

Multipl konjenital anomalili bir yenidoğanda de novo translokasyon: 46,xx,t(1;18)(q31;p11)

Turan Tunç (*), Deniz Torun (**), Salih Kozan (**), Mustafa Kul (*), S.Ümit Sarıcı (*), Murat Kocaoğlu (***), Okan Özcan (*)

Özet

Translokasyon, genellikle homolog olmayan iki kromozom arasında kromozomal parçaların değişimini tanımlar. Translokasyonlar resiprokal, Robertsonian ve interstisyel olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadır. Resiprokal translokasyonlar ya "familiar" olabilir, ya da "de novo" yani ilk kez o bireyde görülebilir. Familiar translokasyonlarda fenotipik etkilenme beklenmez. Ancak de novo translokasyonlar %7-10 oranında fenotipik etkiye yol açabilmektedir. Ayrıca resiprokal translokasyonlar, dengeli olması durumunda da çoğu kez fenotipik bulgu vermez. Ancak bu bireylerin çocuklarında ilgili kromozomlarda parsiyel monozomi ya da parsiyel trizomiye bağlı olarak fenotipik etkilenme görülebilir. Burada 1 ve 18 no.lu kromozomlar arasında oluşmuş de novo translokasyona sahip gelişme geriliği, konjenital kalp hastalığı ve semilobar holoprosensefali olan bir olgu tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Holoprosensefali, translokasyon

Summary

de novo translocation in a newborn with multiple congenital anomalies: 46,xx,t(1;18)(q31;p11)

Translocation generally refers to a change of chromosomal fragments between two non-homologous chromosomes. Translocations can simply be divided into three subgroups; reciprocal, Robertsonian and interstitial. Reciprocal translocations may be seen in a "familial" pattern or they may be de novo. In a familial type, phenotypic finding is not expected. However, de novo translocations may cause phenotypic findings in 7-10% of the cases. However, reciprocal translocations, if stable, do not generally give any pheno-

typic findings. Phenotypic affection can be seen in the chromosomes of the children of these subjects if partial monosomy or trisomy occurs at the related chromosome. Herein we report a case with growth retardation, congenital cardiac defects, semilobar holoprosencephaly and de novo translocation between chromosomes 1 and 18.

Key words: Holoprosencephaly, translocation

Giriş

Kromozomal düzensizlikler sayısal ya da yapısal olup, hem otozomal hem de cinsiyet kromozomlarını tutabilir. En sık gözlenen kromozom düzensizliği sayısal değişikliklerdir ve çoğu kez gelişme geriliği ve/veya mental-motor retardasyona yol açmaktadır. Yapısal kromozomal düzensizlikler daha seyrektrir. Yapısal değişiklikler içinde en sık görüleni translokasyonlar olup, 1/400 sıklıkta görülmektedir (1). Translokasyon, genellikle homolog olmayan iki kromozom arasında kromozomal parçaların değişimini tanımlar. Translokasyonlar resiprokal, Robertsonian ve interstisyel olarak üç alt gruba ayrılmaktadır. Resiprokal translokasyonlar nispeten siktir ve 600 yenidoğanda bir görülür (2). Resiprokal translokasyonlar, homolog olmayan kromozomlardaki kırılma ve kırılan parçaların karşılıklı yer değiştirmesi ile oluşur. Böyle translokasyonlar, özel eğitim merkezlerindeki mental retarde bireylerde genel topluma göre daha sık görülse de, genellikle fenotipik etkiye yol açmamaktadır. Genellikle bu translokasyonlar doğum öncesi tanı amaçlı koryonik doku biyopsisi ve amniyotik sıvıdan yapılan sitogenetik incelemelerde ya da dengesiz translokasyonu bulunan hasta bir bireyin anne-babasına karyotip incelemesi yapıldığında gündeme gelir. Bu dengeli translokasyonlar gebelik kaybı öyküsü olan eşlerde ve infertil erkeklerde topluma göre daha sık görülür (1,2).

* GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

** GATA Tıbbi Genetik BD

***GATA Radyodiyagnostik Radyoloji AD

Ayrı basım isteği: Dr. Turan Tunç, GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Etlik-06018, Ankara

E-mail: drturantunc@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 24.11.2006

