

## Derleme

# Kraniosinostozda Prenatal Sonografik Tanı

## Craniosynostosis: Prenatal Diagnosis by Ultrasound

Özlem PATA

Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

Kraniosinostoz, bir veya daha fazla kranial sütün erken kapanması olarak tanımlanır ve geniş spektrumlu birçok kranial anomaliye işaret edebilir. Kraniosinostoz birçok sendromun bir özelliği iken tek sütün etkilenmesi genelde izoledir ve prenatal tanısı ise çok zordur. Aslında prenatal tanı konulması perinatal yönetim ve ailenin konsültasyonu açısından ise çok önemlidir. Günümüzde bu anomalilerin tanısında iki boyutlu (2D), üç boyutlu (3D) ultrasonografiler, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Derlemede normal kranial yapıların prenatal ultrasonografik görüntüleri ve kraniosinostozla işaret eden ultrasonografik bulgular tartışıldı.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kraniosinostoz, Sonografi, Tanı

## ABSTRACT

Craniosynostosis is defined as a premature closure of one or more cranial sutures and refers to a wide spectrum of cranial malformation. Although craniosynostosis is a feature of many syndromes, single sutural synostosis is most commonly isolated and prenatal diagnosis is difficult. However prenatal identification is very important for family counselling and perinatal management. Nowadays different methods can be applied for prenatal diagnosis of this condition such as two dimensional (2D), three dimensional (3D) ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI), and computed tomography (CT). In this review, we discuss prenatal normal cranial appearance and the findings allude to craniosynostosis in the ultrasound.

**KEYWORDS:** Craniosynostosis, Ultrasound, Diagnosis

## ■ GİRİŞ

İnfantil ve çocukluk çağında büyüyen beyin dokusuna adapte olabilmek için kafatasının da büyüebilmesi gerekir. Bu ise kafa kemikleri arasında bulunan farklılaşmamış mezenkimal doku tarafından sağlanır. Bu hücreler proliferatif osteoprogenitor hücrelerdir ve önce osteoblastlara daha sonra da osteoidlere dönüşür. Bu dönüşüm kafa sütünleri için gelişimsel süre ve zamanı geldiğinde de kapanmaya olanak sağlar (10). Kraniosinostoz, kalvarial sütünlerin erken kapanması olarak tanımlanır. Bu erken kapanış bazen küçük bir segmenti tutarken bazen de bir veya birden fazla sütün büyük bölümü ve tamamını tutulabilir. Bu durum ise karakteristik anormal kafa-yüz görüntülerine neden olabilir. Doğumların 1:2100 veya

canlı doğumların 1:3000'de gözleendiği tahmin edilen, kızlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla görüldüğü ortaya konulan bu anomalilerin ileri baba yaşı ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir (2,15). Kraniosinostoz, birçok sendromun bir özelliği iken tek sütünel sinostoz izole, sendromik olmayan bir bulgudur. Genetik mutasyon en çokta fibroblast growth faktör reseptör gen (FGFR) mutasyonları, sendromik kraniosinostozlarda çok sıkça; izole non-sendromik kraniosinostozlarda ise nadiren saptanmaktadır (10).

Kraniosinostoz tanısı çözünürlüğü yüksek ultrasonografilerin kliniklerde kullanımlarının artması ve fetal sonografik değerlendirmelerin klinik izlem programlarına girmesi ile prenatal dönemde de konulabilmektedir (16). İkinci trimesterde pre-



Yazışma adresi: Özlem PATA

E-posta: ozpata@yahoo.com

natal kraniosinostoz tanısı ve sendromik kraniosinostoz ayırımının yapılabilmesi özellikle tıbbi sonlandırma seçeneğinin aileye verilebilmesi ve ilerki gebeliklerde genetik konsültasyon açısından çok önemlidir. Diğer taraftan bu patolojilerin tanı ve tedavisi perinatal distres açısından da önemlidir. Yeni doğan döneminde beslenme problemleri, hava yolu desteği sağlan-

masında güçlük, gözlerin eksorbitizm açısından korunması gerekliliği ve kafa içi basınç yüksekliliği gibi sorunlarla karşılaşabileceği için çok önemlidir (10,18).

