

Amniyotik Bant Sekanslı Olguya Genetik Yaklaşım

Genetic Approach to the Case with Amniotic Band Sequence

Aslı Subaşıoğlu Uzak

M.D.
Department of Medical Genetics
Faculty of Medicine, Erciyes University
asuzak78@hotmail.com

Korhan Arslan

Ph.D.
Department of Medical Genetics
Faculty of Medicine, Erciyes University

Munis Dünder

Prof., M.D., Ph.D.
Department of Medical Genetics
Faculty of Medicine, Erciyes University
dundar@erciyes.edu.tr

Submitted : March 18, 2009
Revised : August 10, 2009
Accepted : November 04, 2009

Corresponding Author:

Dr. Aslı Subaşıoğlu Uzak
Department of Medical Genetics
Faculty of Medicine, Erciyes University
Kayseri- Turkey

Telephone : +90 - 352 4370600
E-mail : asuzak78@hotmail.com

Özet

Erken Amniyon Rüptür Sekansı olarak da isimlendirilen amniyotik bant sekansı (ABS), amniyon zarının erken rüptürü ile oluşan konstriktif bantlar sonucu meydana gelen gelişimsel bozukluklar bütünüdür. Sağ komplet dudak yarığı, komplet damak yarığı, her iki el parmaklarında gelişim kusuru ve sol ayak bileğinden konjenital amputasyonu olan 15 günlük kız olgu dismorfik özellikleri nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Yapılan değerlendirmeler neticesinde; deformitelerin erken amniyotik bant rüptürü sonucunda gerçekleştiği düşünüldü ve aileye literatür bilgileri ışığında genetik danışmanlık verildi.

Anahtar kelimeler: **Amniyotik Band Syndrome; Amputasyon; Konjenital.**

Abstract

Amniotic Band Sequence which can also be called as Early Amniotic Band Rupture Sequence; describes a variable group of anomalies by the cause of early rupture of the amnion membrane. A fortnightly dismorphic infant applied to our clinic with the symptoms of right complete lip cleft, complete palate cleft, hands with structural defects and left foot amputation. As a result of her examination, we thought that the reason of her structural defects was Early Amniotic Band Rupture Sequence and gave genetic counselling according to the literature to her family.

Key words: **Amniotic Band Syndrome; Amputation; Congenital.**

Giriş

Amniyon zarının erken rüptürü ile oluşan konstriktif bantlar sonucu meydana gelen gelişimsel bozukluklar, özellikle parmaklarda görülen konstriksiyon halkalarından, uzuv amputasyonlarına ve fetal kraniyofasiyal defektlere kadar değişebilir (1). Fasiyal yarıkların ise; fetüsün rüptüre olmuş amniyotik bantları yutmaya çalışması kaynaklı olduğu düşünülmektedir ve bu nedenle atipik fasiyal yarıklar gözlenebilmektedir (2). Bu yazıda dudak ve damak yarığı, el parmaklarında deformiteleri ve ayak amputasyonu olan amniyotik bant sendromu tanısı almış bir olguyu; nadir görülen kraniyofasiyal deformiteleri nedeni ile sunduk ve literatür bilgileri ışığında sendroma yol açan olası nedenleri tartıştık.

Olgu Sunumu

Akraba olmayan 28 yaşındaki baba ve 23 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden miadında, fetal distres nedeniyle acil sezaryen ile doğan 15 günlük kız olgu, dismorfik özellikleri nedeniyle polikliniğimize yönlendirildi. Annenin gebeliğinde gribal enfeksiyon geçirdiği fakat ilaç tedavisi almadığı, gebeliğinde ultrasonografik bulguların tespit edilmediği öğrenildi. Annenin ilk gebeliğinden 5 yaşında sağlıklı bir kız çocuğu vardı ve olgunun pedigrisinde benzer olgu bulunmuyordu. Fizik muayenesinde boyu 52 cm. (50 persentil), ağırlığı 3520 gr. (25–50 persentil), baş çevresi 36 cm. (50 persentil) idi. Hastanın sağ komplet dudak yarığı, komplet damak yarığı (Resim 1), sağ el başparmakta, sol el üçüncü, dördüncü ve beşinci parmakta kısalığı mevcuttu. Hastanın sağ el ikinci parmağında konstriksiyon halkası (Resim 2) vardı. Sol ayağı, bilek altından itibaren ampute idi (Resim 3). Olgunun sistem muayenelerinde her hangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Olası bir kromozomal bozukluğu dışlamak için hastadan karyotip analizi istendi. Fitohemaglutinin (PHA) ile indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Sonrasında G (Giemsa) bantlama tekniği uygulanarak yaklaşık 450 bant seviyesinde, metafaz plakları incelendi. Hastanın karyotipi 46XX olarak tespit edildi. Kompleks doğum defektlerinde folat ve kobalamin metabolizması ile ilgili yapılan çalışmalarda, MTHFR677T alleli taşıyıcılarında risk artışı saptanmış olmasından (3) dolayı hastamızda ilgili mutasyon çalışıldı; normal tespit edildi.



