

Sporadik izole tetra-ameli vakası

Cem Paketçi¹, Tuğba Gürsoy², Vildan Akcan³, Mehmet Ali Söylemez⁴, Fahri Ovalı⁵

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Araştırma Görevlisi, ⁴Genetik Uzmanı, ⁵Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Paketçi C, Gürsoy T, Akcan V, Söylemez MA, Ovalı F. (Department of Neonatology, Zeynep Kamil Maternity and Children's Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey). Isolated sporadic tetraamelia: a case report. 2010; 53: 141-144.

Tetraamelia is seen very rarely as a result of interruption of embryonal development between 24-36 days of fertilization. It is a natal disorder characterized by the absence of four extremities and variable etiology. It can be isolated or can be associated with other anomalies. Thalidomide is the most important teratogen for which a causal relationship has been determined. A male infant with gestational age of 37 weeks and birth weight of 1950 g was born to a non-consanguineous couple. He was diagnosed to have tetraamelia in the 12th-16th week of gestation, but his parents did not accept termination. Prenatal history revealed meclizine utilization in the first trimester. He was diagnosed to have isolated tetraamelia as he did not have any dysmorphism apart from hemangioma on the nose and philtrum, and there was no family history. We aimed to emphasize association of this very rare disorder with meclizine utilization, which may be coincidental.

Key words: amelia, meclizine.

ÖZET: Tetra-ameli, fertilizasyondan sonra 24-36. günler arasında embriyonel gelişim sürecinin kesintiye uğraması sonucu ortaya çıkan dört ekstremitenin yokluğu ile karakterize, oldukça seyrek rastlanan ve etiyolojisi değişken olan doğumtan bir defektir. Başka anomalilere eşlik edebileceği gibi izole de görülebilir. Talidomid ameli ile ilişkisi iyi tanımlanmış teratojenlerin en önemlisidir. Burada sunulan ve aralarında akrabalık bulunmayan anne babanın ilk çocuğu olan hasta yaklaşık 12-16. gebelik haftasında prenatal tanı almış, ailenin terminasyonu kabul etmemesi üzerine 37 haftalık, 1950 gr olarak normal vajinal yolla doğmuştu. Annesinin prenatal öyküsünde hiperemesis gravidarum nedeniyle gebeliğin ilk ayından itibaren kullandığı, gebelik kategorisi 'B' olarak bildirilen meklizin etken maddeli ilaç alımı dışında özellik yoktu. Hastada burun ve filtrum üzerindeki hemanjiyom dışında patolojik ve dismorfolojik bulguya rastlanmadığı ve aile hikayesi olmadığı için izole tetra ameli tanısı düşünüldü. Seyrek görülen bu durumun meklizin kullanımıyla ilişkisi rastlantısal olsa da birlikteliğine dikkat çekilmek istenmiştir.

Anahtar kelimeler: ameli, meklizin.

Ameli bir ekstremitenin tamamen yokluğunu ifade etmektedir¹. Bu anomali izole olabildiği gibi multipl konjenital anomalilerin bir parçası olarak da bulunabilir¹. Seyrek görülen ve çoğunlukla etiyolojisi saptanamayan bir durumdur¹. Nedeni ne olursa olsun embriyogenezin 4-8. haftaları arasında gerçekleşen bir nedenle oluşur². Burada sporadik görülen bir izole tetra-ameli vakası sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Yirmi dokuz yaşındaki annenin ilk gebeliğinden 37 hafta bir günlük, makat geliş nedeniyle sezaryen ile 1950 gr doğan erkek bebek ekstremitelerin yokluğu nedeni ile ileri inceleme için yoğun bakım servisine yatırıldı. Gebeliğin yaklaşık 12-16. haftalarında yapılan prenatal ultrasonografisinde ekstremitelerin görülmemesi üzerine terminasyon önerilmişti.

