

Farklı Bulguları Olan Spina Bifida ve Renal Anomalili İki Olgu Sunumu

Two Cases of Spina Bifida and Renal Anomaly with Differing Findings

Hatip AYDIN,¹ M. Arzu YOLDAŞ,² Erkan YEŞİLLER,³ Bilge GEÇKİNLİ,¹ Ali KARAMAN,¹ Esra TUĞ,⁴ Meral YİRMİBEŞ KARAOĞUZ,⁴ Halil İbrahim ATASOY³

¹Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Tanı Merkezi, İstanbul

²Özel İbni Sina Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Osmaniye

³Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Nöral tüp defekti embriyonel gelişimin 4 ve 6. haftalar arasında tamamlanması gereken nöral tüpün kapanma bozukluklarından kaynaklanır. Nöral tüp defektinde en sık etkilenme kranial kısım (anensefali) ve alt vertebra seviyesinde (açık spina bifida, meningomyelosel) görülür. Spina bifida ve renal anomalili dokuz ve 12 yaşlarında iki erkek olgu değerlendirildi. İlk olguda spina bifida, hidrosefali, pleji, tek taraflı böbrek agenezisi, ikinci olguda spina bifida, hidrosefali, pleji, polidaktili, anal atrezi, böbrek hipoplazisi mevcuttu. Aynı tanıya sahip olmalarına rağmen iki olgunun bulguları birbirlerinden oldukça farklıydı.

Ahahtar sözcükler: Anal atrezi; böbrek anomalisi; nöral tüp defekti; polidaktili; spina bifida.

Summary

Neural tube defects arise from failure of embryonic development in 4th–6th weeks. Defects of the cranial region (anencephaly) and lower spine (open spina bifida, myelomeningocele) are the most common neural tube defects. The cases of two male patients aged 9 and 12 years with spina bifida and renal anomaly are described. The first patient presented with unilateral renal agenesis, spina bifida, hydrocephalus, and plegia. The second presented with spina bifida, hydrocephalus, plegia, polydactyly, anal atresia, and unilateral renal hypoplasia. Though both patients had the same neural tube defect, findings differed.

Keywords: Anal atresia; renal anomaly; neural tube defect; polydactyly; spina bifida.

Giriş

Nöral tüp defekti (NTD) sinir sistemi başta olmak üzere kas-iskelet sistemini ve genitoüriner sistemi etkileyen kompleks bir sendromdur. NTD genetik ve çevresel nedenlerin bir kombinasyonu nedeniyle gebeliğin üçüncü ve dördüncü haftalarında nöral plağın omuri-

liği oluşturması sırasında tüp şeklini alması gerekirken orta hatta meydana gelen kapanma defektidir.^[1,2]

Konsepsiyondan önceki dönemde maternal folik asit alımının nöral tüpü de içeren doğum defektlerinin varlığının ya da rekürrensini azaltılmasında önemli bir

İletişim: Dr. Hatip Aydın.
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hast., Genetik Tanı Merkezi, Üsküdar, İstanbul
Tel: 0216 - 391 06 80

Başvuru tarihi: 10.09.2013
Kabul tarihi: 04.11.2013
Online baskı: 20.12.2015
e-posta: dr.hatip@gmail.com



faktör olduğu belirtilmektedir. Etiyolojisinde ayrıca B12 vitamini, çinko, kromozom anomalileri, mitokondriyal mutasyonlar, tek nükleotid değişimleri ve teratojenlerinde olabileceğini bildiren yayınlar bulunmaktadır.^[3]

Nöral tüp defektine en sık böbrek ve vertebra anomalileri eşlik etmektedir. NTD'li olan çocukların otopsilerinde normal popülasyonun %10'u ile karşılaştırıldığında, yaklaşık %15 doğuştan böbrek anomalileri varlığı bildirilmiştir.^[4]

Olgu Sunumu

Olgu 1– Dokuz yaşında erkek olgu, aralarında akraba evliliği olmayan 30 yaşında sağlıklı anne ve 32 yaşında sağlıklı babanın birinci gebeliğinden doğan ilk çocuklarıydı (Gravida: 2, Parite: 2). Olgunun yedi yaşında sağlıklı erkek kardeşi vardı.

Prenatal takipleri olmayan olgu 38'inci gebelik haftasında 2500 gr ağırlığında sezeryanla doğmuş ve doğumda meningomyeloseli saptanmış. Postnatal 20'inci günde lomber bölgedeki spina bifida defekti operasyonla kapatılmış ve 30 günlükken hidrosefali nedeniyle ventrikulo-peritonel şant takılmış. Öyküsünde iki taraflı inguinal herni operasyonu ve iki defa ince bağırsaklarda adezyon gelişmesi nedeniyle batından operasyonu mevcuttu. Olgunun oturması sekizinci ayda, konuşması 18'inci ayda başlamıştı. NTD nedeniyle yürümeye başlayamamış ve idrar-gaita kontrolü gelişmemişti. Sosyal ilişki alanında gerilik saptanmamıştı.

