

# Fetal İzole Korpus Kallozum Agenezisi ve Prenatal Tanısı

## AGENESIS OF THE CORPUS CALLOSUM AND PRENATAL DIAGNOSIS

Filiz ÇİL\*, A. Utku ÖZ\*, Ayşe POLAT\*\*, Saffet DİLEK\*

\* Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\* Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, MERSİN

### Özet

Korpus kallozum agenezisi (KKA) saptanan olgulara yaklaşım ve intrauterin tanı koymadaki güçlüklerin bir olgu nedeni ile literatür eşliğinde tartışılması.

30 yaşındaki olgu kliniğimize infertilite yakınması ile başvurdu. Tedavi sonrası gebelik sağlanmasıyla birlikte prenatal tarama sırasında fetusta izole korpus kallozum agenezisi (KKA) tanısı konularak gebelik termine edildi ve sonrasında histopatolojik olarak da tanı doğrulandı.

KKA, prevalansı ve klinik önemi tam olarak bilinmeyen ve nadir görülen bir fetal anomalidir. Etiyolojisi heterojendir ve genetik bozukluklarla olan sık birlikteliği nedeniyle bu olgularda rutin karyotiplenmesi önerilmektedir. KKA, gerek birlikte görülen ek anomalilerin sıklığı gerekse deneyimli bir obstetrisyenin bile tanısında karşılaşılabileceği zorluklar nedeni ile önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Korpus kallozum agenezisi, Infertilite, Gebelik

T Klin Jinekoloj Obst 2004, 14:171-174

### Summary

To discuss the approach to the patients with agensis of the corpus callosum (ACC), and also to discuss difficulties in intrauterin diagnosis in light of current literature due to a case.

A patient who was 30 years old woman presented to our clinic with a complaint of infertility. After the treatment for infertility, she was diagnosed as having fetal isolated ACC during prenatal screening, and the pregnancy was terminated. The diagnosis of ACC was confirmed in the histopathological examination.

Agensis of the Corpus Callosum (ACC) is an uncommonly seen fetal anomaly that the prevalence, and clinical importance is unknown. Etiology of ACC is heterogenous. Routine karyotype analysis is suggested in these cases because of the association with genetic abnormalities. ACC is important for not only the relationship to increased frequency of fetal abnormalities, but also difficulties in the diagnosis.

**Key Words:** Agensis of the Corpus callosum, Infertility, Pregnancy

T Klin J Gynecol Obst 2004, 14:171-174

Korpus kallozum agenezisi (KKA), rutin ultrasonografi incelemeleri ile erken prenatal tanısı mümkün olan ve birlikte görülen ek anomalilerin sıklığı nedeni ile de önemli olan gelişimsel bir bozukluktur. Görülme sıklığı araştırmanın yapıldığı popülasyona ve değerlendirme yöntemlerine göre değişmekle birlikte, literatürde KKA prevalansını genel popülasyonda %0.3-0.7, gelişimsel sorunlular grubunda ise %2-3 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur (1).

Etiyolojide, heterojen faktörler suçlanmakta ve özellikle genetik faktörlerin ön planda olduğu ve otozomal dominant, otozomal resesif ve sekse bağlı kalıtımla ilgili olabileceği düşünülmektedir (1).

T Klin J Gynecol Obst 2004, 14

KKA olgularının çoğu sporadik olmakla birlikte bazı genetik hastalıkların ve kromozomal bozuklukların bir komponenti olarak karşımıza çıkabileceği ve pek çok organ sistemini tutan gelişimsel sorunların bir parçası olabildiği gözden kaçmamalıdır.

Bu çalışmada prenatal anomali taraması sırasında fetal izole KKA ve intraventriküler kanama tanısı konularak gebeliği termine edilen ve sonrasında histopatolojik olarak da tanımlanan bir olgu sunulmaktadır.

### Olgu Sunumu

30 yaşında, 5.5 yıllık evli infertil olgu (N.A.) çocuk isteği ile kliniğimize başvurdu. Olgunun ve

171

eşinin yapılan tetkiklerinde transvajinal ultrasonografide sol overde 20x30 mm. boyutunda endometrioma ile uyumlu bir kistin varlığı dışında patolojik bir bulgu saptanmadı.