Aralarında akrabalık bulunmayan anne babanın terminasyonu kabul etmemesi üzerine doğan bebeğin prenatal hikayesinde, annenin hiperemezis gravidarum nedeniyle gebeliğin ilk ayından itibaren kullandığı, gebelik kategorisi 'B' olarak bildirilen meklizin etken maddeli ilaç dışında özellik yoktu.

Fizik muayenesinde baş çevresi 34.5 cm, boy 33 cm olarak saptandı. Dört ekstremitte yoktu ve sol altta parmak benzeri bir alt ekstremitte kalıntısı vardı (Şekil 1 ve 2). Burun ve filtrum üzerinde yaklaşık 2x3 cm boyutlarında kapiller hemanjiom, düşük kulak, mikroretrognati, düz burun kökü dışında eşlik eden başka anomali yoktu. Kranial ve karın ultrasonografisi, ekokardiyografisi, göz dibi muayenesi, işitme testi normal saptanan hastada burun ve filtrum üzerindeki hemanjiyom dışında bulguya rastlanmadığı ve aile hikayesi olmadığı için sporadik izole tetra-ameli tanısı düşünüldü.

Tartışma

Ameli en ciddi ekstremitte defektlerinden biri olup prevelansı yaklaşık 100000 doğumda 0.4-1.5 arasında değişmektedir³. Tetra-ameli dört ekstremitenin yokluğu ile karakterize oldukça seyrek rastlanan bir doğumsal defektir^{1, 2}. Kol ve bacakların tam yokluğu embriyonel gelişim sürecinin çok erken dönemde, fertilizasyondan sonra 24-36. günler arasında, kesintiye uğraması sonucunda ortaya çıkmaktadır⁴. Tetra-ameliye genellikle dudak damak yarıkları, koanal atrezi, burnun yokluğu, minör defektlerden anensefaliye kadar giden kranial malformasyonlar, mikroftalmi, mikrokornea, katarakt, koloboma, optik sinirin yokluğu, nöral tüp defekti, böbreklerin tek



Şekil 1. Dört ekstremitte yokluğu, sol altta parmak benzeri bir alt ekstremitte kalıntısı, filtrum üzerinde hemanjiom görülmektedir.



Şekil 2. Vakanın radyolojik görüntüsü.

ya da iki taraflı hipoplazisi veya yokluğu, eksternal genital organların yokluğu, anal atrezi, akciğerlerin hipoplazisi, diyafragma hernisi, pelvik kemiklerin yokluğu gibi diğer organ ve sistemlerdeki major malformasyonlar eşlik eder^{3, 5}.

Tetra-ameli diğer bazı ekstremitte anomalileri ile birlikte bazı sendromların bir parçası olarak da tanımlanmıştır. İyi bilinen örnekler Robert-SC fokomeli sendromu, kaudal regresyon sendromu, femoral hipoplazi-atipik yüz sendromu, Baller-Gerold sendromu, Herman-Pallister-Opitz sendromu ve amniyotik band sekansıdır⁶.

Otozomal resesif olarak kalıtılan, psödotalidomid sendromu olarak da bilinen Roberts sendromunda defekt 17q21 lokalizasyonunda bulunan, ekstremitelerin ve diğer organların gelişimini düzenleyen WNT3 genindedir⁷. WNT3 genindeki mutasyon WNT3 proteinin oluşumunu engeller ve sonuç olarak ekstremitte gelişimi durur ve tetra-ameli sendromuna eşlik eden diğer ciddi doğumsal defektler meydana gelir⁷.

Literatürde yayınlanan diğer vakalar arasında 1991 yılında Rosenak ve arkadaşları⁸ tarafından

tanımlanan aralarında akrabalık olmayan, öncesinde zamanında doğup, doğumdan kısa süre sonra ölen tetra-amelili bir kız çocuğu hikayesi olan Arap Müslüman bir çiftin prenatal dönemde tanı konularak sonlandırılan iki fetusu vardır. Bu vakalarda ameliye ciddi akciğer hipoplazisi, periferik pulmoner damarların aplazisi, yarık dudak, mikrognati, düşük kulak ve hidrosefali eşlik etmekteydi.