Fizik muayenesinde genel durumu iyi, koopereydi. Boy 105 cm (<3 p), vücut ağırlığı 24 kg (<3 p) idi. Strabismus, epikantus ve düzensiz diş yapısı mevcuttu. Cilt doğal, sırt lomber bölgede inzisyon skarı vardı. Kardiyolojik muayenesi doğal, ek ses-üfürüm yoktu. Batın serbest, organomegali yok, sistostomisi mevcuttu. Kranial sinirler intakttı. Alt ekstremitelerde pleji (Şekil 1) ve kaslarda hipotoni bulunmaktaydı. Her iki ayak bileğinde fleksiyon kontraktürü mevcuttu. Alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri alınmamaktaydı. Haricen erkek, testisler skrotumdaydı. Anal refleks yoktu.

Kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde Arnold-Chiari tip 2 ile uyumlu bulgular gözlenmekteydi. Batın BT görüntülemesinde lomber vertebra düzeyinde başlayarak sakral düzeyler dahil olacak şekilde tüm distal kesimde posterior ark füzyon defekti vardı. Diastometamiyeli mevcuttu. Distal tekal kesimde kauda equina lipomu bulunmaktaydı. Sağ böbrekte 20x25 mm boyutlara ulaşan trilobule kistik görünüm, sol



Şekil 1. Alt ekstremitelerde pleji görünümü. *Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.keahdergi.com).*

böbrekte 41x54x51 mm periferik ağırlıklı boyama gösteren kitle görülmekteydi. Sol böbrek alt kesiminde normal parankim, kitle orta ve üst kesimi infiltrate etmiş; alt kesimde toplayıcı sistem içinde milimetrik taş ile uyumlu görünümdeydi. Sol renal pelvis ve üreter üst 2/3 kesimi normalden geniş ve dilate izlenmekteydi.

Karyotip analizinde 46, XY gözlendi. Rutin laboratuvar incelemeleri normaldi. Olgunun annesinde MTHFR C677T heterozigot ve MTHFR A1298C normal olduğu tespit edildi.

Olgu 2– On iki yaşında erkek olgu, aralarında akrabalık olmayan sağlıklı 35 yaşında anne ve 38 yaşında babanın ilk gebeliğinden olan ilk çocuklarıydı. Sağlıklı 10 yaşında bir erkek kardeşi mevcuttu.

Prenatal takibi olmayan, miadında doğan olgunun doğumda açık spina bifida yanısıra anal atrezi, hidrosefali, sol böbrekte agenezi saptanmış. İki aylıkken hidrosefali nedeniyle ventrikulo-peritonel şant takılmış. Anal atrezi nedeniyle ameliyat edilmiş ve iki yaşına kadar kolostomi takılı kalmış. Olgunun oturma ve konuşması yaşlarıyla aynı zamanda başlamış. Yürüme hiç başlamamış ve idrar-gaita kontrolü hiç gelişmemiş.

Fizik muayenesinde genel durumu iyi, koopereydi. Vücut ağırlığı 25.7 kg (3p), boy 109 cm (<3p) ve baş çevresi 45.5 (<-2SD) olarak ölçüldü. Akrocefali, fronto temporal bölgede hafif basıklık, yukarı çekik palpebral fissürler, hafif basık burun kökü ve belirgin kulak-



Şekil 2. Sol elde 0.5 cm'lik postaksiyel yerleşimli parmak görünümünde çıkıntı, sağ elde 0.2 cm'lik parmak şeklinde bir çıkıntı görünümü. Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.keahdergi.com).

lar mevcuttu. Sol elde 0.5 cm'lik postaksiyel yerleşimli parmak görünümünde çıkıntı, sağ elde 0.2 cm'lik parmak şeklinde bir çıkıntı mevcuttu (Şekil 2). Kardiyolojik muayenesi doğal, ekss-üfürüm yoktu. Batın serbest, organomegali yoktu. Batında iki adet operasyon skarı vardı. Alt ekstremitelerde pleji ve kaslarda hipotoni bulunmaktaydı. Derin tendon refleksleri üst ekstremitelerde normoaktif, alt ekstremitelerde alınamıyordu. Haricen erkek, testisler nonpalpabl idi.

Batın ultrasonografide (USG) sağ böbrek toplayıcı sisteminde ileri derecede dilatasyon, sol böbrekte agenezi ve mesane duvarında kalınlaşma gözlenmişti. Kranial manyetik rezonansı (MR) Arnold Chiari malformasyonu tip 2 ile uyumluydu.