Bu bulgularla olguya primer infertilite ve sol overde endometrioma kisti ön tanısıyla laparoskopik olarak sol overden kist eksizyonu uygulandı. Yapılan histopatolojik incelemede kistik kitlenin endometrioma olarak değerlendirilmesi üzerine olguya endometriozis odaklarının baskılanması amacıyla 2 ay boyunca bir gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) analogu olan goserelin 3.6 mg. tedavisi uygulandı.

Tedavi sonrası geçen süre içinde olguda spontan gebelik saptandı. Olgunun gebelik izlemleri sırasında yapılan tetkiklerinde Toxoplasma Ig G (+), Rubella Ig G(+), CMV Ig G (+) ve triple test normal olarak bulundu.

Olgunun rutin gebelik takipleri sırasında 11. gestasyonel haftada yapılan ultrasonografide fetal nukal translusensi : 1 mm-normal olarak ölçüldü.

Olgunun ikinci trimesterde yapılan triple test sonucu normaldi ve 19. gestasyonel haftada ultrasonografi ile fetal anomali taraması sırasında kavum septum pellisidumun ve korpus kallozumun görüntülenememesi (Resim 1), lateral ventrikül genişliğinde artış olduğunun (12.9 mm) görülmesi (Resim 2), bilateral koroid plexus kisti saptanması, 3. ventrikülde yukarı doğru yerleşme ve gözyaşı (tear drop) görüntüsünün varlığı nedeni ile fetal KKA tanısı konuldu. Ailenin de onayı ile bu haftada fetal karyotip tayini amacı ile amniosentez yapıldı. 22. gestasyonel haftada amniosentez sonucu 46 XX (normal) olarak bulundu.

Olgunun izlemi sırasında 22. gestasyonel haftada ultrasonografi incelemesinde, santral intraventriküler alanda 19x15 mm kistik yapıda intraventriküler kanama alanı saptanması üzerine; ailenin isteği ve akademik kurul onayı ile 22. gestasyonel haftada gebelik sonlandırıldı.

Terminasyon sonrası yapılan otopsi sonucunda KKA ve intraventriküler kanama tanısı histopatolojik olarak da doğrulandı ve fetusta ek başka bir anomaliye rastlanmadığı patolojlar tara-



**Resim 1.** Korpus kallosum agenezisinin axiel planda ultrasonografik görüntüsü.



**Resim 2.** Dilate lateral ventriküllerin (12.9 mm.) görünümü.

findan rapor edilerek olgu izole KKA olarak değerlendirildi (Resim 3).

Olgu bu gebeliğinin terminasyonundan 8 ay sonra spontan olarak gebe kaldı ve normal bir izlem sonrası sağlıklı bir kız çocuğa sahip oldu.

### Tartışma

Korpus kallozum; gebeliğin 12-18. haftalarında interventriküler foramenin (foramen monroe) anteriorunda gelişir ve ultrasoundla değerlendirilmesi ancak 18-20. gebelik haftalarında mümkün olabilmektedir. Dolayısı ile KKA'nın midgestasyon öncesinde ultrasonografik görüntülenmesi mümkün olmamakta ve ancak 20. gestasyonel haftadan sonra prenatal tanısı konulabilmektedir. Ancak deneyimli bir uzmanın bile tanıda zorluklarla karşılaşabileceği unutulmamalıdır.



**Resim 3.** Fetusun patolojik tetkiki sırasında beynin koronal kesitinde, lateral ventriküller boynuz şeklini almış ve orta hatta korpus kallozum izlenmiyor.

Etyolojide heterojen faktörler suçlanmakta ise de özellikle genetik faktörlerin üzerinde durulmaktadır ve otozomal dominant, otozomal resesif ve sekse bağlı kalıtımla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte KKA saptanan olgular, mendelian bir sendromun parçası olarak ya da izole bir tablo ile de karşımıza çıkabilir (1).

KKA'lı olgularda kromozomal bozuklukların (özellikle trizomi 18 ve trizomi 8), %20 gibi yüksek oranlarda saptandığı bildirilmektedir (1). Dolayısıyla ile bu olgularda rutin fetal karyotip tayini yapılması önerilmektedir. Literatürde KKA ile birlikte gösterdiği saptanan diğer kromozomal bozukluklar ise; 13 q mozaik delesyonu, 8 p inverted duplikasyonu ve X'e bağlı hidrosefalidir.

