

HOLOPROZENSEFALİ: BİR OLGU SUNUMU

HOLOPROSENCEPHALY: A CASE REPORT

Nazan ERSİN¹

Fahinur ERTUĞRUL¹

Aydın SARAÇ²

Sema AYDOĞDU³

¹ Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Bornova-İzmir.

² Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız-Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Bornova-İzmir.

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Bornova-İzmir

Anahtar Sözcükler : holoprozensefali, tek median maksiller santral kesici diş, frenulum, orta hat defektleri

Key Words : holoprosencephaly, solitary median maxillary central incisor, frenulum, midline defects

ÖZET

Holoprozensefali, serebral hemisferlerin iki loba tam olarak ayrılamaması sonucu oluşan, ileri derecede fasiyal anomalilerle karakterize gelişimsel bir defektir. Hastalık, şiddetine göre alobar, semilobar ve lobar tip olmak üzere üç gruba ayrılır. Siklopi ve premaxillanın agenezisi en şiddetli olgularda rastlanan fasiyal bulgular iken, mikrosefali ve hipoteleorizm hafif şiddetli olgularda rastlanır. Tek median maksiller santral kesici diş, dudak-damak yarığı, üst çenede frenulumun oluşmaması ve üst dudağın ark biçiminde olması da en sık gözlenen ağız ve diş bulgularıdır.

Tek başına izole olabildiği gibi sendromlara da eşlik edebilen holoprozensefalinin prognozu, beyin ve fasiyal deformitelerin şiddetine ve ilgili anomalilerin varlığına bağlıdır. Hastaların çoğunda kromozomal bir anomali gözlenmesine rağmen, bazı vakalarda otozomal dominant bir geçiş saptanmıştır. Maternal diyabet, toksoplazmosis, hamilelikte geçirilen viral enfeksiyonlar ve kullanılan çeşitli ilaçların (fenitoin, salisilat içeren) risk faktörleri olabileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, semilobar holoprozensefali tanısı ile izlenen 5 yaşındaki bir kız çocuğunun orta hat defektlerini araştırmak ve literatür bilgilerinin ışığı altında hastalığı irdelemektir. Bu hastalıkta tek maksiller santral kesici diş, olguların erken dönemde saptanmasında bir ipucu olabilirken, hastalıktan kaynaklanan risklerin en aza indirilmesi ve genetik danışma verilmesi mümkün olabilecektir.

SUMMARY

Holoprosencephaly which is characterized by severe facial anomalies is a developmental defect in which the cerebral hemispheres could not split sufficiently into two lobes. The disease can be graded into three as alobar, semilobar and lobar according to the degree of severity. Cyclopia and premaxillary agenesis are the facial findings of the most severe forms while microcephaly and hypoteleorism are the less severe facial anomalies. Solitary median maxillary central incisor, midline cleft palate, absence of the labial frenulum and arch-shaped upper lip are the most common dental findings.

The prognosis of holoprosencephaly which could also be an isolated anomaly depends on the severity of the brain and facial deformities and associated anomalies. Although, the etiology in the majority of the cases does not exhibit chromosomal disorder, an autosomal dominant inheritance is observed in some families. Maternal diabetes, toxoplasmosis, viral infection and various drugs (phenytoin and salicylates) used during pregnancy have been suggested as risk factors. The aim of this study was to examine the midline defects of a 5 years-old girl who had been diagnosed as semilobar holoprosencephaly and discuss these findings in regard with the literature.

Yazışma adresi: Nazan ERSİN, Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı, Bornova-İzmir, TÜRKİYE

Makalenin geliş tarihi : 26.01.2005 ; kabul tarihi : 18.10.2005

GİRİŞ

Holoprozensefali, embriyoner hayatta ön beyin tam olarak bölünememesi sonucu ortaya çıkan ve anterior orta hat yapılarının oluşumunu etkileyen gelişimsel bir defektir (1,2,3). Gelişim sırasında prozensefalon sagittal olarak serebral hemisferlere, transversal olarak telensefalon ile diensefalona, horizontal olarak da olfaktor ve optik kürele bölünmemektedir (3). Hastalık şiddetine göre alobar, semilobar veya lobar tip olmak üzere üç gruba ayrılır. Alobar tipte, beyinde bölünme hiç gerçekleşmemiştir ve hastalık sıklıkla şiddetli fasiyal deformiteler ile seyredir. Semilobar tipte, beyin hemisferlerinde tam olmayan bir bölünme ile birlikte hastalığın orta şiddetindeki formu gözlenmektedir. Lobar tipte ise, beyin hemisferlerindeki ayrılma normal olarak meydana gelmekte ve en hafif formunu oluşturmaktadır (3, 4). Vakaların %80'inde belirgin orta hat defektleri bulunurken, %20'sini normal yüz görünümüne sahip bireyler oluşturmaktadır (4,5).

