

İkinci Trimester Sonografik Taramasında Multipl Yapısal Anomaliler Gösteren Trizomi 22 Olgusu ve Literatür Derlemesi

A TRISOMY 22 CASE WITH MULTIPLE STRUCTURAL ABNORMALITIES ON THE SECOND TRIMESTER SONOGRAPHY AND RELATED LITERATURE REVIEW

Esra ATAMAN¹, Elif Yılmaz GÜLEÇ², Filiz HAZAN³, Erhan PARILTAY⁴, Deniz ACAR⁵, Ali GEDİKBAŞI⁵, Halil ASLAN⁵

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

² İ. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul

³ Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

⁵ İ. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Bölümü, İstanbul

ÖZ

Mozaik olmayan trizomi 22, ilk trimester abortuslarının yaygın nedenlerinden biridir. Canlı doğumda görülme oranı oldukça düşüktür ve yaklaşık 1/30000-50000'dir. İkinci ve üçüncü trimesterde saptanma oranı da oldukça düşüktür ve fetal ultrasonografide (USG) ciddi büyüme geriliği ve multipl yapısal anomaliler ile kendini gösterir. Bu makalede, ikinci trimesterde fetal ultrasonda multipl anomali nedeni ile Tıbbi Genetik Polikliniği'ne yönlendirilen ve kordosentez ile yapılan fetal karyotip analizi sonucu trizomi 22 bulunan bir fetus sunulmuş ve literatürdeki trizomi 22 olgularının prenatal sonografik özellikleri tartışılmıştır. Genellikle ilk trimester abortusu ile sonuçlanan anöploidilerin, nadir de olsa ikinci trimesterde karşımıza anormal USG bulguları ile çıkabileceği, anormal USG bulgularında prenatal karyotip analizinin önemi ve anöploidilerin sonraki gebeliklerde tekrarlama riski nedeniyle ayrıntı bir genetik danışma verilmesinin önemi vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: trizomi 22, prenatal tanı, kromozomal anomali, genetik danışma, anormal USG bulgusu

ABSTRACT

Non-mosaic trisomy 22 is one of the common causes of first trimester abortions. It is occasionally observed in live births with an incidence of 1/30000-50000. Its detection is rare in the second or third trimesters as well, and is manifested with serious growth retardation and multiple structural abnormalities on fetal ultrasonography. Herein, we report a case with an abnormal fetal karyotype demonstrating trisomy 22 by cordosynthesis, that was referred to our Medical Genetic Polyclinics due to multiple abnormalities on the second trimester fetal ultrasonography, and subsequently discuss the prenatal ultrasonographic characteristics of trisomy 22 cases in the literature. This study was meant to highlight the importance of prenatal karyotype analysis in abnormal sonographical

Esra ATAMAN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik AD
İZMİR

findings with regard to the presence of possible aneuploidies, which generally result in first trimester abortions, but that may be observed in the second trimester although occasionally, and to emphasize the importance of a detailed genetic counselling due to the risk of a repetition in the following pregnancies.

Keywords: trisomy 22, prenatal diagnosis, chromosomal anomaly, genetic counselling, abnormal USG finding

Mozaik olmayan trizomi 22 ilk trimester spontan abortuslarının trizomi 16'dan sonra ikinci en sık (%2,2) nedenidir ve spontan abortusa neden olan otozomal trizomiler içinde %8-14 oranında, tüm spontan abortuslar içinde de %3-5 oranında görülür (1, 2). Canlı doğumda karşımıza oldukça nadir çıkar ve sıklığı 1/30000-50000 civarındadır (3). İkinci ve üçüncü trimesterde tanı alan trizomiler de oldukça nadirdir ve sıklıkla intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ile kendini gösterir. IUGR'ne yapısal anomaliler eşlik edebilir (4, 5, 6, 7). Çok az olgu canlı doğumla sonuçlanır ve bunlar da çok kısa yaşam süresine sahiptir (8). Postnatal veya postmortem dönemde saptanan belirgin özellikleri büyüme geriliği; mikrosefali, hipertelorizm, epikantal katlantılar, düşük-malforme kulaklar, yarı dudak-damak, mikrognati gibi kraniofasiyal anomaliler ve kompleks kardiyak defektler, renal agenezi-displazi gibi ürogenital anomaliler ve iskelet malformasyonları gibi yapısal anomalilerdir (9, 10).