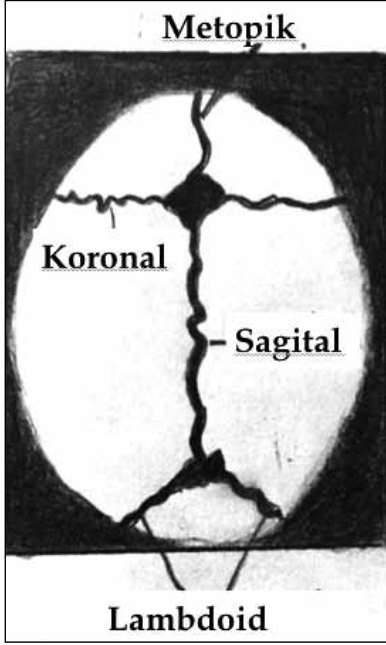
Bu derlemede, fetal kafa yapısının normal-anormal ultrasonografik görüntüsü ve sendromik kraniosinostoz olgularının prenatal tanıya götüreceği bulguları tartışılacaktır.

### Normal Sütürlerin Anatomisi ve Prenatal Ultrasonografik Görüntüleri

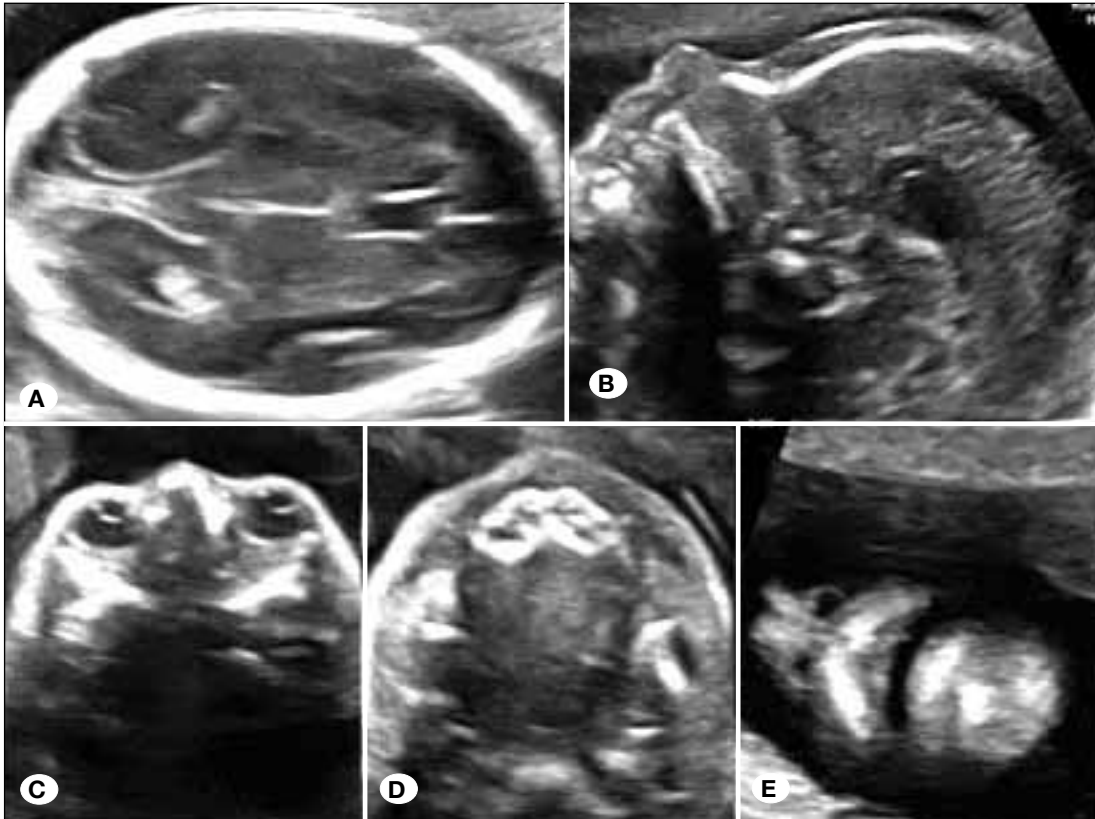
Kalvariumun normal yapısına bakıldığında sagittal, koronal, lambdoid, metopik sütür olmak üzere 4 majör sütür vardır (Şekil 1). Kafatası ve yüzün normal gelişimi için kafatası kemikleri arasında sütürlerin açık olması gerekmektedir. Prenatal ultrasonografik olarak fetüsü incelerken kafa ve yüz yapılarının aksiyal, koronal, sagittal oblik kesitlerde incelenmesi gerekir ve ventral görüntüler ile de yüz yapılarının ortaya konması gereklidir (Şekil 2A-E). Aksiyal trans-talamik görüntüde iki boyutlu (2D) ultrasonografi ile koronal ve parieto-okspital sütürler ufak radiolusent açıklık olarak gözlenebilir (Şekil 2A). Ancak kranial sütürlerin ultrasonografik olarak görüntülenmesi ancak üç boyutlu (3D) ultrasonografi kullanılarak sağlanabilir. Bu normal anatomik yapıların ultrasonografik görüntülerinin çok iyi bilinmesi gerekir ki direkt olarak ultrasonografik olarak ortaya konulamayan kraniosinostoz gibi patolojiler normalden sapan görüntüler sonucu kuşkulularak konulabilir (16).