Ağır holoprozensefalide, tek bir göz (siklopi) ve tek burun deliği (sebosefali), burnun gözlerin ortasında yer alması (etmosefali), premaxillanın agenezi ve fasiyal dismorfik bulgular saptanırken, daha hafif olgularda ise mikrosefali, mental retardasyon, oküler hipoteleorizm, dudak damak yarığı ve tek maksiller santral kesici diş gözlenen bulgular arasındadır (3,6,7,8). Holoprozensefalinin prognozu, hastalığın tipine ve ilgili anomalilerin varlığına bağlı olarak değişmektedir. Etiolojisinde spesifik bir neden saptanmamıştır. Birçok olguda kromozom anomalisine rastlanmakla birlikte, bazı olgularda otozomal dominant bir kalıtım gözlenmektedir (9,10,11). Aynı zamanda, holoprozensefali, 7q36.1 kromozomunda bulunan sonic hedgehog (SHH) genindeki bozukluk ile ilişkilendirilmektedir. Bu gen, diş germinin gelişimi sırasında salınmakta ve normal gelişim için büyük önem taşımaktadır (8). Maternal diabet, toksoplazmosis, hamilelikte geçirilen viral enfeksiyon ve kullanılan ilaçların (fenitoin, salisilat) da risk faktörleri olabileceği bildirilmiştir (12).

Bu çalışmada, oldukça nadir görülen holoprozensefali olgusunun orta hat defektleri, dental bulguları ve tedavileri irdelenerek dişhekimliği yönünden önemi vurgulanmaktadır.

OLGU

Semilobar holoprozensefali tanısı konmuş 5 yaşındaki bir kız çocuğu dental problemleri nedeniyle Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'na başvurdu. Hastanın özgeçmişinde, holoprozensefaliye serebral palsi, laringomalazi, gastroözofajiyal reflü, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, motor mental retardasyon, ileri derecede spastisite ve epilepsi eşlik ediyordu. Otuz dört haftalık normal vajinal yoldan doğan olgunun, doğumda ağırlığı 2440 g (<3p), boyu: 45 cm (50 p), baş çevresinin 33 cm (<3p) olduğu öğrenildi. Kromozomal inceleme

sonucu, karyotip 46 XX olarak tespit edildi. Olguda ayrıca korpus kallozum splenium bölümünün var olduğu, ancak gövdesi ve rostum bölümünün izlenmediği manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile saptanmıştır.

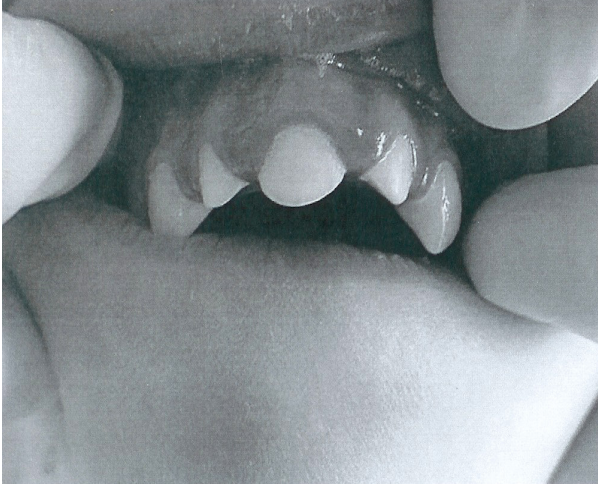
Hastanın soy geçmişi araştırıldığında, ailenin dental veya serebral anomali hikayesinin olmadığı, annenin sorunsuz bir hamilelik geçirdiği ve akraba evliliğinin olmadığı öğrenildi.

