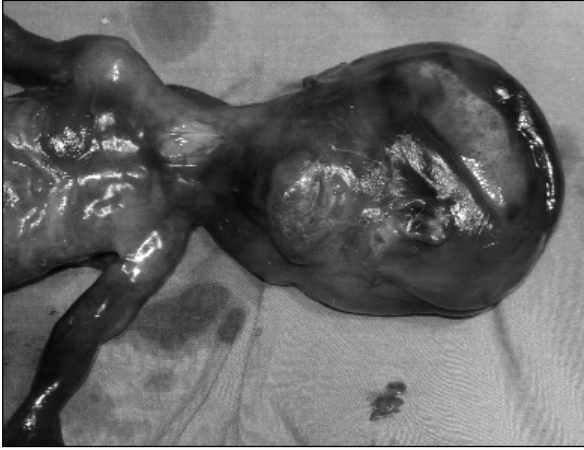
niyle gebelik terminasyonu erken dönemde yapılmadı.

Sitogenetik inceleme amacıyla yapılan amniosentez sonucunda 46,XX normal karyotip saptandı. Yapılan kontrol sonografide 18 haftalık, holoprosensefali ve siklops gözlenen tek canlı fetüs tespit edildi. Hastanın onayı ve sağlık kurulu kararıyla gebelik terminasyonu yapıldı. Terminasyon sonrasında 190 g, 24 cm boyundaki kız fetüste holoprosensefali, siklops, probosis, vücut ile orantısız ekstremiteler, hidrosefali olduğu gözlemlendi (Resim 2a ve b). Ailenin istememesi nedeniyle otopsi yapılamadığından iç



Resim 2a. Vücut oranlarıyla uyumsuz uzunluktaki ekstremiteler dikkati çekmektedir.

organlarda eşlik eden anomali olup olmadığı konusunda bilgi edinilemedi.



Resim 2b. Siklopi-probosis görülmektedir.

Tartışma

Holoprosensefali embriyonal dönemde ön beynin (prosefalon) gelişimsel bir anomalisinden kaynaklanan, 1/16,000 canlı doğumda ve 1/250 gebelikte bir görülen nadir bir beyin malformasyonudur.^{1,2,3} Tek bir embriyolojik defekt, hem beyin, hem de yüz gelişimini etkilemekte, böylece ağır beyin anomalilerine ağır yüz anomalileri eşlik etmektedir.^{4,5,6}

Holoprosensefali ön beynin ayrılma derecesine göre 3 tiptir. En ağır formu olan alobar formda beyin küçüktür, ventriküler sistemin yerine birbirinden bağımsız lateral ve üçüncü ventriküller ve monoventriküler sistem bulunmaktadır. İki lateral ventrikül tek bir ventrikül halinde görülmekte, talamus füzyonu izlenmektedir. Talamus ve korpus striatum birleşmiştir, korpus kallozum, forniks, falks serebri, optik traktuslar ve olfaktor çıkıntılar bulunmamaktadır.^{4,5} Orta beyin, beyin sapı ve serebellum ise yapısal olarak normaldir. Semilobar tip ara formdur, ventriküllerin kısmi segmentasyonu ve talamusun kısmi füzyonu söz konusudur. Rudimenter oksipital çıkıntılar ve monoventriküler bir kavite bulunmaktadır. Olfaktör çıkıntılar ve korpus

kallozum genellikle yoktur. Bazal ganglionlar ve talamik nükleuslar füzyon halindedir. En hafif formu lobar formdur. Beyin görünümü daha normal olup, hemisferler genellikle iyi ayrılmıştır, fakat rostral kesimde bir füzyon oluşmaktadır. Lateral ventriküller geniş olmakla birlikte bağlantılıdır. Atria, oksipital ve temporal çıkıntılar ayrılmış ve farklılaşmıştır. Korpus kallozum olabilir, olmayabilir veya hipoplastik bulunabilir.