Bu makalede, Türkiye İstanbul'da bir Perinatoloji hastanesinde, ikinci trimester ultrasonografisinde (USG) multipl anomali saptanan ve fetal karyotip analizi sonucu mozaik olmayan trizomi 22 bulunan bir fetus sunulmuştur. İlk—trimesterde spontan abortus ile sonuçlanmayan trizomi 22'lerin ikinci trimesterdeki sonografik özellikleri ve anormal USG bulgusu olan fetuslarda prenatal karyotip analizinin önemi vurgulanmak istenmiştir.

OLGU VE SONUÇ

Gravidası 2, paritesi 1 olan 25 yaşındaki bir kadın, 23 haftalık olan gebeliğinde saptanan anormal USG bulguları nedeniyle Tıbbi Genetik Polikliniği'ne genetik danışma ve prenatal tanı için Perinatoloji Kliniği'nden refere edildi. Aile öyküsünde önemli bir özellik bulunmayan olgunun eşi ile arasında birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Annenin gebelik öyküsünde alkol kullanımı, gestasyonel diyabet, preeklampsi olmadığı bildirildi. Gebelik haftası

23 hafta iken yapılan fetal ultrasonografide saptanan bulgular; hidrosefali, arka fossayı kaplayan kistik kitle, atriyoventriküler septal defekt (AVSD), persistan sol vena cava superior, bilateral renal agenezi, anhidramniyos, IUGR (USG'a göre 18 hf) idi. Arka fossayı kaplayan kistik kitlenin kökeninin ne olduğunun net bir ayrımı yapılamamakla birlikte Dandy-Walker kisti olabileceği düşünüldü. Gebelik haftasına uygun olarak, aileye kordosentez ile fetal karyotip analizi seçeneği sunuldu. Akraba evliliği mevcut olduğundan tek gen hastalıklarının bu test ile dışlanamayacağı aileye belirtildi. Kordon kanından GTG bantlama ile yapılan fetal karyotip analizi sonucu 20 metafaz alanında da trizomi 22 olarak bulundu ve aileye tekrar genetik danışma verildi. Terminasyon seçeneği sunulması için aile Perinatoloji Konseyi'ne yönlendirildi. Aile isteğine bağlı olarak gebelik termine edildi. Fakat ailenin onayı alınmadığı için fetal otopsi yapılmadı.

TARTIŞMA

Trizomi 22 ile ilişkili rapor edilen olguların önemli bir kısmı mozaik formlar veya 11 ile 22. kromozomlar arasındaki dengesiz translokasyonlardır (11). Canlı doğumda ve ikinci-üçüncü trimesterde karşımıza nadir çıkan trizomi 22, fetal ultrasonografide büyüme geriliği, beyin, kalp, yüz, böbrek anomalileri, gastrointestinal anomaliler gibi yapısal anomaliler gösterebilmektedir (Tablo I) (12).