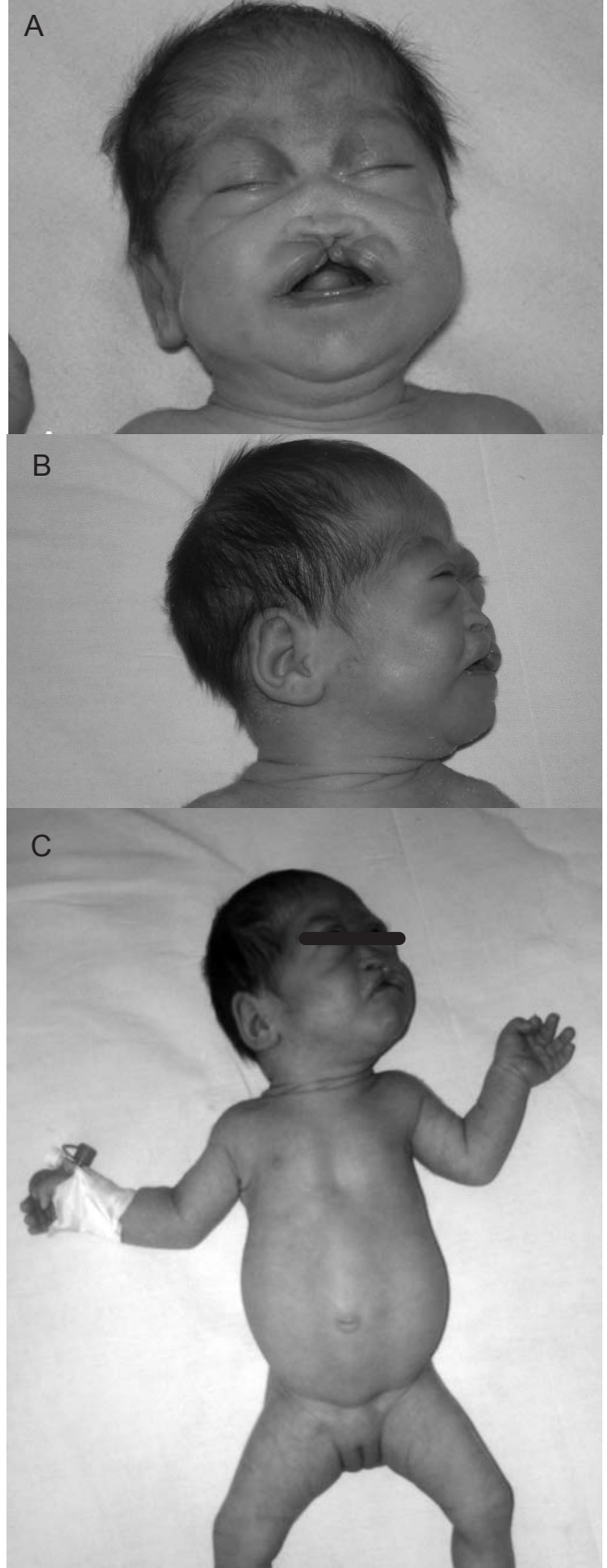
Kabul tarihi: 25.01.2007

Resiprokal translokasyonlar, dengeli olması durumunda çoğu kez fenotipik bulgu vermez. Ancak bu bireylerin çocuklarında ilgili kromozomlarda parsiyel monozomi ya da parsiyel trizomiye bağlı olarak fenotipik etkilenme görülebilir. Resiprokal translokasyonlar ya "familiar" olabilir, ya da "de novo" yani ilk kez o bireyde görülebilir. Familiar translokasyonlarda fenotipik etkilenme beklenmez. Ancak *de novo* translokasyonlar %7-10 oranında fenotipik etkiye yol açabilmektedir. Burada 1 ve 18 no.lu kromozomlar arasında oluşmuş *de novo* translokasyona sahip gelişme geriliği, konjenital kalp hastalığı ve orta hat defekti olan bir kız çocuğu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Aralarında akrabalık bulunmayan 32 yaşındaki baba ve 31 yaşındaki annenin yardımcı üreme teknikleri ile oluşan 35 haftalık ilk gebeliğinden sezaryen ile ikiz eşi olarak 1430 gr ağırlığında doğan kız bebek, prematürite ve dismorfik görünümü nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine alındı. Antenatal takiplerinde yedinci aya kadar bir sorun olmadığı, yedinci aydan sonra gelişiminde duraklama olduğu, diğer bebeğin gelişiminin ise normal olduğu öğrenildi. Doğumda perinatal asfiksi öyküsü yoktu ve 5. dakika Apgar skoru 9 olarak değerlendirildi. Doğum sonrası hafif hipotonisi olan olgunun doğum ağırlığı 1430 gr (<%3), boyu 42 cm (<%3), baş çevresi 32 cm (<%3) olarak saptandı. Belirgin kraniofasial dismorfizmi olan olgunun fizik muayenesinde; brakiesfali, vertikal düzlemde uzun ince yüz, frontal "bossing", her iki frontal bölgede çöküklük, propitotik göz yapısı, yukarı doğru palpebral aralık, ileri derecede düzleşmiş basık burun, orta hatta yarık dudak, parsiyel yarık damak ve dilin dışarıda olduğu gözlemlendi. Ayrıca her iki el 5. parmakta klinodaktili, sakral çukurluk ve abdominal distansiyonu mevcuttu (Şekil 1). Sternumun sol kenarında en iyi 2.-3. interkostal aralıkta duyulan ve apekse doğru yayılan sistolodiyastolik üfürümü vardı. Aile öyküsünde benzer ya da başka bir genetik hastalık olmadığı öğrenildi.