Alobar holoprosensefalide kafatası sonografik incelemede su ile dolu gibi görülmektedir. Bu nedenle holoprosensefalinin diğer bulguları da göz önüne alınarak hidrosefali ve hidranensefali ile ayırıcı tanıya dikkat edilmelidir (Tablo 1 ve 2).⁷

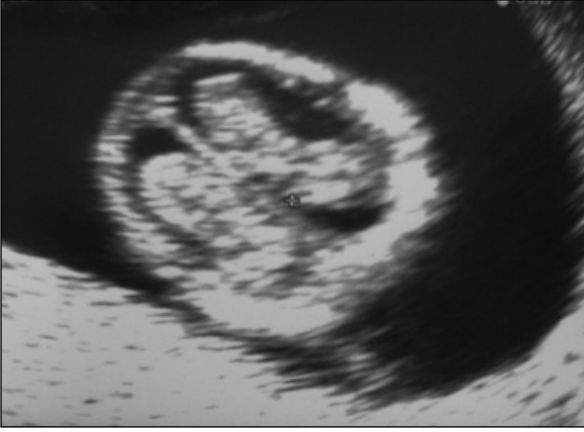
Tanı için kavum septum pellucidumun görülmemesi çok önemlidir. En hafif form olan lobar tipte bile septum pellucidum gelişmemiştir.^{4,5,7}

Tablo 1. Holoprosensefali ve hidrosefalinin sonografik ayırımı^{1,7}

Holoprosensefali	Hidrosefali
Monoventrikül görünümü (birleşmiş lateral ventriküller)	Genişlemiş lateral ventriküller (her bir ventrikülde genişleme, >10 mm)
Koroid pleksuslar aynı izlenemez eksende (kelebek işaretinin yokluğu)	Koroid pleksuslar aynı eksende ve suda yüzer görünümde (asılı koroid işareti)
Talamik nükleuslarda füzyon	Talamik nükleuslar birbirinden uzaklaşmış
Kavum septum pellucidum gelişmemiş	Kavum septum pellucidum gelişmiş

Tablo 2. Holoprosensefali ve hidranensefalinin sonografik ayırımı.^{1,7}

Holoprosensefali	Hidranensefali
Falks serebri bulunmaz	Falks serebri bulunabilir
Serebral korteks görülebilir	Serebral korteks gelişmiş
Talamus füzyonu görülür	Talamus füzyonu görülmez
Hipokampal yapılar periferik yerleşimli	Hipokampal yapılar ambient sisternanın devamında görülür



Resim 3a. Bipariteal çapın ölçüldüğü planda (transvers görüntü) koroid pleksusların görünümü (Kelebek işareti: Butterfly sign).



Resim 3b. Sagittal kesitte normal fetal profil ve kafa içi yapıların normal görünümü.

Siklopi, etmosefali, sebosefali ve medyan yarı dudak ve damak görülebilmektedir. Siklopi; medyan monoftalmi, sinoftalmi veya anoftalmi ile karakterize bir fasiyal anomalidir. Burun ve medial fasiyal kemikler yoktur, genellikle probosis vardır ve çift olabilmektedir (Resim 2a ve b).

Yüz anomalileri dışında polidaktili, ekzomfalo, renal displazi, fetal hidrops görülebilmektedir. Ek anomalilerin eşlik ettiği vakaların çoğunda kromozom anomalisi tespit edilmektedir. Su-

nulan vakada kromozom analizi normal olarak bulundu.

Alobar ve semilobar tipler fataldir, lobar tip-te ise ağır mental retardasyon görülmektedir.¹ Etiyolojide kromozomal anomaliler (özellikle trizomi 13), otozomal dominant veya resesif geçen hastalıklar saptanabilmekle birlikte çoğu vaka sporadik olarak ortaya çıkmaktadır.¹

