

Hidrops Fetalis'li Bir Sol İsoimerizm Olgusu

İncim Bezircioğlu¹, Mine Tunakan², Ali Baloğlu¹, Burcu Çetinkaya¹, Merve Biçer¹

¹İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

²İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: Bu çalışmada hidrops fetalis olgularının prenatal tanısında heterotaksi sendromlarının da akılda tutulması gerektiğini vurgulamak amaçlanmıştır.

Olgu: Ultrasonografik tetkikinde fetal ciltte ödem, torakal hipoplazi, perikardiyal efüzyon, batında asit saptandı. Fetalbiyometrik ölçümler 16 hafta ile uyumlu idi. Fetal bradikardi saptandı, fetal kalp hızı 80 atımdakika idi. Yapılan maternal tetkiklerinde Rh izoimmunizasyonu, diyabet saptanmadı Parvovirus B19 IgM negatife bulundu.

Sonuç: Heterotaksi sendromu genellikle ciddi kardiyovasküler patolojilerle birlikte bulunan karmaşık bir bozukluktur. Fetal heterotaksi sendromları, kardiyovasküler patoloji spektrumu, doğum öncesi doğru tanı, yenidoğan prognozu üzerine yayınlanmış pek az veri bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Sol izomerizm, hidrops fetalis, heterotaksi, polispleni.

A Case of left isomerism with hydrops fetalis: a case report

Objective: The purpose of this study is to emphasize that heterotaxy syndrome should be kept in mind in any case with hydrops fetalis.

Case: Ultrasound findings were skin edema, hypoplastic thotax, pericardial efussion, ascites. Fetal boimetry was consistent with 16 weeks of gestational age. There was fetal bradycardia with 80 beats per minute. There was no Rh alloimmunization and diabetes mellitus. Parvovirus B19 was negative for IgM.

Conclusion: Heterotaxy syndrome is a complex condition usually associated with significant cardiovascular disorders. There was a few published data on fetal heterotaxy syndrome presenting the spectrum of cardiovascular disturbances, the accuracy of prenatal diagnosis, and neonatal outcome.

Keywords: Left isomerism, hydrops foetalis, heterotaxy, polisplenia.

Giriş

Hidrops fetalis fetusun vücut boşluklarında sıvı birikimi ve yaygın yumuşak doku ödemine yol açan, ekstrasvasküler kompartmanda aşırı sıvı birikimi tablosudur. Mortalite oranı altta yatan nedene bağlıdır. İmmun (İmmun Hidrops Fetalis; %12.7) ve non immun (Non İmmun Hidrops Fetalis; %87.3) nedenlerle gelişebilir. Non

immun Hidrops Fetalis esas olarak kardiyovasküler, kromozomal, torasik, İkizden İkize Transfüzyon Sendromu (TTTS) ve anemi olmak üzere beş ana nedenden kaynaklanabilir.¹

İnsan vücudunun çoğu kısmı sagittal plana göre simetrik olarak düzenlenmiştir. Asimetrik organlar ise gelişimlerine orta hat yapıları olarak başlar, daha sonra lateralize olurlar. Bu or-

ganların olağan pozisyonu situs solitus, ayna görüntüsü şeklindeki karşıtı situs inversus olarak adlandırılır. Embriyo gelişiminde normal sağ-sol asimetrisini gerçekleştiremediğinde situs ambiguous (heterotaksi sendromları) ortaya çıkar ve 10000 canlı doğumda 1.44 oranında görülür.²

Heterotaksi sendromlarında torakoabdominal organ ve damarların anormal simetri ve yanlış yerleşimleri söz konusudur. İki ana gruba ayrılmıştır: Sağ ve sol izomerizm. Sağ izomerizm (Ivemark Syndrome, asplenia, bilateral right sidedness) her iki tarafta sağ akciğer anatomisi (üç loblu akciğer, eparteriel bronş yapısı), dalak yokluğu, simetrik karaciğer, sağ veya sol yerleşimli mide ve safra kesesi, komplet atrioventriküler septal defekt, abdominal aortanın vena cavaya bitişik pozisyonu, konotrunkal kardiyak anomalilerle karakterizedir. Sol izomerizm (polisplenia, bilateral left sidedness) her iki tarafta sol akciğer anatomisi (iki loblu akciğer, hyararteriel bronş yapısı), simetrik karaciğer, 2 veya daha fazla dalak varlığı, sağ veya sol yerleşimli mide, barsaklarda malrotasyon, atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, bilateral superior vena kava, vena kava inferiorun intrahepatik kesilmesi ve vena azygosla devamlılığı, kalp blokları ile karakterizedir.³ Ancak torasik ve abdominal organlar değişik derecelerde patolojiye katılabilirler.