### Sendromik-Nonsendromik Kraniosinostoz- Ultrasonografik Tanı

Kraniosinostoz primer olabileceği gibi metabolik hastalıklar,



Şekil 1: Kalvariumun normal yapısındaki dört majör suturalar.



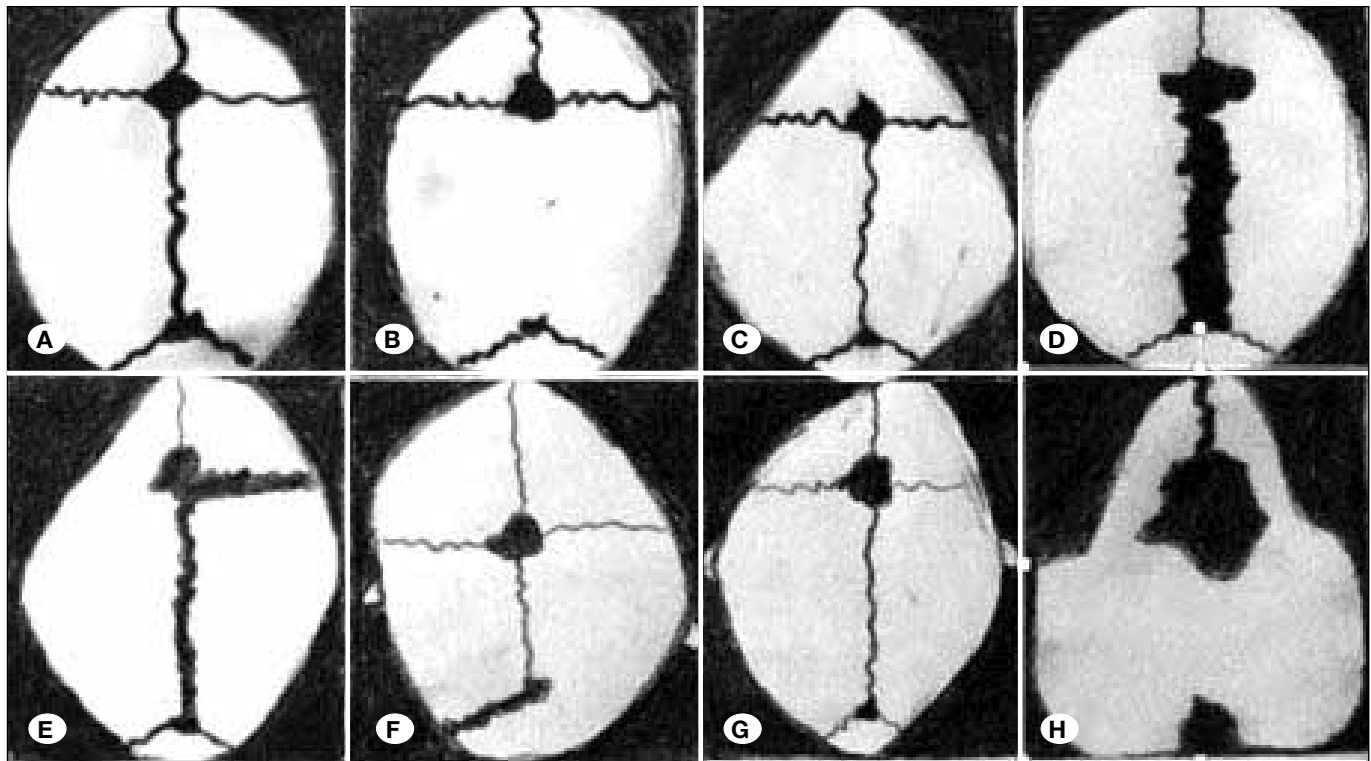
Şekil 2: Kafa ve yüz yapılarının aksiyal, koronal, sagittal oblik kesitleri ve ventral görüntüsü. A) Transtalamik görüntü, B) Profil, C) Transorbital, D, E) Damak, dudakların ventral görüntüsü.