Resim 1. Olgunun yarık damak ve dudak görüntüsü



Resim 2. Sağ el ikinci parmağında konstriksiyon halkası



Resim 3. Olgunun sağ ayağında amputasyon ve yarık dudak gözlenmekte.

Tartışma

Amniyon zarının erken rüptürü ile oluşan konstriktif bantlar; geniş bir malformasyon spektrumdan sorumludur. Amniyotik bant sekansı (ABS) sıklığı 1/1.200 ile 1/15.000 arasında değişebilmekte, spontan abortuslarda 1/56'ya kadar çıkabilmektedir (4). Her iki cinsiyette de eşit oranda görülen ABS'nin, sporadik olduğu kabul edilmektedir. Ailesel tekrarlar rapor edilmiş olsa da tekrarlama riski çok düşüktür (5).

ABS' yi açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Hipotezlerden biri iç organ malformasyonlarını da açıklamaya çalışan Streeter'in intrinsek teorisidir: germinal diskteki hatanın embriyonun gelişimde hatalara yol açarak tabloyu oluşturduğunu savunur (6). ABS'de nadir görülen iç organ malformasyonlarını açıklayamayan Torpin'in ekstrinsek teorisi ise erken amniyon rüptürünün mezodermal fibröz bantlara yol açarak tabloyu başlattığını, oligohidramniyozun konstriktif bantların gelişiminde önemli rol oynadığını savunur (7). Ortaya atılan diğer mekanizmalar ise; oligohidramniyoz, fetal hipertansiyon, venöz staz, uterin kontraksiyonlar kaynaklı lokalize fetal iskemi, intrauterin kanama, uteroplental kan akımını da azaltıcı, vazokonstriktif madde (örneğin kokain) kullanımıdır (2, 4). Maternal risk faktörleri arasında ise, epidermolizis bülloza, bağ doku hastalıkları (Ehler Danlos Sendromu), abdominal travma, uterin malformasyonlar, 25 yaş öncesi ilk gebelik, amniyosentez gibi prenatal invaziv girişimler, düşük tehlikesi, gebeliğin ilk trimestirinde geçirilen akut ateşli hastalık, ilaç kullanımı, vajinal kanama vardır (8, 9, 10). Ayrıca prematüritenin, gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığının da risk faktörleri arasında olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur (9).

ABS' de moleküler düzeyde yapılan çalışmalar antikoagülasyon mekanizmasındaki ve amniyotik kollojen çeşitlerindeki defektleri hedef almıştır (9). Kompleks doğum defektlerinde folat ve kobalamin metabolizması ile ilgili yapılan bir çalışmada, MTHFR677T alleli taşıyıcılarında dört kat risk artışı saptanmıştır (3). Bu nedenle olgumuzda ilgili mutasyon çalışıldı ve normal tespit edildi. Özellikle tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda yapılan mutasyon analizleri; MTHFR677T alleli açısından homozigot ya da heterozigot çıkan hastalarda, uteroplental kan akımındaki azalmaya bağlı olarak spontan abortus riskinin arttığını göstermektedir (11). Bu nedenle olgumuzun annesinde aynı mutasyon çalışıldı ve MTHFR677T alleli taşıyıcılığı saptandı. ABS oluşumunda risk faktörleri arasında sayılan uteroplental kan akımındaki azalmanın bir nedeni de, annedeki ilgili mutasyon olabilir.