Tablo I. Trizomi 22'nin Prenatal Ultrasonografi Bulguları

Literatür	Anne yaşı	Gebelik dönemi	USG bulguları	Terminasyon
Bacino ve ark.	34	belirtilmemiş	IUGR, mikrosefali, KKH, ambigius genitale	31 hf - termine
Harding ve ark.	19	2. trimester	IUGR, bilateral yarık dudak, KKH, mide görülmemiş, kısalmış ayak başparmak, sol böbrek agenezik, kısa femur	termine
Morrison ve ark.	25	2. trimester	IUGR	39 hf - gebelik devam ediyor
Hengstschlager ve ark.	31	3. trimester	IUGR, hipertelorizm, yarık dudak, KKH, anormal serebellum	termine
Sepulveda ve ark.	29	2. trimester	IUGR, oligohidramnyos, NT artışı, subkutanöz ödem, KKH, plevral efüzyon	termine
Sepulveda ve ark.	38	2. trimester	IUGR, subkutanöz ödem, solda plevral efüzyon, mediastinal kayma, bradikardi, asit, sol diafram agenezisi, tek umbilikal arter, plasentomegali	26 hf - IUMF
Sepulveda ve ark.	30	2. trimester	IUGR, oligohidramnyos, KKH, multistik böbrek, unilateral renal agenezi	23 hf - IUMF
Stressig ve ark.	33	2. trimester	IUGR, NT artışı, hidrops fetalis, kısa femur, bilateral hidronefroz, Dandy-Walker malformasyonu	17 hf - IUMF
Stressig ve ark.	28	2. trimester	IUGR, oligohidramnyos, kısa femur, eller spastik, Arnold-Chiari malformasyonu, spina bifida lumbalis, mikroftalmi, KKH, hiperektojen bağırsak	termine
Stressig ve ark.	29	2. trimester	IUGR, kısa femur, hidrops fetalis	22 hf - IUMF
Stressig ve ark.	32	2. trimester	DKDA ikiz Fetus A: IUGR, kısa femur, KKH, düz yüz, belirgin maksilla, küçük yüz, oligohidramnyos, renal hipoplazi Fetus B: normal	Etkilenmiş fetüs doğduğu gün eksitus
Stressig ve ark.	24	3. trimester	IUGR, kısa femur, tek umbilikal arter, mikrosefali, Dandy-Walker malformasyonu, beyinde periventriküler kalsifikasyon, KKH, renal hipoplazi, mikrognati, makroglossi, hipoplastik burun	termine
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	2. trimester	NT artışı, olidohidramnyos, pes ekinovarus, unilateral hidronefroz	termine
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	1. trimester	NT artışı	termine
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	2. trimester	IUGR, KKH, ventrikülomegali, plevral efüzyon, asit, oligohidramnyos	termine
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	1. trimester	CRL <5p, IUGR	IUMF
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	1. trimester	CRL 30p	IUMF
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	1. trimester	kistik higroma, NT artışı	termine
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	2. trimester	anhidramnyos	termine
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	2. trimester	IUGR, KKH, oligohidramnyos, anormal inferior vena cava	Miadında doğum
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	2. trimester	Tek umbilikal arter, oligohidramnyos, dolikosefali, kistik higroma, mide ve mesane görülmemiş	termine
Bu makale	25	2. trimester	IUGR, bilateral renal agenezi, anhidramnyos, hidrosefali, posterior fossada kistik kitle, persistan sol vena cava süperior, KKH	termine
Toplam 22 fetus	IUGR: 16/22 (%72,7) KKH: 11/22 (%50) Oligo/anhidramnyos: 10/22 (%45,5) Renal anomalisi: 7/22 (%31,8) İskelet sistemi anomalisi: 7/22 (%31,8) Beyin anomalisi: 6/22 (%27,3) NT artışı: 5/22 (%22,7) Dismorfiz yüz: 5/22 (%22,7) Hidrops: 4/22 (%18,2) GİS anomalisi: 3/22 (%13,6) Tek umbilikal arter: 3/22 (%13,6) Yarık dudak/damak: 2/22 (%9,1) Ambigius genitale: 1/22 (%4,5) NTD: 1/22 (%4,5)			

KKH: konjenital kalp hastalığı; DKDA: dikoryonik-diamniyotik; IUMF: intrauterin mort fetalis; IUGR: intrauterin gelişme geriliği; GİS: gastrointestinal sistem; NT: nukal translüensensi; NTD: nöral tüp defekti

Ultrasonda multipl anomali (hidrosefali, arka fossayı kaplayan kistik kitle, AVSD, persistan sol vena cava superior, bilateral renal agenezi, anhidramniyos, IUGR) saptanması nedeniyle polikliniğimize yönlendirilen ve fetal karyotip analizi trizomi 22 olarak bulunan fetustaki bulgular, bu anöploidi için sonografik taramada potansiyel olabilecek markerlardır. Araştırmacılar tarafından bildirildiğine göre, IUGR ve hipoplastik femur, trizomi 22'nin en sık görülen bulgularıdır (8). Olgumuzda IUGR gözlenmişti, fakat hipoplastik femur saptanmamıştı. Bildirilen olguların neredeyse tümünde IUGR gözlenmektedir ve trizomi 22'nin ikinci ve üçüncü trimester taramasında en sık anormal ultrason bulgusu IUGR'dır (7). Stressig ve ark.'nın yaptığı çalışmada, sonografide ikinci en sık görülen bulgunun, alt ve üst ekstremité anormallikleri olduğu bildirilmiştir (8). Olgumuzda nukal translüsensi (NT)'de artışa ve nukal fold kalınlığına rastlanmamasına rağmen, literatürde NT artışının sonografik taramada önemli bir belirteç olduğu vurgulanmış ve Schwendemann ve ark. NT artışını %50 olarak bildirmişlerdir (13), fakat bizim olgumuzda NT artışına rastlanmamıştır. Daha önce yapılan araştırmalarda, kardiyak defektlerin görülme sıklığı %86,7 olarak bildirilmiştir ve en sık olarak da VSD ve ASD rapor edilmiştir (8). Bizim olgumuzda kardiyak defekt olarak AVSD görülmekteydi. Kraniofasial dismorfik bulguların olguların %78,6'sında görüldüğü belirtilmiş ve bunlar mikrosefali, düşük-malforme kulaklar, basık burun kökü, hipoplastik burun ve yarık dudak-damaktan oluşmaktaymış (4, 8). Olgumuzun postmortem değerlendirmesi yapılamadığı için, elimizde kraniofasial bir dismorfik özellik yoktu. Trizomi 22'de serebellar defektler, Dandy-Walker kistleri, Arnold-Chiari malformasyonu, hidrosefali gibi beyin anomalileri de görülebilmektedir ve Stressig ve ark. bu oranı %77,8 olarak belirtmişlerdir (8). Bizim olgumuzda da Dandy-Walker kistini düşündüren ve arka fossayı kaplayan bir kistik kitle bulunmaktaydı. Ayrıca, bu olgulara renal anomaliler de sıklıkla eşlik etmektedir ve beraberinde oligohidramniyos veya anhidramniyos gelişebilmektedir. Stressig ve ark. oligohidramniyos oranını %75 olarak rapor etmelerine rağmen, Wade ve ark. en sık görülen