holoprozensefali gibi yapısal anomaliler ve ilaç kullanımı gibi mikrosefaliye neden olan patolojilere sekonder de gelişebilmektedir (11). Kraniosinostoz olgularının %85'i başka organ malformasyonları ile beraber değildir ve tek sütürü içerir (5,20). Etkilenen sütüre bağlı olarak kafa şeklinde değişik anormallikler saptanır (Şekil 3A-H). Sendromik kraniosinostozda ise genelde birden fazla sutura olaya eşlik eder ve ek yüz, ekstremiteler ve viseral organlardaki bulgular bizim kuşku duyup tanıya gitmemize yardımcı olabilmektedir (Şekil 4A-F) (10,20).

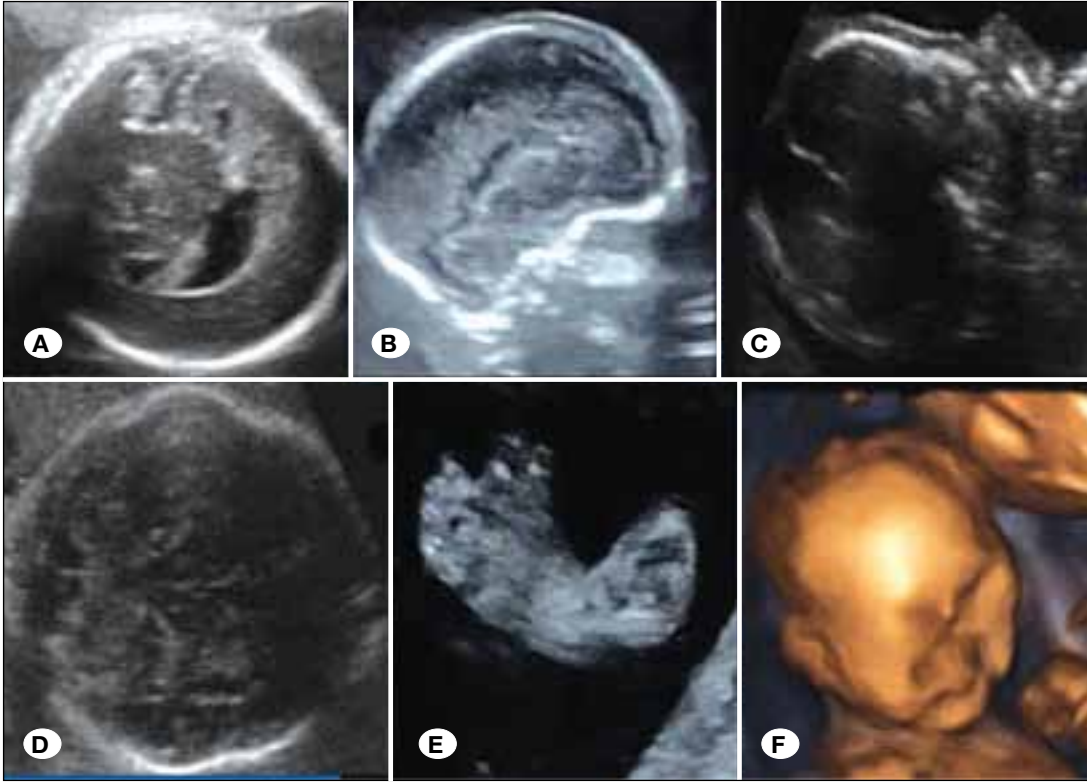
Kraniosinostozun ultrasonografide patolojik sütürün aneşik açıklığının kaybolması ile karakterize olduğu bilinmektedir. Prenatal ultrasonografik tanısı ise oldukça zordur. Ama sefalik indekste değişim, kranial ve yüz anormalliği varsa tanıyı kolaylaştırır ortaya konulmuştur (12,19). Sefalik indeks (CI), biparietal ve oksipito-frontal çaplar arasındaki ilişki olarak tanımlanmıştır ve normal aralık %75-85 olarak bilinmektedir. Sütürlerde erken kapanma "Vichow's kanunu" olarak literatüre geçmiştir. Füzyon olan sütürlere dik olan sütürlerde büyüme ve kalvariumda genişleme olacaktır. Dolikosefalide CI %75'in altında, brakisefalide ise CI %85'in üzerindedir (9,17). Ama prenatal saptanan her kalvarial anormalliğin sinostozla ilgili olmayacağı da unutulmamalıdır. Fjortoft ve ark.nın bir çalışmasında prenatal 15 olguda kraniosinostozdan şüphelenilmiş ve bu olguların ancak 4'ünde kraniosinostoz, ikisinde anormal görüntünün pozisyonel plagiosefali olduğu saptanmış ve tanı konulurken temkinli olmak gerektiği üzerinde durulmuştur (8). Ayrıca bir başka çalışmada izole dolikosefali, brakisefali olgularının %80'inin prognozunun iyi olduğu belirtilmiştir (4). Ayrıca