Karyotip analizinde 46, XY gözlendi. Rutin laboratuvar incelemeleri normaldi. Olguda MTHFR C677T heterozigot, annesinde MTHFR C677T ve FV Leiden heterozigot tespit edildi. Olguda ayrıca 44K ISCA Array-CGH analizi normal saptandı.

Tartışma

Nöral tüp defekti etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin beraber rol aldığı multifaktöriyal bir kompleks hastalık grubudur. NTD birçok şekilde görülebilmektedir. En sık görülen varyantı açık spina bifida (meningomyelosel) ve anensefalidir. NTD'ye ek olarak intradural/ekstradural lipom, sakral agenezi, kaudal regresyon sendromu, üriner inkontinans ve alt ekstremitelerde plejileri eşlik edebilir.^[5,6]

Nöral tüp defekti etiyolojindeki genetik faktörlerden en iyi bilinenleri tek nükleotid değişimleridir. MTHFR genindeki yaygın bir varyasyon olan 677C-T değişimi ile NTD'nin artışı arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiş ve en sık genetik neden olarak bilinmektedir.^[7] Ayrıca VANGL1, VANGL2, FUZZY ve DACT1 genlerindeki değişimlerinde NTD ile ilişkili olabileceğini bildiren yayınlar bulunmaktadır. Genetik açıdan bakıldığında genlerdeki mutasyon farklılıkları ve etkilenme düzeylerine bağlı olarak NTD'nin şiddetinin arttığı veya azaldığı düşünülmektedir.^[6]

Nöral tüp defektleri Amerikan toplumunda doğumların yaklaşık 1000'de birinde gözlenmekte olup kalp defektlerinden sonra ek sık görülen ikinci doğumsal defektir.^[5,6]

Olguların tanılarını bir olmasına rağmen fenotipik bulguları birbirinden farklılık göstermektedir. Olguların birinde spina bifida yanısıra renal agenezi ve parapleji varlığı söz konusuysen diğerinde spina bifidaya ek olarak anal atrezi, renal agenezi ve polidaktili eşlik etmekteydi. Değişik bulguların varlığına rağmen aynı tanı düşünülmesi; NTD'de birden fazla ve farklı anomalilerin olabileceğini göstermektedir.

Renal hipoplazi ve renal kitlenin NTD ile birlikteliği nadir bir durumdur.^[4] Fetüste gebeliğin beşinci haftasından itibaren metanefrik tomurcuktan böbrek gelişimi başlar. Metanefrik tomurcuktan böbrek gelişimi gerçekleşmediğinde renal agenezi ve yapısal böbrek anomalileri gözlenir.^[8] Eğer embriyo, fertilizasyondan

sonra dördüncü haftada bazı problemlerle karşılaşır, hem nöral tüp hemde metanefrozun gelişmesinde sorunlar olabilir. Böyle bir durum her iki sistemin beraber etkilenebilmesinin sebebini açıklayabilir.^[5] Olgulardaki Arnold Chiari malformasyonu, parapleji, idrar-gatia inkontinans bulguları nöral tüp defektine sekonder olarak gelişmiş olabilir ve NTD'ye eşlik eden böbrek anomasi varlığı her iki sistemin beraber etkilenmesine örnek gösterilebilir. İkinci olgudaki polidaktili ve anal atrezi gibi bulguların olması NTD ile bağdaştırılan bir durum değildi. Ancak ayırıcı tanıda düşünülen hiçbir sendrom ile de uyumlu değildi.

Nöral tüp defekti ve anal atrezi beraberliği ayırıcı tanıda OEIS kompleksini düşündürmektedir. OEIS kompleksinde omfalosel, kloaka ekstrofisi, imperfore anus ve spinal defektin beraber eşlik etmesi söz konusudur.^[9,10] İkinci olgumuzda omfalosel, kloaka ekstrofisi olmaması tanıda OEIS sendromundan uzaklaştırmaktadır.