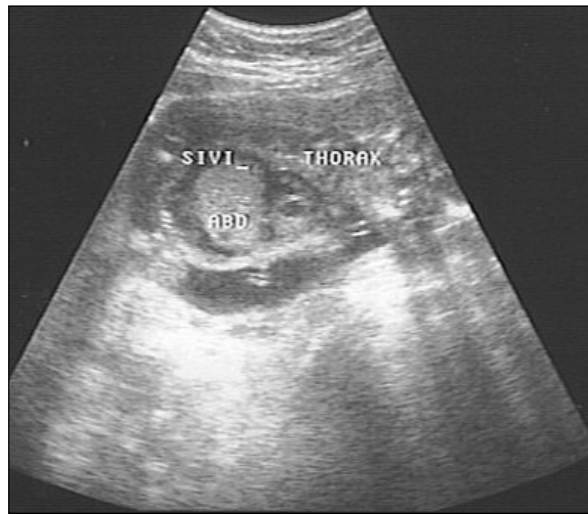
Sağ izomerizm olgularının %99, sol izomerizm olgularının ise %90'ında kardiyak anomaliler bildirilmektedir.⁴ İzomerizm olguları kongenital kalp defektlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır.⁵

Heterotaksi sendromu önemli kardiyovasküler patolojilerle ilişkili karmaşık bir anomali grubudur. Fetal heterotaksi sendromlarının kardiyovasküler patoloji spektrumu, antenatal tanısı ve neonatal prognozu hakkında az sayıda seri bulunmaktadır.^{4,6,7} Bu çalışmada fetal hidrops olgularının antenatal tanısında heterotaksi sendromlarının da akla getirilmesini gerektiğini vurgulamak amaçlanmıştır.

Olgu

20 yaşında 18. haftalık gebelik 1 parite 0 olan olgu hidrops fetalis tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Aile öyküsünde anomalili bebek doğumu veya akraba evliliği saptanmadı. Antenatal dönemde gebenin teratojen ilaç veya kimyasal ajana maruziyeti olmadığı belirlendi. Ultrasonografik tetkikinde fetal ciltte ödem, torakal hipoplazi, perikardiyal efüzyon, batında asit saptandı (Resim 1). Fetal biyometrik ölçümler 16 hafta ile uyumlu idi. Fetal bradikardi saptandı, fetal kalp hızı 80 atım/dakika idi. Yapılan maternal tetkiklerinde Rh izoimmunizasyonu, diyabet saptanmadı. Parvovirus B19 IgM negative bulundu.

Olgu Perinatoloji Konseyi'ne sunuldu, multipl fetal anomali nedeniyle amniyosentez yapılması ve aileye terminasyon önerilmesine karar verildi. Ailenin onayı ile amniyosentez yapıldıktan sonra gebelik 18. gebelik haftasında sonlandırıldı. Genetik amniosentez sonucu karyotip normal 46,XY olarak saptandı. Hidropik görünümde 200 gram, 19 cm boyunda, non viabl, erkek fetüs doğurtuldu (Resim 2). Otopsi bulguları olarak toraksta akciğerler bilateral iki loplu, hyararteriel bronş yapısında hipoplastik olarak izlendi. Levocardia saptandı. Kalbin incelenme-



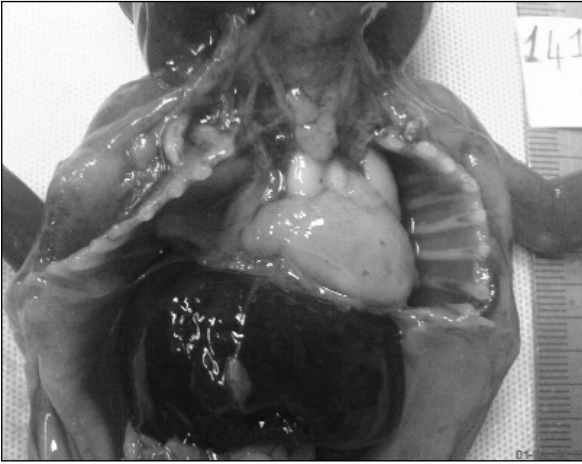
Resim 1. Ultrasonografik görünüm.



