

## HOLOPROSENSEFALİ: ALTI OLGUDA İLİŞKİLİ MALFORMASYONLAR VE KLİNİK BULGULAR

### *HOLOPROSENCEPHALY: CLINICAL FINDINGS AND RELATED MALFORMATIONS IN SIX CASES*

Ecmel Işık KAYGUSUZ\*, Meryem EKEN\*\*, Dilşad HERKİLOĞLU\*\*, Şeyma İÇÖZ\*\*, Ateş KARATEKE\*\*

#### ÖZET

**Amaç:** Holoprosensefali (HPE), erken gestasyonel dönemde ön beynin tamamen veya yetersiz ayrılmasıyla karakterli beynin yapısal bir anomalisidir. HPE'lerin yaklaşık %80'ine, karakteristik kranyofasyal anomaliler eşlik eder. HPE, yaklaşık 16.000 canlı doğumda ve 250 embryoda bir ortaya çıkan, insanda sık görülen beyin defektidir. Sıklıkla, ilk kez gebelikteki ultrason sırasında tanımlanır. Hafif ve orta derecede beyin anomalisi olan infantlar ise yaşamın ilk yılının sonuna kadar tanı alamayabilirler. Çalışmamızın amacı kliniğimizde HPE tanısı alan olgulara eşlik eden ek anomalileri incelemek ve bu bulguları literatür ile eşliğinde gözden geçirmektir.

**Olgular:** Hastanemiz patoloji kayıtlarından 6 adet HPE tanısı alan vaka izlendi. Olguların klinik, genetik ve yapısal anomalileri değerlendirildi.

**Sonuç:** Oldukça küçük başa sahip olan fetüslerde sonografik inceleme çok zor olabilir ve HPE'ye ait bulgular kolaylıkla, ilk trimesterde gözden kaçabilir. HPE'ye ait bulguların saptanabilmesi için ilk trimesterde fetusa ait serebral yapıların çok dikkatli incelenmesi önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Alobar; holoprosensefali; fetal anomali

#### ABSTRACT

**Objective:** Holoprosencephaly (HPE) is a morphological anomaly of the brain that is characterised with unsuccessful or incomplete separation of the forebrain in early gestation. Approximately 80% of HPE cases is accompanied by a spectrum of characteristic craniofacial anomalies. HPE is a common forebrain defect in humans, with a prevalence of 1:250 in embryos and 1:16,000 among live-born infants. HPE is usually diagnosed by gestational ultrasound examination. Infants with mild or moderate brain anomalies may not be diagnosed until the first year of life. The aim of the study was to search for the defects of HPE in our cases and discuss the findings in view of the literature.

**Cases:** We identified 6 patients with HPE from our hospital database. We herein describe the clinical, genetic and structural abnormalities of the fetuses with HPE.

**Conclusion:** The ultrasonographic examination of the brain in fetuses with a small head may be difficult and the first trimester features of HPE can be easily overlooked. It is important to examine cerebral structures of fetuses very carefully in the first trimester to detect the HPE features.

**Keywords:** Alobar; holoprocencephaly; fetal anomaly

#### GİRİŞ

Holoprosensefali (HPE), bilateral olarak prosensefalonun, serebral hemisferleri oluşturmak için bölünmesi sırasındaki yetersizlikten kaynaklanan kompleks bir beyin malformasyonudur (1,2). Bu tip bir bölünme yetersizliği, yüz ve santral sinir sisteminde (SSS) orta hatta defektlere yol açmaktadır. Serebral

malformasyonun şiddetine göre; lobar, semilobar, alobar ve orta interhemisferik varyant olarak sınıflandırılır. Alobar form en ağır olmakla birlikte lobar form en hafifidir. Yüz anomalileri de değişiklik gösterebilmekle birlikte en sık siklopi, etmosefali, sebosefali ve oküler hipotelorizm ile birlikte görülür (2-4). Çok ağır, multipl ve kompleks anomalilere sahip