1994 yılında Başaran ve arkadaşları⁹ akraba olan Türk anne babanın sekiz gebeliğinden dördünde saptanan tetra-ameli vakalarını incelemişler ve fetusların karyotip analizinde üçünün kız birinin erkek olduğunu saptamışlardır. Otopsi yapılan üç fetusdan ilkinde yarık damak dudak, gastroşizis, sağ akciğerin malpozisyonuyla birlikte diyafragma defekti, sol böbrek, adrenal gland ve dalağın agenezisi, iç genital sistemde anomali ve tek umbilikal arter saptanmıştır. İkinci fetusta sol gözde protrüzyon ve katarakt, sağ gözde mikrotalmi, yarık damak-dudak, koanal atrezi ile birlikte malforme, tek delikli bir burun, pelvis hipoplazisi, üretra, vagina ve anüste atrezi bulunmuştur. Üçüncü fetusun (46,XY) otopsisinde ise sol böbrek ve adrenal gland agenezisi, pelviste hipoplazi, persistan kloaka saptanmış ve dış genital organların olmadığı gözlenmiştir.

Zimmer ve arkadaşları¹⁰ 1985 yılında aynı ailede tetra-amelili altı birey tanımlamıştır. Bu vakalarda eşlik eden bulgular Roberts sendromuna çok benzemekle birlikte etkilenen bireylerin hepsinin erkek olması X'e bağlı geçişi düşündürmüş ve "X'e bağlı ameli sendromu" olarak tanımlanmıştır.

1996 yılında Kosaki ve arkadaşları¹¹ aralarında akrabalık olmayan İspanyol asıllı anne babanın 46,XX genotipinde tetra-amelili bir fetusunu sunmuşlardır. Tetra-ameliye ek olarak frontal kemiklerin ve kulakların yokluğu, rudimenter bir burun, damak yarığı, ileri derece pulmoner hipoplazi, tek loblu akciğerler, tiroid agenezisi, displastik safra kesesi, dalak, uterus ve overler, vaginal ve anal atrezi ayrıca fallus benzeri bir oluşum saptanmıştır. Bu fetustaki bulgular 1985 yılında Zimmer ve arkadaşları¹⁰ tarafından tanımlanmış olan altı vakadaki bulgularla benzeşmektedir. Zimmer ve arkadaşlarının¹⁰ tanımladığı ailedeki çoklu akraba evlilikleri de kalıtımın X'e bağlı olmaktan çok otozomal resesif olabileceği düşüncesini desteklemektedir¹¹.

Ayrıca bildirilen ekstremité anomalileri

incelendiğinde monozigotik ikizlerden sadece birinde rastlanmış olması bu defektin gelişimi üzerinde çevresel veya rastlantısal etkilerin rol oynayabileceğini kuvvetle düşündürmektedir^{12, 13}.

Bütün bu genetik vakaların dışında ameli ile ilişkisi iyi tanımlanmış bazı teratojenler vardır. Bunların en önemlisi 1958-1963 yılları arasında hiperemesis gravidarum tedavisinde sedatif ve antiemetik etkisinden yararlanılmak üzere kullanılmış olan talidomidir. Talidomidin bu defekte neden olma mekanizması hala aydınlatılamamış olmakla birlikte nöral gelişimde kesintiye neden olduğu üzerinde durulmaktadır¹⁴.

Alkol, siklofosfamid ve retinoik asit ise patogeneze suçlanan diğer teratojenlerdendir. Annesi gebeliğinde alkol kullanan iki çocukta, birinde ameli olmak üzere, ekstremité anomalileri tespit edilmiştir¹⁵. Siklofosfamid ile karşılaşma sonrası farelerde ameli bildirilmiştir¹⁶. Yine gebe farelerde retinoik asit kullanımı sonrası fokomeli bildirilmiştir¹⁷.