Sepulveda ve arkadaşları holoprosensefalinin ilk trimesterde sonografik teşhisinde Butterfly sign'den (kelebek işareti) bahsetmektedirler. Rutin incelemede fetal beynin transvers görüntüsü her iki koroid pleksusu içermelidir (Resim 3a ve b). Bu şekilde her iki koroid pleksusun görüntülenmesine "butterfly sign" (kelebek işareti) denmektedir. Yüksek riskli popülasyonda ilk trimesterde holoprosensefalinin teşhisinde kelebek işaretinin değerini göstermek için yaptıkları çalışmada, koryon villüs bipsisi yapılacak olan 11-14 gebelik haftalarında, toplam 378 gebe, Fetal Medicine Foundation'un önerileriyle işlem öncesi sonografik olarak taramaya tabi tutulmuş ve tüm vakalarda kelebek işareti değerlendirilmiştir. Çalışmada incelenen 378 vakanın sadece 3 tanesinde kelebek işareti gözlenememiş, bu vakaların üçünde de holoprosensefali teşhis edilmiştir. Teşhis tek monoventriküler kavite ve talamus füzyonu ile doğrulanmıştır. Çalışmada İlk trimesterde sonografik olarak kelebek işaretinin saptanamamasının holoprosensefali için önemli bir uyarı işareti olduğuna dikkat çekilmekte, birinci trimester sonografik değerlendirme esnasında kelebek işaretinin saptanmasının, holoprosensefalinin erken taramasında değerli olduğu bildirilmektedir.⁸

Tongsong ve arkadaşları ilk trimesterde saptadıkları 3 holoprosensefali vakasının hepsinde sonografik olarak tek ventriküler kavite, talamus füzyonu, kavum septum pellucidum yokluğu, tüm fetüslerde ekstrakraniyal anomali olarak da yüz anomalilerinin eşlik ettiğini bildirmekte ve tek ventriküler kavite gözlenmesinin ilk trimesterde holoprosensefali teşhisinde çok

değerli bir bulgu olduğunu vurgulamaktadırlar.⁹ Sunulan vakada da ilk trimester sonografide hidrosefali tespit edildi ve kelebek işareti görüntülenemedi (Resim 1).

Bu olgu sunumu ile sonografide kranial yapı incelenirken kelebek işaretinin tespit edilememesi, hidrosefali ve tek ventriküler kavite görülmesinin holoprosensefali için oldukça önemli uyarı işaretleri olduğuna, nukal kalınlık ölçümü esnasında bu noktalara dikkat edilerek ilk trimesterde sonografik inceleme ile holoprosensefalinin erken tanısının mümkün olabileceğine dikkat çekilmek istenmektedir. Özellikle yaygın olarak uygulanan birinci trimester sonografik değerlendirme sırasında fetal kafa içi yapılarının da dikkatle değerlendirilmesiyle holoprosensefali gibi yaşamla bağdaşmayan anomalilerin erken dönemde saptanması mümkündür.

Kaynaklar

1. Athena S, Bakalis S. Merkezi sinir Sistemi Hastalıkları In: Ermiş H, Nicolaides HK, Snijders JM, Sebire J (eds). 11-14. Gebelik Haftası Ultrasonu. İstanbul Kanaat Basımevi; 2003; p. 123-31.
2. Stashinko EE, Clegg NJ, Kamman HA, Sweet VT, Delgado MR, Hahn JS, et al. A retrospective survey of perinatal risk factors of 104 living children with holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 2004; 128 : 114-9.
3. Arathi N, Mahadevan A, Santosh V, Yasha TC, Shankar SK. Holoprosencephaly with cyclopia. Report of a pathological study. *Neurol India* 2003; 51: 279-82.
4. Mayden KL, Tortora M, Berkowitz RL Bracken M, Hobbins JC. Orbital diameters: a new parameter for prenatal diagnosis and dating. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 289-97.
5. Aydođdu S, Yakut A, Işıksöy S, Tekin N, Dünder E, Balcı S. Holoprosensefali anomalili üç yenidoğan olgusunun klinik, radyolojik ve postmortem bulgularının sunulması. *Türk Pediatri Arşivi* 1998; 33: 163-6.
6. Özcan O, Barut A, Tanrıverdi HA. Gebeliđin İkinci ve Üçüncü Trimesteri. In: Tanrıverdi HA, Fleischer AC (eds). Pratik Obstetrik ve Jinekolojik Sonografi. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2004; p. 201-8.
7. Roy A, Filly MD. Fetal Nöral aksın ultrasonografik incelenmesi. In: Posacı C, Güner H, Callen (eds). Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi. Ankara: Atlas Kitabevi; 1997; p. 214-66.
8. Sepulveda W, Dezerega V, Be C. First-trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly: value of the "butterfly" sign. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 761-5.
9. Tongsong T, Wanapirak C, Chanprapaph P, Siriangukul S. First trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66: 165-9.