**Date received/Dergiye geldiği tarih: 25.08.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 04.09.2015**

\* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, \*\* Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: meryemkurek@yahoo.com)

*İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2015*

## Holoprosensefali

olan holoprosensefalili fetüsler intrauterin dönemde ölürlere, hayatta kalan holoprosensefalili olguların insidansı ise 12/100.000 olarak bildirilmektedir (2). HPE olgularının %10-20'si yüz anomalilerinin eşlik etmediği serebral malformasyonlar şeklinde görülür. Etiyolojisi kompleks olmakla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliği vurgulanmaktadır (5-7). Yaklaşık olarak %45'inde kromozom anomalileri gösterilebilmiştir. Normal karyotipe sahip multipl malformasyon sendromları (Smith-Lemli-Optiz, Pallister Hall vb) HP olgularının %25'ini oluşturmaktadır. Ultrasonografi kriterleri sayesinde HPE'nin ilk trimesterde tanısı mümkün olabilmektedir.

Çalışmamızda hastanemizde tanı alan 6 adet HPE olgusunun klinik, genetik ve patolojik bulguları gözden geçirildi ve literatür eşliğinde tartışıldı. Ayrıca prenatal tanıda önemli olan beyinde izlenmesi gereken 'kelebek işaretinin' önemi vurgulandı.

Hastanemizde tanı almış 6 adet HPE olgusu medikal arşivlerimizden elde edildi. Bu olguların dosyaları gözden geçirilerek maternal-fetal özellikler kaydedildi. Olguların prenatal ultrasonları, makroskopik ve mikroskopik özellikleri, varsa genetik sonuçları not edildi. Olguların 5 tanesi sonografi bulguları sonrası sonlandırılmış iken 1 olgu missed abortus sonucu tanı almıştı. Olgulara ait tüm klinik, ultrasonografi, genetik ve otopsi bulguları gözden geçirildi.

**Tablo-1 Holoprosensefali olgulara ait klinikopatolojik bulgular.**

Olgu	Maternal yaş	Maternal hastalık	Fetüsün haftası	Holoprosensefali tipi	Karyotip	Anomaliler
1	27	-	15	Lobar	46,XX	Burun kökü basık, ekzoftalmi, tek ventrikül, osteokondrodizplazi
2	29	-	17+5	Alobar	46,XY	Yarı damak-dudak Hipotelorizm Orbital lens yokluğu
3	25	-	12+1	Alobar		Anoftalmi Arhini Hipotelorizm
4	31	-	14+1	Alobar	69,XXY	Gastroşizis Ambigüus genitelya Göbek kordonu:1 arter+1 ven
5	36	-	16	Alobar	Trisomi 13	Korpus kallozum agenezisi Hipotelorizm
6	28	Gestasyonel hipertansiyon, astım	22	Alobar		Hipotelorizm Anoftalmi Sebosefali Mikrognati hegzodaktili

## OLGULAR

Olgulara ait bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Olgu 1.** 27 yaşında SAT: ? G:1 P:0 ek hastalığı olmayan gebenin rutin takiplerinde dış merkezde ultrasonografik değerlendirmesinde 15 haftalık gebelik saptandı. Nükal kalınlık 4.97 mm idi ve posterior fossada genişleme ile 3. ventrikülde dilatasyon nedeniyle Dandy-Walker malformasyonu ön tanısı ile kliniğimize yönlendirildi. Kliniğinizde yapılan ultrasonografik değerlendirmesinde lobar prosensefali ve iskelet sistemi displazisi tespit edildi. Amniyosentez sonucunda 46,XX normal karyotip saptandı. Hastanın terminasyonu onaylaması ve sağlık kurulu kararı ile gebelik termine edildi. Fetüsün otopsi bulgusunda yüzde, burun kökünde basıklık ve gözlerde ekzoftalmi dikkati çekti. Beyinde tek ventrikül mevcuttu (Resim 1).