sütürlerin belirgin hale gelmesi ve (yaklaşık 16.hafta) patolojilerin oluşum zamanlaması açısından bu olguların ikinci trimesterden önce tanımlanması oldukça zordur (13). Primer, non-sendromik kraniosinostoz şüphesi varsa 3D ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tanının desteklenmeye gitmesi önerilmektedir (4,21). Anormal kalvarial yapılar tek taraflı kranial düzleşme, üçgen şeklinde gelişim veya asimetri şeklinde gözlenebilir veya yonca yaprağı (cloverleaf) şeklinde olabilir. Kalvarial bir anormallikten şüpheleniliyorsa muhakkak beyin parenkimi, ventriküller çok iyi değerlendirilmelidir (9,14). Yüz anormalliklerinin ise kraniosinostozun bir bulgusu olabileceği unutulmamalıdır. Hipotelorizm ve frontal hipertelorizm anterior koronal kraniosinostoz sonucu ortaya çıkabilmektedir (19).

Literatüre bakıldığında kranial sütürlerin ultrasonografik görüntüsü (9) ve buna dayanarak kraniosinostoz olgularının veya sendromlarının ortaya konulduğu nadir olgular gözlenmektedir (8,9,14). Özellikle yüksek risk grubunda sütürlerin direkt görüntülenmesi ile pozitif prediktif değer yüksek olduğu üzerinde durulurken düşük risk grubunda böyle bir kuşku varsa 3D ultrason ve MRG yapılması gerektiği belirtilmektedir (4,21). İzole kraniosinostoz olgularının çok azının prenatal tanı alabileceği üzerinde durulmaktadır (9). Ama 3D ultrasonografinin yaygın kullanımının artması ve volüm kontrast görüntüleme (VCI-C) ile bu olguların artacağı kesindir. İkinci ve üçüncü trimesterde Faro ve ark. tarafından koronal sütürlerin tamamen kapanması ve metopik sütürlerin geniş açıklığı yedi Apert sendromu olgularında 22-27.haftalarda incelenmiş ve



**Şekil 3:** Kraniosinostozda etkilenen sütüre bağlı olarak kafa şeklinde gözlenen anormallikler. **A)** Normal kranial yapı, **B)** Dolikosefali, sagittal sinostoz. **C)** Trigonocefali, metopik sinostoz, **D)** Brakisefali, bikoronal sinostoz. **E)** Anterior plagiosefali, unikonoral sinostoz. **F)** Posterior plagiosefali unilambdoid sinostoz. **G)** Pozisyonel plagiosefali, sinostoz yok. **H)** Mültisütür sinostoz.