sonografik bulgu olarak bildirmişlerdir (8, 13). Bizim olgumuzda bilateral renal agenezi mevcuttu ve beraberinde anhidramniyos gelişmişti. Trizomi 22'ye eşlik eden ek anomali olarak ambigius genitale, çok az sayıda olguda bildirilmiştir (4, 9). Bizim olgumuzda, prenatal USG ile genital anomali saptanmadı. Postnatal değerlendirme de aile onayı olmadığı için yapılamadı.

Sonuç olarak trizomi 22, insidansı oldukça düşük olan bir anöploididir. Sonraki gebeliklerde tekrarlamaya riski net olarak bilinmemekle beraber, tekrarlamaya gösteren bir olgu bildirilmemiştir. Trizomi 21 gibi sık görülen diğer trizomilerin tekrarlamaya riskinin %1-1,5 gibi düşük olduğu bilinmektedir (1, 14). İkinci trimester sonografik taramaları birçok kromozomal anomalinin tanınmasında önemli ipuçları vermektedir. Özellikle de yapısal konjenital anomalilerin eşlik ettiği büyüme geriliklerinde prenatal karyotip analizi yapılması gereklidir. Literatüre göre, tek başına IUGR ile giden trizomi 22 vakaları bile bildirilmiştir ve tek başına IUGR bulgusu bile fetal karyotip analizi yapılmasına endike olabilmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Warburton D, Byrne J, Canki N. Chromosome Anomalies and Prenatal Development: An Atlas. Oxford; Oxford University Press, 1991.
2. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, *et al.* A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 1980;44:151-78.
3. Wertenlecker W. Chromosome 22, trisomy mosaicism. In: Buyse ML (ed.). *Birth Defects Encyclopedia*. Blackwell Scientific Publications; 1990. p. 395.
4. Bacino CA, Schreck R, Fischel-Ghodsian N, *et al.* Clinical and molecular studies in full trisomy 22: further delineation of the phenotype and literature review. *Am J Med Genet* 1995;56:359-365.
5. Harding K, Freeman J, Weston W, *et al.* Trisomy 22: prenatal diagnosis-a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:136-137.
6. Morrison JJ, Hastings R, Jauniaux E. Trisomy 22: a cause of isolated fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:295-297.

7. Sepulveda W, Be C, Schnapp C, *et al.* Second-trimester sonographic findings in trisomy 22: report of three cases and review of literature. *J Ultrasound Med* 2003;22: 1271–1275.
8. Stressig R, Kortge-Jung S, Hickmann G, *et al.* Prenatal sonographic findings in trisomy 22. *J Ultrasound Med* 2005;24:1547–1553.
9. Crowe CA, Schwartz S, Black CJ, *et al.* Mosaic trisomy 22: A case presentation and literature review of trisomy 22 phenotypes. *Am J Med Genet* 1997;71:406–413.
10. Schinzel A. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man.* Berlin, New York: Walter de Gruyter GmbH & Co. 2001.
11. Schinzel A. Incomplete trisomy 22.III. Mosaic-trisomy 22 and the problem of full trisomy 22. *Hum Genet* 1981;56: 269–273.
12. Benacerraf BR. *Ultrasound of fetal syndromes.* Churchill Livingstone: New York 1998; 339–340.
13. Schwendemann WD, Contag SA, Koty PP, *et al.* Ultrasound findings in trisomy 22. *Am J Perinatol* 2009;26(2):135-7.
14. Uehara S, Yaegashi N, Maeda T, *et al.* Risk of recurrence of fetal chromosomal aberrations: analysis of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, and 45, X in 1,076 Japanese mothers. *J Obstet Gynaecol* 1999;25:373–379.