Kemiklerde osteokondral büyüme bölgesinde disorganizasyon dikkati çekti. Bu bulgularla lobar form

holoprosensefali ve osteokondrodizplazi olarak rapor edildi.



**Resim 1. Tek ventrikül içeren serebrum kesitleri**

## Holoprosencephaly

**Olgu 2.** 29 yaşında, G2,P1,A3 olan gebe SAT'a göre 17+5 haftalık ve ikili test sonucu kombine riski: <1/10.000 saptandı. Dış merkezde nukal kalınlık 1.36 mm ölçülen ve 3'lü testte Trisomy 21: 1/100, Trisomy 18: 1/1694 risk oranı izlenmesi üzerine tarafımıza yönlendirilen hastanın ultrasonografi değerlendirmesinde lateral ventriküller ve 3. ventrikülde dilatasyon, vermiste hipoplazi ile yüzde dismorfik bulgular (yarık damak dudak, hipotelorizm, orbitalarda fetal lens yokluğu) mevcuttu. Amniyosentez sonucu 46, XY normal karyotip saptandı. Hastanın terminasyonu onaylaması ve sağlık kurulunun kararı ile gebelik terminasyonu gerçekleştirildi. Otopside alobar holoprosensefali (Resim 2) (interhemisferik fissür, corpus callosum agenezisi, tek geniş ventrikül varlığı), anoftalmi, yarık damak-dudak, polidaktili (Resim 3) saptandı.



**Resim 2.** Alobar holoprosensefaliye ait beyin dokusu



**Resim 3.** Holoprosensefalide polidaktili

**Olgu 3.** 30 yaşında G1, P0 SAT'a göre 12+1 haftalık olan ve ek bir hastalığı bulunmayan gebe missed abortus ile başvurdu. Hastanın öncesinde ultrasonografi bulgusu mevcut değildi. Terminasyon sonrası fetüsün otopsi incelenmesinde alobar holoprosensefali, anoftalmi, arhini, hipotelorizm (Resim 4) saptandı.



**Resim 4.** Anoftalmi, arhini, hipotelorizm izlenen fetüs

**Olgu 4.** 31 yaşında G1, P0 SAT a göre 14+1 haftalık olan gebe dış merkezden tarafımıza holoprosensefali ön tanısı ile yönlendirildi. Tarafımızdan yapılan ultrasonografi değerlendirmesinde alobar holoprosensefali izlendi. Amniyosentez sonucu 69, XXY olan hastanın teminasyonu onaylaması ve sağlık kurulunun da kararı ile gebelik sonlandırıldı. Terminasyon sonrası yapılan otopside alobar holoprosensefali, gastroşizis, ambigüus genitalya ve göbek kordonunda 1 arter, 1 ven dikkati çekti.

**Olgu 5.** 36 yaşında G2, P1 olan gebe SAT'ine göre 16. gebelik haftasında idi. Rutin kontrollerinde fetal anomali saptanması nedeniyle fetüs karyotiplenmesi önerilerek hastanemize yönlendirilmişti. Kliniğimizde yapılan ultrasonografi değerlendirmesinde alobar holoprosensefali olarak tanı konuldu. Amniyosentez sonucu trisomy 13 saptandı. Hastanın onaylaması ve sağlık kurulunun da kararı ile gebelik termine edildi. Terminasyon sonrası otopside alobar holoprosensefali saptandı.

**Olgu 6.** 28 yaşında G4, P1, A3 gestasyonel hipertansiyonu ve astımı olan, hasta 22. gebelik haftasındaki ultrasonunda semilobar holoprosensefali, hipotelorizm, mikroftalmi, talamik füzyon, yarık damak, omfolosel ve ekstremitelerde 6 parmak saptandı. Hastanın terminasyonu onaylaması ve sağlık kurulunun kararı ile terminasyon uygulandı. Terminasyondan sonra

## Holoprosensefali

otopside alobar holoprosensefali (mikrosefali, incomplet interhemisferik fissür, kranial sınırlarda agenezi (Resim 5), posterior fossada genişleme, hipotelorizm, anoftalmi, sebosefali, mikrognati, hexodaktili (Resim 6) saptandı.