**Şekil 4:** Sendromik kraniosinostozda gözlenebilen ultrasonografik bulgular. **A)** Holoprozensefali, **B)** Korpus kallozum agenezisi, **C)** Maksilla yokluğu ve yüzün orta hat defekti, **D)** Kafatasında yonca yaprağı görüntüsü, **E)** Ayak baş parmağında ayrıklık ve büyüklük, **F)** Maksilla yokluğu ve orta hat anomalisi olan fetusun 3D görüntüsü.

normal fetuslarda 16.haftada 2,2 mm, 32.haftalarda 0,9 mm olarak ortaya konulan metopik sütünlerin 15-23 mm olarak çok genişlediğini ortaya konulmuştur (6).

Fetal kafa şekli nedeni ile kraniosinostoz şüphelenilen olgularda veya yüksek riskli grupta sendromik kraniosinostoz ekarte edilebilmesi için muhakkak tüm vücut, el, ayaklar, iskelet, kalp ve diğer viseral organlar ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (9). Tipik olarak yonca yaprağı şeklinde kafatası görünümü ile kendini gösteren Apert Sendromunda orta hat defektleri, korpus kallozum agenezisi, temporal lobda yarıklanma, talamik füzyon gözlenebileceği, yüzün orta kısmında hipoplazi olabileceği ve el ve ayaklarda sindaktili bulguları gözlenebileceği unutulmamalıdır (12). Pfeifer Sendromunda ise her zaman kraniosinostoz erken gebelik döneminde kendini belli etmeyebilir ve 2.trimesterden sonra tipik triangüler kafatası konturu oturabilir. Ama bu olgularda da geniş başparmak veya büyük parmaklar, yüz anormallikleri saptanabilir. Carpenter Sendromunda ise kompleks kraniosinostoz, polisindaktili, kalp anormalliği, herniler ve viseral organlarda situs problemleri görülebilir (10,12). Özellikle, 3D ultrasonografilerin klinik uygulamaya girmesi ile suturaların ve yüz-kafa anormalliklerinin görüntülenmesinde iyi görüntüleme sağlanabileceği ileri sürülmüştür (1,19). İki boyutlu ultrasonografi bulgularına ek görüntüler vererek ebeveynlerin konsültasyonuna yardımcı olabileceği üzerinde durulmaktadır (3).

Kraniosinostoz sendromları kompleks ve nadir gözlenen anormalliklerdir ve bu olguların gerek prenatal tanısı gerekse tanı konulduktan sonra yönetimi ailenin de içine katıldığı klinik genetik uzmanı, pediatrik beyin cerrahı, plastik cerrah,

ortodontistlerin yer aldığı bir takım çalışması ile yapılması gerektiği ortaya konulmaktadır (10,12). Fetal karyotipleme ve DNA çalışmaları yapılarak klinik tanı konulmaya çalışılmaktadır (7,19).

## ■ SONUÇ

Kraniosinostoz nadir gözlenen anormalliklerdir. Gerek izole gerekse sendromik olsun yüksek rezolüsyonlu ultrasonografilerin klinik uygulamalarının çoğalması, 19-22.gebelik haftalarında ayrıntılı ultrasonografik değerlendirmelerin yaygınlığının artması ile prenatal tanılar artmaktadır. Kafa yapısındaki değişimlerin fark edilmesi ile sütünlerin direkt kapandığının gözlenmesi veya kapanan sütünlere dik sütünlerin genişlediğinin ortaya konması veya sendromik kraniosinostoz olgularında ilave sistemik patolojilerin ortaya konulması ile tanı alabilmektedirler. Bu olgulara 3D ultrasonografik değerlendirilmelerinin veya MRG'nin ilave edilmesi, hem tanı hem de ebeveynlere konsültasyon açısından yardımcı olabilmektedir. Prenatal kraniosinostoz tanısından şüphelenilen veya tanısı konulan olguların muhakkak klinik genetik uzmanı ile değerlendirilmesi, kromozomal ve DNA çalışmaları ile varsa mutasyonların ortaya konulması daha sonraki gebeliklerin yönetimi ve konsültasyonu açısından önem arz etmektedir. Üçüncü trimesterde tanı konulan veya izole olguların klinik yönetiminin bir ekip dahilinde yapılması unutulmamalıdır.