Çeşitli polimalformatif sendromlar da (kromozomal ya da tek gen bozuklukları) KKA ile birlikte görülebilmektedir. Bunlardan bazıları şunlardır; Aicardi sendromu, Andermann sendromu, Akrokallozal sendrom, CRASH sendromu, Adams Oliver sendromu, Shapiro's sendromu. Bu sendromların ileri moleküler araştırılması KKA'nın etyolojik heterojenitesini anlamamızda faydalı olabilir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda KKA'nın intrauterin enfeksiyonlarla da ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Mehta ve arkadaşlarının bir çalışmasında KKA ile konjenital sitomegalovirus enfeksiyonunun ilişkisi bildirilmiş-

tir (2). Çalışmamızda ise olgunun enfeksiyon belirtilerinde herhangi bir patoloji saptanmaması nedeni ile etyolojide enfeksiyöz bir nedenin varlığı düşünülmedi.

Tanıda rutin ultrasonografi incelemesi sırasında kavum septum pellicidumun görüntülenememesi ve atrium genişliğinin artmış olması, KKA açısından uyarıcı olmalıdır. Bilindiği üzere ventrikülomegali, farklı klinik seyirler gösterebilen heterojen bir hastalık grubu ile ilişkilidir ve ventriküllerin değişen derecelerde dilatasyonuna bir çok fetal anomalide de rastlanabilmektedir. Lateral ventriküllerde minimal dilatasyon saptanan bazı şüpheli durumlarla karşılaşıldığında ise diğer sistemlerin de değerlendirilmesi için ayrıntılı bir tarama yapılması ve ventrikülomegalinin derecesinin yakın izlemi, varolan anomalinin erken teşhisi açısından önemlidir.

Ultrasonografik tarama sırasında midkoronal ve midsagittal planda korpus kallozumun görüntülenememesi tanı koydurucu bir özelliktir ve interhemisferik fissürde genişleme ile birlikte 3. ventrikülün yukarı planda yer değiştirmesi de obstetrisyen için uyarıcı olmalıdır. Ayrıca aksiyel planda yapılan incelemede atrium ve oksipital boynuzların dilatasyonu ile birlikte lateral ventrikül gövdelerinin ayrı olarak saptanması gözyaşı (tear drop) görüntüsünü oluşturur ve KKA'lı olguların çoğunda var olan bu görüntüye fetal beynin diğer anomalilerinde rastlanmadığı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Bilindiği gibi korpus kallozum, hemen altında yerleşen kavum septum pellicidum ile gerek anatomik gerekse embriyolojik açıdan yakın ilişki içindedir dolayısıyla ile KKA saptanan olgularda kavum septum pellicidumun da gelişiminin geri kaldığı görülmektedir.

Verteks prezentasyonundaki olgularda görüntüleme zor olabileceğinden şüphelenilen olgularda transvaginal ultrasonografinin kullanılması faydalı olabilir. Renkli doppler görüntülemesi ile arteria cerebri anteriorun dallanmasının anormal olduğunun görülmesi de tanıda kullanılabilen bir özelliktir.

KKA'nın, komplet ve inkomplet olmak üzere 2 tipi mevcuttur. Komplet KKA, hatalı embriyogenezden kaynaklanan bir malformasyon olarak

tanımlanmaktadır. İnkomplet tip ise korpus kallozum disgenezisi olarak da adlandırılır ve korpus kallozumun kaudal bölümünün (korpus ve splenium) değişik derecelerde eksikliği söz konusudur. Fetal gelişimin herhangi bir evresinde ortaya çıkan aksamının bu patolojiye neden olabileceği düşünülmektedir.

KKA klinikte; pek çok organ sisteminin etkilendiği gelişimsel bozuklukların bir komponenti olarak karşımıza çıkabildiği gibi bazen de ek başka bir anomalinin bulunmadığı ve izole KKA olarak tanımlanan biçimde olabilir (3).

Prognozun tahmini açısından tanı konulduktan sonra bu 2 tipin ayrımının yapılması önemlidir. Çünkü başka gelişimsel anomalilerin eşlik ettiği KKA olgularında prognoz var olan malformasyonların tipi ve ciddiyetine göre değişmekle birlikte izole olgularda prognoz genellikle iyidir.