Başvuru anında yapılan fizik muayene bulgularında ise vücut ağırlığının 12 kg (3p), boyunun 107 cm (50p), baş çevresinin 43 cm (<3p) ve mikrosefali olduğu ve gelişme geriliğinin bulunduğu gözlemlendi. Hastada, baş tutma, desteksiz oturma, konuşma, çevresiyle iletişim kurma gibi mental ve motor fonksiyonları gelişmemiştir. Ekstraoral muayenede, mikrosefali, dismorfik yüz görünümü, göz kürelerinde hafif çöküklük, pseudoekzoftalmus, uzun kirpikler, hipoteleorizm, nasal obstrüksiyon ve ark biçimli üst dudak tespit edildi (Resim 1).



Resim 1. Hastanın yüz görünümü

Ayrıca ekstremitelerde ileri derecede spastisite saptandı. İntraoral muayenede, kubbe damak, maksiller darlık, labial frenulum eksikliği, hiperemik dişeti, tek maksiller santral süt kesici diş bulguları gözlemlendi (Resim 2). Süt dişlenme döneminde olan hastanın diğer tüm süt dişleri ağızda idi ve lingual frenulumu vardı. Üst sol, alt sağ ve sol birinci süt azı dişlerinde derin çürükler tespit edildi. Bu dişlerden kaynaklı spontan ağrıların olduğu, hastanın annesi tarafından bildirildi. Diğer dişlerinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Hastadan periapikal ve panoramik radyografiler alındı. Yapılan tetkikler sonucunda maksiller santral daimi dişin de tek olduğu gözlemlendi ve diğer daimi diş jermelerinin alt ve üst çenelerde var olduğu izlendi (Resim 3). Hastanın çiğneme yapamadığı, sıvı gıdalarla beslendiği ailesi tarafından bildirildi. Yapılan muayenede ağız hijyeninin iyi olmadığı ve dişlerin üzerinde yoğun plak birikimi bulunduğu gözlemlendi.



Resim 2. Tek maksiller santral süt kesici dişin ve labial frenulum eksikliğinin ağız içi görünümü



Resim 3. Tek maksiller santral süt kesici ve tek santral daimi kesici diş jermının radyografik görüntüsü

Mental motor geriliğin klinik şartlarda endodontik tedavinin uygulanmasını güçleştirmesi ve akciğer enfeksiyonu varlığında genel anestezinin de kontrendike olması nedeniyle derin çürük saptanan dişlerin çekimine karar verildi. Bu sebeple, Ağız-Çene Cerrahisi Anabilim Dalı ile yapılan konsültasyondan sonra ilgili dişlerin lokal anestezi altında çekimleri gerçekleştirildi. Operasyon sonrası aile ağız hijyeni ve beslenme konusunda bilinçlendirildi. Koruyucu amaçla dişlere flor verniği (Bifluorid 12, Voco) uygulaması önerildi ve hasta 6 aylık kontrollere alındı.

TARTIŞMA

Toplumda bir veya birden fazla daimi dişin konjenital agenezisine %2.3-%10 oranında rastlanmaktadır. En sık 3. molar (%25), 2. premolar veya maksiller lateral kesicilerde görülen bu durum, süt dişlerinde nadiren (%1) izlenmektedir. Süt dentisyonda agenezis vakaları çoğunlukla kesici dişlerde görülürken genellikle bu bireylerde daimi diş jermelerinin de gelişmediği gözlenmektedir (13).

Süt ve daimi dentisyon dönemlerinde tek santral maksiller kesici diş bulgusuna oldukça nadir rastlanmaktadır (13). Tek santral maksiller kesici diş genellikle izole morfojenetik bir defekt olabildiği gibi holoprosensefali, pitüiter bezin disfonksiyonu, konjenital nasal priform apertür stenosis, koanal atrezi, mikrosefali ile birlikte de görülebilmektedir (5,14,15). Özellikle, tek maksiller santral kesici dişin otozomal dominant holoprosensefalinin mikroformu olabileceği birçok çalışmada bildirilmiştir (16-20).

Tek maksiller santral kesici diş ve labial frenulumun oluşmaması, holoprosensefalinin en sık gözlenen bulgularıdır. Bizim olgumuzda da hastamızın üst çenesinde orta hatta yer alan tek süt santral kesici diş saptanmıştır. Yapılan radyografik tetkikler sonucu ileride sürececek olan maksiller daimi santral kesici dişin de tek olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda, tek maksiller santral kesici diş ile birlikte labial frenulumun da olmadığı saptanmıştır. Bu durum, orta hat fasiyal yapılarının oluştuğu dönemde, normal hücrelerde bölünme olmaması ve maksillada sağa ve sola ayrılan dental laminada prematüre füzyon gelişmesi ile açıklanmaktadır. Böylece iki süt ve daimi maksiller santral kesiciler füzyona uğrayarak tek bir diş olarak gelişmektedirler. Her iki dentisyonda da santral kesici dişler tam orta hat üzerinde yer almaktadırlar. Bu hastalarda labial frenulumun oluşmaması nedeni de aynı mekanizma ile açıklanmaktadır (5).