## ■ TEŞEKKÜR

Çizimleri yapan Demir Can Pata'ya teşekkür ederim.

## ■ KAYNAKLAR

1. Benacerraf BR, Spiro R, Mitchell AG: Using three-dimensional ultrasound to detect craniosynostosis in a fetus with Pfeiffer syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16(4):391-394, 2000
2. Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA: A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989-2003. *Am J Med Genet A* 146A(8):984-991, 2008
3. David AL, Turnbull C, Scott R, Freeman J, Bilardo CM, van Maarle M, Chitty LS: Diagnosis of Apert syndrome in the second-trimester using 2D and 3D ultrasound. *Prenat Diagn* 27(7):629-632, 2007
4. Delahaye S, Bernard JP, Rénier D, Ville Y: Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21(4): 347-353, 2003
5. Derderian C, Seaward J: Syndromic craniosynostosis. *J Semin Plast Surg* 26(2):64-75, 2012
6. Faro C, Chaoui R, Wegrzyn P, Levallant JM, Benoit B, Nicolaides KH: Metopic suture in fetuses with Apert syndrome at 22-27 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(1):28-33, 2006
7. Ferreira JC, Carter SM, Bernstein PS, Jabs EW, Glickstein JS, Marion RW, Baergen RN, Gross SJ: Second-trimester molecular prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome following suspicious ultrasound findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 14(6):426-430, 1999
8. Fjortoft MI, Sevely A, Boetto S, Kessler S, Sarramon MF, Rolland M: Prenatal diagnosis of craniosynostosis: Value of MR imaging. *Neuroradiology* 49(6):515-521, 2007
9. Helfer TM, Peixoto AB, Tonni G, Araujo Júnior E: Craniosynostosis: Prenatal diagnosis by 2D/3D ultrasound, magnetic resonance imaging and computed tomography. *Med Ultrason* 18(3):378-385, 2016
10. Johnson D, Wilkie AO: Craniosynostosis. *Eur J Hum Genet* 19(4):369-376, 2011
11. Kabbani H, Raghuvver TS: Craniosynostosis. *Am Fam Physician* 69(12):2863-2870, 2004
12. Ketwaroo PD, Robson CD, Estroff JA: Prenatal imaging of craniosynostosis syndromes. *Semin Ultrasound CT MR* 36(6): 453-464, 2015
13. Mathijssen IM, vanSplunder J, Vermeij-Keers C, Pieterman H, de Jong TH, Mooney MP, Vaandrager JM: Tracing craniosynostosis to its developmental stage through bone center displacement. *J Craniofac Genet Dev Biol* 19(2):57-63, 1999
14. Miller C, Losken HW, Towbin R, Bowen A, Mooney MP, Towbin A, Faix RS: Ultrasound diagnosis of craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J* 39(1):73-80, 2002
15. Nazzaro A, Della Monica M, Lonardo F, DiBlasi A, Baffico M, Baldi M, Nazzaro G, De Placido G, Scarano G: Prenatal ultrasound diagnosis of a case of Pfeiffer syndrome without cloverleaf skull and review of the literature. *Prenat Diagn* 24(11):918-922, 2004
16. Palladini D, Volpe P: Chapter 3: Craniofacial and Neck Anomalies. In: *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*. Second ed. CRC press, 2014:97-136.
17. Roberto R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC: Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Appleton&Lange, Norwalk; 1988
18. Rubio EI, Blask A, Bulas DI: Ultrasound and MR imaging findings in prenatal diagnosis of craniosynostosis syndromes. *Pediatr Radiol* 46(5):709-718, 2016
19. Tonni G, Panteghini M, Rossi A, Baldi M, Magnani C, Ferrari B, Lituania M: Craniosynostosis: Prenatal diagnosis by means of ultrasound and SSSE-MRI. Family series with report of neurodevelopmental outcome and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 283(4): 909-916, 2011
20. Uptodate. Craniosynostosis. Veri tabanı Dynamed. (Updated Ağustos 2016)
21. Weber B, Schwabegger AH, Oberaigner W, Rumer-Moser A, Steiner H: Incidence of perinatal complications in children with premature craniosynostosis. *J Perinat Med* 38(3): 319-325, 2010