İzole KKA'lı olgularda genellikle normal ya da sınırlı mental gelişim beklenir. Çoğunlukla herhangi bir klinik bozukluk bulunmayan bu olgularda, çeşitli nörolojik bozukluklar, epileptik nöbetler, davranış ve dikkat bozuklukları, ifade ve öğrenme güçlüğü, antisosyal kişilik, şizofreni, otizm gibi patolojilerin insidansının arttığı iddia edilmektedir.

Bazı asemptomatik izole KKA olgularında ise tanı ancak hayatın ileri dönemlerinde serebral spesifik görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak konulabilmektedir. Literatürde Alzheimer tipi demans tanısı konulan ve hastalık öncesinde normal fonksiyona sahip olup serebral bilgisayarlı tomografide rastlantısal olarak saptanan izole KKA'lı vakalar rapor edilmiştir (4).

Bu bağlamda fetal izole KKA tanısı konulan olgulara yaklaşımın ne olması gerektiği bugünkü bilgiler ışığında hala netlik kazanmamışsa da genel görüş olguların fetal ve postnatal dönemde de sık olarak takip edilmesidir. Çünkü literatürdeki bilgiler kısa süreli takipleri ve retrospektif vaka çalışmalarını içerdiğinden bu olguların uzun dönemdeki prognozlarının ne olacağı net olarak aydınlatılmamıştır.

Çalışmamızda, 22. gestasyonel haftada karyotip tayini normal olarak gelmiş ancak fetal izlem sırasında bu haftada yapılan ultrasonografide,

fetusta intrakranial kanama saptanmıştır. Bilindiği üzere nadir görülen ve çoğunluğu intraventriküler olarak gelişen bu patolojinin bulunduğu fetuslarda prognoz genellikle kötüdür. Literatürde prenatal olarak fetal intraventriküler kanama saptanan 3 olguyu içeren bir çalışmada, izlemde yenidoğanların hiçbirinin yaşamadığı bildirilmiştir (5).

Dolayısı ile fetusta izole tip KKA saptanmasına rağmen izlem sırasında fetal intraventriküler kanamanın da gelişmesi üzerine ailenin isteği ve Anabilim Dalı akademik kurul kararı ile gebelik sonlandırılmıştır.

Sonuç olarak KKA, erken intrauterin dönemde tanısı güç olan ve izole olgularda uzun dönemde prognoz belirsizliği nedeni ile önemli bir patolojidir.

Bu çalışmada rutin prenatal tarama sırasında, fetal KKA'ni düşündürülen ultrasonografik bulgulardan şüphelenildiğinde, prognozun belirlenmesi amacı ile izole ve komplike tipin ayırıcı tanısının yapılmasının önemi vurgulanmaktadır. Ayrıca KKA'lı olgularda kromozomal anomali insidansının yüksekliği ve eşlik edebilecek sendromların saptanması açısından dikkatli ve ayrıntılı bir araştırmanın ve karyotip tayininin gerekliliği açıktır.

#### KAYNAKLAR

1. Fleischer A, Manning F, Jeanty P, Romero R. Agensis of the corpus callosum. Sonography in obstetrics and gynecology. Principles & Practice 1996; 18: 383-5.
2. Mehta NM, Hartnoll G. Congenital CMV with callosal lipoma and agensis. Pediatr Neurol 2001; 24: 222-4.
3. Oyama H, Numaguchi A, Sakurai H, Ichihara K, Ikeda A, Matsushima M, Maeda M, Inoue S, Iizuka H, Endoh O, Shibuya M. A case of central nervous system anomalies associated with congenital heart disease. No To Shinkei 2001; 53: 179-84.
4. Rasgon N, Ananth J, Mena I, Krout B, Boone K. Agensis of corpus callosum and dementia of the Alzheimer's type: a review and case report. Can J Psychiatry 1994; 39: 429-32.
5. Hiller L 4th, McGahan JP, Bijan B, Melendres G, Towner D. Sonographic detection of in utero isolated cerebellar hemorrhage. J Ultrasound Med. 2003; 22: 649-52.

**Geliş Tarihi:** 30.09.2003

**Yazışma Adresi:** Dr. Filiz ÇİL

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
33079 MERSİN