ABS'deki en önemli sorun bulguların çeşitliliğidir. Bulgular rüptürün gerçekleşme zamanına göre de çeşitlilik gösterir. Meydana gelen gelişimsel bozukluklar, özellikle parmaklarda görülen konstriksiyon halkalarından, uzuv amputasyonlarına ve fetal kraniyofasiyal defektlere kadar değişebilir. Eksensefali, ensefalosel, anoftalmi, torakogastroşizis uç vakalarda tespit edilebilen bulgular

arasındadır (1). Orioli ve arkadaşlarının (9) yaptığı bir çalışmada 284'ü non-sendromik olan ABS olgusu değerlendirilmiş ve en sık uzuvlarda etkilenme saptanmıştır (%83,1). Bunlar arasında da ilk sırayı %66 ile el ve ayak parmakları alır. Olgumuzda da sağ el başparmakta, sol el üçüncü, dördüncü ve beşinci parmakta kısalık ve sağ el ikinci parmağında konstriksiyon halkası mevcuttu. Üst ve alt ekstremiteler karşılaştırıldığında ise; üst ekstremitelerin (%29), alt ekstremitelerden (%16) daha sık etkilendiği saptanmıştır. Aynı çalışmada %5,6 olguda tespit edilen el ve ayaklarda etkilenme sunulan olgunun sol ayağında amputasyon olarak karşımıza çıkmaktaydı. Tüm yüzdeki yarıklar %11,6 hastada saptanmış, bunların %6,3'ünde yarık dudak ve/veya yarık damak tespit edilmiştir. Sunulan olguda da sağ komplet dudak yarığı ve komplet damak yarığı mevcuttu. Aynı çalışmada azalan sıklıkla şu bulgulara yer verilmiştir: uzuv defektleri, sindaktili, talipes, psödosindaktili, nöral/kraniyal defektler, yüz yarıkları, artrogripozis, anoftalmi, mikroftalmi, vertebral defektler, yapışık plasenta, polidaktili, akciğer anomalisi, ambigius genitale, anal atrezi, reno-üriner anomali ve fasiyal asimetri. Çalışmada %1'in altında tespit edilen bulgulardan burada bahsedilmedi.

Sonuç olarak dudak ve damak yarığı, konstriksiyon halkası ve ekstremitte defektleri olan hastamız amniyotik bant sekansı olarak değerlendirildi. Olgunun ailesine hastalığın oluşumu ve seyri hakkında bilgi verildi. Tekrarlama riski açısından literatür bilgileri ışığında genetik danışmanlık verildi. Planlayacakları bir sonraki gebelik için, gebelik boyunca ayrıntılı ultrasonografi önerildi.

Kaynaklar

1. James W. Hanfou. *Human Teratology*. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, editors. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. New York: Churchill Livingstone Medical Division of Pearson Professional Limited; 1997. p.704–705.
2. Chen. H. *Amniotic Band Syndrome*. In: Chen Harold, editor. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. New Jersey: Humana Pres; 2006. p.42–49.
3. Brouns R, Ursem N, Lindemans J, et al. *Polymorphisms in genes related to folate and cobalamin metabolism and the associations with complex birth defects*. *Prenat Diagn*. 2008; 28: 485 – 493.
4. Bodamer OAF, Popek EJ, Bacino C. *Atypical presentation of amniotic band sequence*. *Am J Med Genet* 2001; 100: 100–102.
5. Pauli RM, Lebovitz RM, Meyer RD. *Familial recurrence of terminal transverse defects of the arm*. *Clin Genet* 1985; 27: 555–563.
6. Streeter GL. *Focal deficiencies in fetal tissue and their relations to intrauterine amputation*. *Contrib Embryol*, 1930; 22: 1- 46.
7. Bamforth JS. *Amniotic band sequence: Streeter's hypothesis reexamined*. *Am J Med Genet* 1992; 44: 280–287.
8. Dyer JA, Chamlin S. *Acquired raised bands of infancy: association with amniotic bands*. *Pediatric Dermatology*. 2005; 22: 346–349.
9. Orioli IM, Ribeiro MG, Castilla EE. *Clinical and epidemiological studies of amniotic deformity, adhesion, and mutilation (ADAM) sequence in a South American (ECLAMC) population*. *Am J Med Genet* 2003; 118A: 135–145.
10. Kohn G. *The amniotic band syndrome. A possible complication of amniocentesis*. *Prenat Diagn* 1987; 7: 303–305.
11. Lissak A, Sharon A, Fruchter O, Kassel A, Sanderovitz J, Abramovici H. *Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss*. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 126–130.