Nöral tüp defekti ve polidaktili beraberliği ayırıcı tanıda ilk olarak Meckel Gruber Sendromu (MGS) akla getirmektedir. MGS santral sinir sistemi anomalileri, renal kist, hepatik displazi veya kist ve iskelet anomalileri ile seyreden otosomal resesif bir hastalıktır. MGS'de oksipital ensefalosel ve mikrosefali en sık rastlanan santral sinir sistemi anomalileridir. Hidrosefali, korpus kallozum agenezisi, serebellar hipoplazi, Dandy-Walker malformasyonu, Arnold Chiari malformasyonu, hipotalamik defektler, optik sinir yokluğu ve anensefali daha az sıklıkta görülen diğer santral sinir sistemi anomalileridir. Renal kistik displazi hemen hemen tüm olgularda görülmekle beraber renal agenezi, renal hipoplazi ve üreteral duplikasyon gibi diğer renal anomaliler de bu sendroma eşlik edebilir. İskelet anomalilerinden en sık görülen polidaktildir. MGS letal bir bozukluktur ve mortalitesi %100'dür.^[11,12] Olgu 1'de MGS bulgularından NTD ve renal hipogenezisi bulunmakla birlikte, hepatik ve iskelet anomalileri bulunmamaktadır. Olgu 2'de hidrosefali, meningocele, renal agenezi, anal atrezi ve polidaktili olması MGS ile uyumlu bir durumdur. Ancak bu olguda da hepatik herhangi bir problem bulunmamaktaydı. Ayrıca olguların yaşları dokuz ve 12 olması MGS'nin prognozu ile uyumlu olmaması nedeniyle her iki olguda da MGS tanısından uzaklaşıldı.

Patel sendromu 1988'de bir yenidoğanda tanımlanan meningocele, Arnold-Chiari malformasyonu, üreter, mesane ve üreterlerin komplet yokluğuyla sey-

reden iki taraflı renal agenezis bulguları ile seyreden bir sendromdur.^[13] Olgularda meningocele, Arnold-Chiari malformasyonu ve renal anomali bulunmaktaydı. Ancak üreter, mesane ve üretrada yapısal bir anormallik bulunmamaktaydı.

Kromozom anomalilerinde veya submikroskopik delesyon ya da duplikasyon gibi durumlarda birbirinden ilişkisiz durumlar veya bulgular beraber gözlenebilmektedir. Tüm olgularda olası kromozom anomalisini dışlamak amacıyla karyotip analizi yapıldı ve normal olduğu saptandı. İkinci olguda birçok bulgunun olması nedeniyle olası submikroskopik delesyon ya da duplikasyonu dışlamak amacıyla Array-CGH yapıldı ve normal olduğu saptandı.

Değerlendirmeye aldığımız olgularda meningocele ve ilişkili anomalilerin olması bu hastaların NTD varyantı olduklarını göstermektedir. Ayrıca olguların annelerinde MTHFR mutasyonlarının varlığı NTD tanısına destek sağlamaktadır.

Farklı bulgulara rağmen aynı tanı altında birleştirilebilmeleri ve olguların bulguları olan renal anomali, polidaktili, anal atrezi gibi durumların NTD'ye eşlik eden nadir anomaliler olmaları nedeniyle literatüre katkı amacıyla iki olgu beraber sunuldu.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Alexander MA, Steg NL. Myelomeningocele: comprehensive treatment. Arch Phys Med Rehabil 1989;70(8):637-41.
2. Özaras N, Yalçın S. Spina bifida tedavi ve rehabilitasyon. Pediatrik ortopedi ve rehabilitasyon dizisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 1999.
3. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 1992;327(26):1832-5. [CrossRef](#)
4. Hunt GM, Whitaker RH. The pattern of congenital renal anomalies associated with neural-tube defects. Dev Med Child Neurol 1987;29(1):91-5. [CrossRef](#)
5. Dtrait ER, George TM, Etchevers HC, Gilbert JR, Veke-mans M, Speer MC. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics. Neurotoxicol Teratol 2005;27(3):515-24. [CrossRef](#)
6. Kniffin CL. Neural Tube Defects, updated: 11/01/2012, Available from: <http://omim.org/entry/182940>.
7. Ou CY, Stevenson RE, Brown VK, Schwartz CE, Allen WP, Khoury MJ, et al. 5,10 Methylene-tetrahydrofolate reductase genetic polymorphism as a risk factor for neural

- tube defects. *Am J Med Genet* 1996;63(4):610–4. [CrossRef](#)
8. Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Kasuga K, Ishihara Y, Mayumi M. Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidneys. *Kidney Int* 2002;61(5):1840–4. [CrossRef](#)
 9. Carey JC, Greenbaum B, Hall BD. The OEIS complex (omphalocele, exstrophy, imperforate anus, spinal defects). *Birth Defects Orig Artic Ser* 1978;14(6B):253–63.
 10. O'Neill MJF, OEIS complex, updated: 3/21/2013, Available from: <http://omim.org/entry/258040>.
 11. Chen CP. Meckel syndrome: genetics, perinatal findings, and differential diagnosis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46(1):9–14. [CrossRef](#)
 12. Hamosh A. Meckel Syndrome, Type 1, updated: 4/8/2011 <http://omim.org/entry/249000>.
 13. Patel RR, Bixler D. Renal agenesis with meningomyelocele and absence of Müllerian structures. *Am J Med Genet* 1988;29(2):441–3. [CrossRef](#)