Resim 2. Dış görünüm.



Resim 3. Otopside görünüm.



Resim 4. Otopside görünüm.

sinde; atrial situsun sol izomerizm gösterdiği, her iki atrium ve ventrikülün eşit büyüklükte olduğu, atrial septumda foramen ovalenin kapalı olduğu, ventriküler septumda ventriküler septal defekt varlığı, atrioventriküler kapak morfolojisinin normal, atrioventriküler bağlantının konkordan olduğu saptandı. Karın duvarı asit nedeniyle aşırı gergin bulundu. Karın açıldığında karaciğerin simetrik olduğu, sağ yerleşimli 3 küçük dalak ve barsaklarda malrotasyon olduğu saptandı (Resim 3, 4). Otopsi sonrası ebeveynler isomerizm yönünden araştırıldı. Her ikisin-

de de ekokardiogramlar normal bulundu. Ancak annede abdominal ultrasonografide sol yerleşimli polispleni saptandı.

Tartışma

Sunumunu yaptığımız olgu; bilateral bilobe akciğerler, hyparterial bronş yapısı, bilateral sol atrial appendix, karaciğerin simetrik özelliği, polispleni, malrotasyonlu barsaklarla sol izomerizm bulgularını göstermektedir.

Konjenital kalp hastalıklı doğan infantların %0,4-2'si sağ veya sol isomerizm tanısı almaktadır. Bunların %6'sında tanı antenatal olarak konulabilmektedir.²

Situs inversus ve ambiguous olgularında çeşitli kromozomal anormallikler bildirilmiştir. Kromozomal yeniden düzenlemeler bazı genlerin tekrarlanması ve aşırı ekspresyonuna bazılarının da kaybına yol açabilir. Saptanan kromozom anormallikleri çeşitli ve rastlantısal görünmektedir. Deneysel çalışmalar lateraliteyi belirleyen bazı lokuslar saptamakla beraber bu konuda daha çalışılmasına ihtiyaç vardır. Şimdiki bilgiler ışığında amniosentez önerilmemektedir.⁸ Olgumuzda multipl fetal anomali varlığı nedeniyle amniosentez yapılmış ve normal fetal karyotip saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda lateralizasyonun belirlenmesiyle ilgili CRYPTIC gene ve Hensen node bölgeleri tanımlanmıştır.^{3,8} Bu gen bölgelerinde dalağın ortaya çıkışı, atrioventriküler kanal ve konotrunkal ayrılmanın görüldüğü gebeliğin 30-32. günlerinde gerçekleşen teratojen maruziyetinin mutasyona neden olabileceği olasılığı üzerinde durulmaktadır.⁵ Çevresel faktörlerden en çok diyabet ve retinoik asit maruziyeti suçlanmıştır.^{4,9} Sunulan olguda bilinen teratojen maruziyeti ve diyabet bulunmamaktadır.

İsomerizm olguları genelde sporadik görülür. Lateralizasyon defektlerinin bazı ailelerde tekrarlaması nedeniyle mendelien modeller ve lateralizasyondan sorumlu genetik mekanizmalar araştırılmıştır. Otozomal resesif ve X'e bağlı resesif kalıtım öne sürülmüştür.^{4,8} Maternal polispleni varlığı nedeniyle sunulan olgunun sporadik olmadığı düşünülmüştür.

Heterotaksi sendromlarının karakteristik kriterleri postnatal olarak tanımlanmıştır. Atrial appendixlerin görünümü, akciğer lobulasyonu ve bronşial dallanmanın antenatal tanısı zordur. Dalağın ayırt edilmesi ancak 20. haftada mümkün olabilmektedir. Mide, safra kesesi, dalak değişik derecelerde tabloya eklenebilmektedir. Visserokardiak situsun tanımlanması heterotaksi sendromlarının prenatal tanısını sağlayabilir, ancak mutlak bulgu değildir. Buna karşın heterotaksi sendromlarında kardiyovasküler bulgular tanı için daha önemli ipuçlarını oluşturur. Bu yüzden heterotaksi sendromlarının antenatal tanısı üzerine ancak fetal ekokardiografi merkezin serileri bulunmaktadır.^{4,6,7} Bu merkezlere ise kardiyak anomali şüpheli, yüksek riskli olgular başvurmaktadır.