Sonuç olarak, tek maksiller santral kesici diş, holoprosensefalinin saptanmasında diagnostik bir ipucu olabilmektedir. Ayrıca bu bulguya sahip bireylerin gelecek nesillerinde holoprosensefali görülme riskinden dolayı, dişhekimleri hastalardan ayrıntılı bir öykü alarak dikkatli bir şekilde klinik ve radyografik muayene yapmalı ve hastaları fiziksel muayene, nörolojik testler ve kromozom incelemeleri için gerekli medikal birimlere yönlendirmelidir. Bu şekilde erken teşhis ile hastalıktan kaynaklanan risklerin en aza indirilmesi ve genetik danışma verilmesi sağlanabilecektir. Ayrıca, bu hastaların ileride meydana gelebilecek dental problemlerinin önlenmesi için koruyucu diş hekimliği uygulamaları, beslenme önerileri ve ağız hijyeninin sağlanması büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Golden JA. Holoprosencephaly: a defect in brain patterning. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 991-999.
2. Rubenstein JL, Beachy PA. Patterning of the embryonic forebrain. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 18-26.
3. Cohen MM Jr. An update on the holoprosencephalic disorders. *The Journal of Pediatrics* 1982; 101: 865-869.
4. DeMyer WE, Zeman W, Palmer CG. The face predicts the brain: Diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly. *Pediatrics* 1964; 34: 256.
5. Hall RK, Bankier A, Aldred MJ et al. Solitary median maxillary central incisor, short stature, choanal atresia/midnasal stenosis (SMMCI) syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 651-662.
6. Cohen MM Jr. Problems in the definition of holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 2001; 102: 183-187.
7. Olsen CL, Hughes JP, Youngblood LG et al. The epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristics of affected children. *Am J Med Genet* 1997; 73: 217-26.
8. Heussler HS, Suri M, Young ID, Muenke M. Extreme variability of expression of a Sonic Hedgehog mutation: attention difficulties and holoprosencephaly. *Arch Dis Child* 2002; 86: 293-296.
9. Dallaire L, Fraser FC, Wigglesworth FW: Familial holoprosencephaly. *Birth Defects* 1971; 7: 136.
10. Cantu-JM, Fragoso R, Garcia-Cruz D et al. Dominant inheritance of holoprosencephaly. *Birth Defects* 1978; 14: 215.
11. Gilbert EF, Opitz JM: The pathology of some malformations and hereditary diseases of the respiratory tract. *Birth Defects* 1976; 12: 239.
12. Benawra R, Mangurten HH, Duffell DR. Cyclopia and other anomalies following maternal ingestion of salicylates. *J Pediatr* 1980; 96: 1069.
13. Nanni L, Ming JE, Du Yangzhu et al. SHH mutation is associated with solitary median maxillary central incisor: A study of 13 patients and review of the literature. *Am J Med Gen* 2001; 102: 1-10.
14. Garavelli L; Zanacca C, Caselli G et al. Solitary median maxillary central incisor syndrome: Clinical case with a novel mutation of Sonic Hedgehog. *Am J Med Gen* 2004; 127: 93-95.
15. Yasin OM, El-Tal YM. Solitary maxillary central incisor in the midline associated with systemic disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 548-51.
16. Lowry BR. Holoprosencephaly. *Am J Dis Child* 1974;128: 887.
17. Berry SA, Pierpont ME, Gorlin RJ. Single central incisor in familial holoprosencephaly. *J Pediatr* 1984; 104: 877-880.
18. Hattori H, Okuno T, Momoi T, Kataoka K, Mikawa H, Shiota K. Single central maxillary central incisor and holoprosencephaly. *Am J Dent Genet* 1987; 28: 483-487.
19. Fryns JP, Van den Berghe H. Single central maxillary incisor and holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 1988; 30: 943-944.
20. Nanni L, Ming JE, Bocain M et al. The mutational spectrum of the sonic hedgehog gene in holoprosencephaly: SHH mutation cause a significant proportion of autosomal dominant holoprosencephaly. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2479-2488.