Resim 5. Kranial sınırlarda agenezi



Resim 6. Anoftalmi, sebosefali, mikrognati, hexodaktili izlenen fetüs

## TARTIŞMA

HPE, her 16.000 canlı doğumda bir ve 250 gebelikte bir görülen oldukça nadir bir serebral malformasyondur (8,9). Embriyolojik bir defekt sonucu hem yüz hem de beyine ait ağır anomaliler görülmektedir. Ön beyindeki ayrılma şiddetine göre 4'e ayrılır (1,10). En ağır formu olan alobar formda, ventrikül sisteminin yerine tek bir ventrikül bulunur ve beyin küçüktür. Talamusta füzyon yanısıra, korpus striatumda da füzyon olmuştur. Korpus kallozum, falks serebri, optik kiazma ve bulbus olfaktoriuslar yoktur. Orta beyin ve beyin sapı normaldir. Ara form olan semi lobar formda talamusun kısmi füzyonu ve ventriküllerin kısmi segmentasyonu izlenir. Korpus kallozum ve olfaktor çıkıntıları genellikle yoktur. Lobar form, en hafif şeklidir. Hemisferler genellikle iyi ayrılmış olup, beyin görünümü daha normaldir. Lateral ventriküller geniştir. Korpus kallozum olabilir, olmayabilir veya hipoplastik olarak izlenebilir. Ancak en hafif olarak kabul edilen lobar tipte bile septum pellucidum gelişmemiştir. Bu nedenle intrauterin dönemde ultrasonografide, hidrosefaliden ayrımında septum pellucidumun görülmemesi ayırıcı tanıda yararlı olan bir bulgudur. Middle interhemisferik varyant ise ilk kez 1993'de tanımlanmıştır (11). Simon

ve ark. 2002 yılında 21 olgunun özelliklerini yayımlamışlardır (10). Bu varyantta serebral hemisferlerin posterior frontal ve parietal alanlarında orta hatta anormal birleşme ve önbeyinin bazalinde, frontal lobların anteriorunda ve occipital bölgede interhemisferik ayrılma izlenir. Alobar ve semilobar tipler fatal sonuçludur, ancak lobar tipte ağır bir mental retardasyon izlenir.

Bizim olgularımızın 5 tanesinde alobar form mevcuttu, yalnızca birinde lobar formda HPE gözlemlendi. Eşlik eden yüz anomalilerinden en sık olarak siklopi, etnosefali, sebosefali ve yarı damak-dudak izlenir. Siklopi ağır bir yüz anomalisi olup, monoftalmi, sinoftalmi, anoftalmi görülür. Medyal fasyal kemikler ve burun yoktur, genellikle probosis görülür (9). Bizim tüm olgularımızda ciddi yüz anomalileri mevcuttu (Tablo). Sistemik anomaliler en sık kromozom anomalisi saptanan olgularla bildirilmektedir. Polidaktili, renal displazi, omfalosel, fetal hidrops bunlardan bazılarıdır. En sık bildirilen gen mutasyonları, SHH, SIX3 ve ZIC2'dir (12-15). Bizim olgularımızdan ikisinde 69, XXY ve trisomy 13 kromozom anomalileri saptandı. Bu olgulardan ilkinde HPE'ye ek olarak gastroşizis, ambigius genitale ve tek umbilikal arter mevcutken, ikincisinde alobar HPE'ye ek bir bulgu saptanmadı. Bununla birlikte normal karyotip izlediğimiz Olgu 2. de ise polidaktili, yarı damak-dudak anomalisi mevcuttu. HPE'in etiolojisinde kromozom anomalileri yanısıra otozomal dominant ve resesif geçen hastalıklar da saptanabilmektedir, ancak çoğunluğu yine de sporadiktir (10). Bizim 4 olgumuz da sporadik olarak izlendi.