Sol isomerizm olgularında en sık gözlenen kardiyak patolojiler; bilateral superior vena kava, vena kava inferiorun intrahepatik kesilmesi ve vena azygosla devamlılığı, komplet atrioventriküler septal defekt, tek atrium, ventriküler septal defekt, parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi ve komplet kalp bloğudur. Sağ isomerizm olgularında ise komplet atrioventriküler

septal defekt, total pulmoner venöz dönüş anomalisi, büyük arter transpozisyonu, çift çıkışlı sağ ventrikül gibi ventrikülo atrial ilişkinin bozulduğu daha ciddi kardiyak defektler görülmektedir.^{3,5}

Vena kava inferiorun devamlılığının kesilmesi sol isomerizm için çok önemli bir belirteçtir. Postmortem serilerde %55-85 olguda bildirilmektedir.⁴ Berg C ve ark. serilerinde sol isomerizm tanısı için ortaya koyduğu kriterlerden en az ikisinin varlığında sol isomerizm tanısının koyulabileceğini bildirmektedir. Bunlar; 1) Komplet atrioventriküler septal defekt 2) Vena kava inferiorun kesilmesi ve vena azygos ile devamlılığı 3) Erken fetal kalp bloğu 4) Visserokardiak heterotaksi'dir.⁵ Sunulan olguda fetal bradikardi ve visserokardiak heterotaksi bulunmaktadır. Fetal ekokardiografi yapılmadığı için kardiyak bulgularına yorum yapmak mümkün değildir. Olgudaki visserokardiak situs anomalisi prenatal ultrasonografi ile tesbit edilememiştir.

Kalp bloğu ileti sisteminin immatüritesinden, atrioventriküler noda bağlantının yokluğundan, veya atrioventriküler nodun anormal anatomik pozisyonundan dolayı gelişebilir. Tam atrioventriküler blok olgularının yarısından fazlası isomerizm veya atrioventriküler diskordans olmak üzere yapısal anomalilerle birlikte. Tam atrioventriküler blok in utero önemli bradikardi ve sonucunda azalmış kardiyak debi ve konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir.¹⁰

Sol isomerizmde atrioventriküler nod ile ventriküler ileti sistemi arasındaki devamlılığı bozarak komplet kalp bloğu ile sonuçlanan anormal gelişim söz konusudur.⁵ Berg ve ark. izomerizm serilerinin %13'ünde ekokardiogramda fetal kalp bloğunu gebeliğin 14. haftasından itibaren saptayabildiklerini bildirmiştir.⁴ Bartram ve ark. ise yaşayan sol isomerizm olgularında komplet kalp bloğu %22 oranında yayınlamıştır.³ Sol izomerizm olgularında kalp bloğu kötü prognostik gösterge olarak tanımlanmaktadır.⁴

Yapısal kalp defektleri beraberindeki düşük ventriküler hız kalbi yetmezliğe götürerek hidrops tablosunu oluşturmaktadır. Berg ve ark kalp bloklı 24 fetusunda 18'inde hidrops fetalisi geliştiğini bildirmiştir. Bu hastalarda komplet kalp bloğu en önemli hidrops ve intrauterin ölüm nedenidir.⁴

İsole kapalı foramen ovale olgularında obstrüktif defekte bağlı olarak sağ kalp yetmezliği, triküspit regürjitasyonu, hipoplastik sol kalp ve supraventriküler taşikardi görülmektedir. Bu olgularda supraventriküler taşikardiye sekonder fetal hidrops gelişimi gözlenir.¹¹ Olgumuzda foramen ovale kapalı olmasına rağmen ventriküller arası boyut farkı bulunmamaktadır. Bu ventriküler septal defektin sağ kalbin boşalmasını sağladığı düşünülmüştür. Ayrıca fetal bradikardi varlığı da düşünüldüğünde fetal hidrops nedeninin kapalı foramen ovale değil kalp bloğu olduğu kabul edilmiştir.