Vakamızın öz ve soygeçmişi değerlendirildiğinde prenatal dönemde ilk trimesterde kullanılan gebelik kategorisi 'B' olarak bildirilen meklizin etken maddeli ilaç alımı dışında özellik saptanmadı. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Ailenin ilk çocuğu olmasına rağmen anne babanın kardeşleri ve diğer akraba çocukları sorgulandığında benzer çocuk hikayesi de yoktu. Ayrıca literatürde sunulan vakaların aksine yapılan fizik muayenesinde ve görüntüleme incelemelerinde eşlik eden anomali saptanmaması üzerine bu vakada izole sporadik tetra-ameli tanısı düşünüldü.

Ekstremité anomalilerine eşlik eden başka anomalisi olmaması, bu vakanın meklizin kullanımıyla ilişkisi rastlantısal olabileceği gibi bu birlikteliği de dikkat çekicidir ve kesin bir sonuca varabilmek için başka vakaların da bulunması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Pierri NB, Lecora M, Passariello A, et al. New case of bilateral upper limb amelia, facial clefts, and renal hypoplasia. *Am J Med Genet* 2000; 91: 123-125.
2. Kozin SH. Upper-extremity congenital anomalies. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 1564-1576.
3. Lenz W. Genetics and limb deficiencies. *Clin Orthop* 1980; 148: 9-17.

4. Moore KL, Persaud TV. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology (7th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2003: 180.
5. Creizel A, Keller S, Bod M. An aetiological evaluation of increased occurrence of congenital limb reduction abnormalities in Hungary 1975-1978. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 445-449.
6. Song SY, Chi JG. Tri-amelia and phocomelia with multiple malformations resembling Roberts syndrome in a fetus: is it a variant or a new syndrome? *Clin Genet* 1996; 50: 502-504.
7. Niemann S, Zhao C, Pascu F, et al. Homozygous WNT3 mutation causes tetra-amelia in a large consanguineous family. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 558-563.
8. Rosenak D, Ariel I, Arnon J, et al. Recurrent tetraamelia and pulmonary hypoplasia with multiple malformations in sibs. *Am J Med Genet* 1991; 38: 25-28.
9. Basaran S, Yuksel A, Ermis H, Kuseyri F, Agan M, Yuksel Apak M. Tetra-amelia, lung hypo-/aplasia, cleft lip-palate, and heart defect: a new syndrome? *Am J Med Genet* 1994; 51: 77-80.
10. Zimmer EZ, Taub E, Sova Y, Divon MY, Pery M, Peretz BA. Tetra-amelia with multiple malformations in six male fetuses of one kindred. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 412-414.
11. Kosaki K, Jones MC, Stayboldt C. Zimmer phocomelia: delineation by principal coordinate analysis. *Am J Med Genet* 1996; 66: 55-59.
12. McCredie J. Congenital fusion of bones: radiology, embryology and pathogenesis. *Clin Radiol* 1975; 26: 47-51.
13. Shonubi AM, Salami BA, Falade AG, et al. Sirenomelia in one of Nigerian monozygotic twins. *Afr J Med Sci* 2002; 31: 377-379.
14. Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet* 1992; 29: 716-723.
15. Pauli RM, Feldman PF. Major limb malformations following intrauterine exposure to ethanol: two additional cases and literature review. *Teratology* 1986; 33: 273-280.
16. Chernoff N, Rogers JM, Alles AJ, et al. Cell cycle alterations and cell death in cyclophosphamide teratogenesis. *Teratog Carcinog Mutagen* 1989; 9: 199-209.
17. Zhou J, Kochhar DM. Cellular anomalies underlying retinoid-induced phocomelia. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 103-110.