İlk trimesterde ultrasonografide fetus beyininde transvers görüntüde her iki koroid pleksus görülmelidir ve bu da 'kelebek işareti' olarak kabul edilir. Kelebek işareti izlenmeyen olgularda HPE saptanmaktadır (16,17). Yine de olguların çoğunluğunun 2. trimesterde saptandığı bildirilmektedir. Bizim olgularımızın 5 tanesi 2. trimesterde idi.

Bu çalışmamızda hastanemizde tanı alan 6 adet holoprosensefali olgusunun klinik, genetik, patolojik özelliklerini gözden geçirerek literatür ile karşılaştırdık. Ayrıca ilk trimesterde fetus beyininde ultrasonografi bulgusu olarak izlenmesi gereken 'kelebek işaretine' dikkati çekmek istedik. HPE gibi fatal anomalilerin erken dönemde saptanması için fetus beyin yapılarının dikkatli bir şekilde incelenmesi önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Demyer W and Zeman W. Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: Clinical, electroencephalographic and nosologic considerations. *Confin Neurol* 1963; 23: 1-36.
2. Blaas HG, Eriksson AG, Salvesen KA, Isaksen CV, Christensen B, Mollerlokken G, Eik-Nes SH. Brains and faces in holoprosencephaly: pre and postnatal description of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 9(1): 24-38.
3. McGahan JP, Pulu G, Nyberg DA. Cerebral malformations. In: Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH. *Diagnostic Imaging of Fetal*

- Anomalies. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2003:221-90.
4. Peebles DM. Holoprosencephaly. *Prenat Diagn* 1998; 18: 477-80.
  5. Bullen PJ, Rankin JM, Robson SC. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184: 1256-62.
  6. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:8.
  7. Ong S, Tonks A, Woodward ER, Wyldes MP, Kilby MD. An epidemiological study of holoprosencephaly from a regional congenital anomaly register: 1995-2004. *Prenat Diagn*. 2007; 27: 340-7.
  8. Stashinko EE, Clegg NJ, Kammann HA, Sweet VT, Delgado MR, Hahn JS. A retrospective survey of perinatal risk factors of 104 living children with holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 2004; 128: 114-9.
  9. Arathi N, Mahadevan A, Santosh V, Yasha TC, Shankar SK. Holoprosencephaly with cyclopia. Report of a pathological study. *Neurol India* 2003; 51: 279-82.
  10. Simon Em, Hevner RF, Pinter JD, Clegg NJ, Delgado M, Kinsman SL, Hahn JS, Barkovich AJ. The middle interhemispheric variant of holoprosencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 151-6.
  11. Barkovich AJ, Quint DJ. Middle interhemispheric fusion: an unusual variant of holoprosencephaly. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 431-40.
  12. Duborg C, Lazaro L, Pasquier L, Bendavid C, Blayau M, Le Duff F, Durou MR et al. Molecular screening of SHH, ZIC2, SIX3, and TGIF genes in patients with features of holoprosencephaly spectrum: Mutation review and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2004; 24: 43-51.
  13. Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, Berta P et al. Mutations in the human sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 1996; 14: 357-60.
  14. Brown SA, Warburton D, Brown LY, Yu CY et al. Holoprosencephaly due to mutations in ZIC2 a homologue of Drosophila odpaired. *Nat Genet* 1998; 20: 180-3.
  15. Wallis DE, Muenke M. Molecular mechanisms of holoprosencephaly. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 126-38.
  16. Tongsong T, Wanapirak C, Chanprapaph P, Siriangkul S. First trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly. *Int Gyneacol Obstet*. 1999; 66: 165-9.
  17. Tanriverdi HA, Cinar E, Akbulut V, Barut A. *Perinatoloji Dergisi*. 2007; 15: 82-6.