Sol isomerizm ense ödemi, hidrops fetalisi ve fetal disritmi nedeniyle daha erken dönemde saptanabilmektedir. Sağ izomerizm olguları ise daha geç tanınabilmektedir. Berg ve ark. serilerinde sağ izomerizm olgularının tamamını 20. gebelik haftasından sonra tanı koyabildiklerini yayınlamışlardır.⁴

Sol isomerizm daha çok antenatal, sağ isomerizm ise daha çok postnatal olarak tanı almaktadır.⁶ Bu sol isomerizm olgularının daha yüksek oranda intra uterin kaybı ve erken dönemde intra uterin tanı alarak gebeliklerin sonlandırılması ile ilişkili olabilir. Postnatal periyotta sol isomerizm olguları çoğunlukla ventrikülo atrial ilişki normal olduğundan daha iyi prognoz gösterirler.⁵

İsomerizm olgularında perinatal mortalite ve morbiditeyi kardiyak defektler belirler, visseral anomaliler ise postnatal uzun dönem prognozu etkiler. Kalp bloğu ve hidrops olmadığında prognoz daha iyidir ve isomerizmin her iki formunda da kalp bloğu ve hidrops olmadığında intrauterin ölüm nadir görülür. Lim et al kardiyak cerrahi düzeltme yaptıkları 86'sı antenatal tanı

konmuş 166 olgunun analizinde antenatal ya da postnatal tanı konulmasının genel prognozu etkilemediğini bildirmektedir.²

Kaynaklar

1. De Haan TR, Oepkes D, Beersma MFC, Walther FJ. Aetiology, diagnosis and treatment of hydrops foetalis. *Current Pediatric Reviews* 2005; 1(1): 63-72.
2. Lim JSL, McCrindle BW, Smallhorn JF, Golding F, Caldarone CA, Taketazu M, Jaeggi ET. Clinical features, management, and outcome of children with fetal and postnatal diagnoses of Isomerism syndromes. *Circulation* 2005; 112(16): 2454-61
3. Bartram U, Wirbelauer J, Speer CP. Heterotaxy syndrome-asplenia and polysplenia as indicators of visceral malposition and complex congenital heart disease. *Biol Neonate* 2005; 88(4): 278-90.
4. Berg C, Geipel A, Smrcek J, Krapp M, Germer U, Kohl T, Gembruch U, Baschat AA. Prenatal diagnosis of cardioplenic syndromes: a 10-year experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(5): 451-9
5. Berg C, Geipel A, Kamil D, Knuppel M, Breuer J, Krapp M, Baschat A, Germer U, Hansmann M, Gembruch U. The syndrome of left isomerism: sonographic findings and outcome in prenatally diagnosed cases. *J Ultrasound Med* 2005; 24(7): 921-31.
6. Lin JH, Chang CI, Wang JK, Wu MH, Shyu MK, Lee CN, Lue HC, Hsieh FC. Intrauterine diagnosis of heterotaxy syndrome. *Am Heart J* 2002; 143(6): 1002-8.
7. Taketazu M, Loughheed J, Yoo SJ, Lim JS, Hornberger LK. Spektrum of cardiovascular disease, accuracy of diagnosis, and outcome in fetal heterotaxy syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 97(5): 720-4.
8. Aylsworth AS. Clinical aspects of defects in the determination of laterality. *Am J Med Genet* 2001; 101(4): 345-55.
9. Bamford RN, Roessler E, Burdine RD, Saplakoglu U, de la Cruz J, Splitt M, Towbin J, Bowers P, Schier AF, Shen MM, Muenke M, Casey BM. Loss-of-function mutations in the EGF-CFC gene CFC1 are associated with human left-right laterality defects. *Nat Genet* 2000; 26(3): 365-9.
10. Pili G, Baccarani G, Perdo A, Picchio FM, Bovicelli L. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. In: Fleicher AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R.(Eds) *Sonography in obstetrics and Gynecology, Principles and practice*. 5th ed. Stamford, Conn. Appleton&Lange, 1996; p: 167-70.
11. Hagen A, Albig M, Schmitz L, Hopp H, van Balen A, Becker R, Entezami M. Prenatal diagnosis of isolated foramen ovale obstruction. A report of two cases. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(1): 70-73.