Olgumuzun klinik izleminde solunum sıkıntısı bulguları olmadığı için oral beslenmeye başlandı. Postnatal 18. saatte 38.3 °C rektal ateşinin olması üzerine enfeksiyon taraması için kan örnekleri alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Tam kan sayımında Hb: 18.8 gr/dl, Hct: %57.3, beyaz küre: 17200/mm³, trombosit: 321000/mm³, CRP: 12 mg/dl olarak saptandı. Rutin biyokimyasal incelemeleri normal olarak değerlendirildi. Kan kültüründe üreme olmayan olgunun viral taramalarında CMV IgG: 391 IU/ml (0-40), IgM: 1.3 IU/ml (0-15); EBV IgG: 45 IU/ml (0-11),



Şekil 1. Olgunun önden (A), yandan (B) ve tüm vücut (C) görünüşü

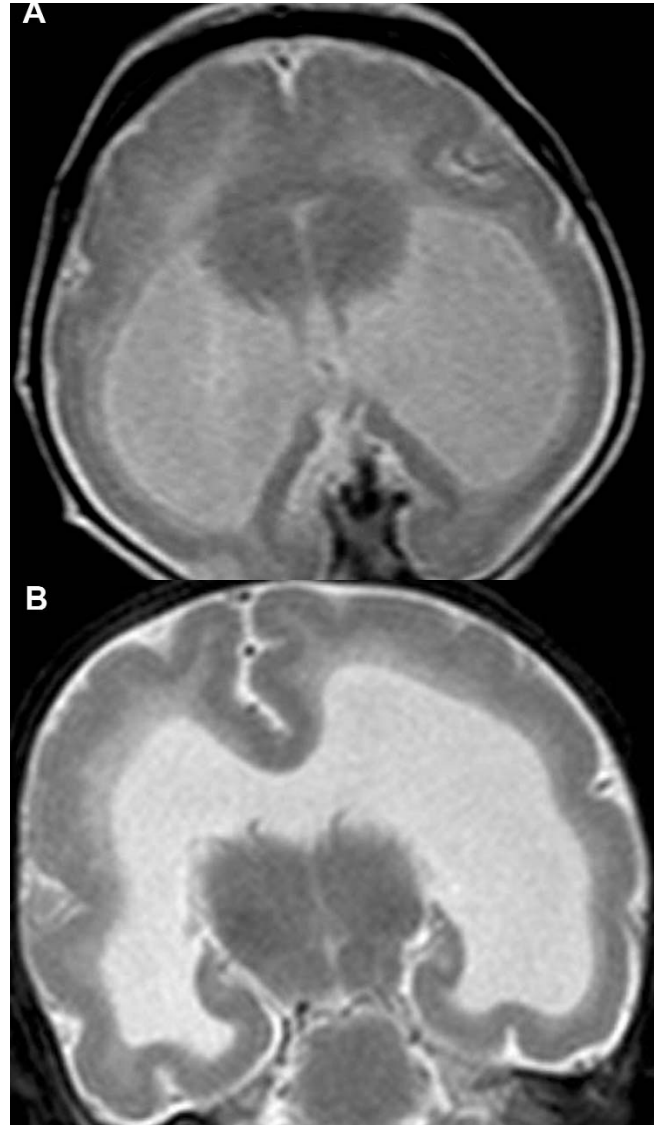
IgM: 2.5 IU/ml (0-13); HSV-1 IgG: 95 IU/ml (1-30), IgM: 5.2 IU/ml (1-30); HSV-2 IgG: 43 IU/ml (0-30), IgM: 2.1 IU/ml (1-30); Rubella IgG: 85 IU/ml (0-20), IgM: 0.6 IU/ml (0-3.5); Toksoplazma IgG: 3.8 IU/ml (0-20), IgM: 35 IU/ml (0-540) olarak saptandı. Ekokardiyografide geniş PDA, küçük ASD saptanması üzerine ibuprofen tedavisi başlandı. İlk gün miyoklonik nöbetlerinin olması üzerine transkraniyal ultrasonografi yapıldı ve semilobar holoprozensefali, ventriküllerde dilatasyon, talamik füzyon ve korpus kallozum agenezisi saptandı. Elektroensefalografide sağ hemisferde sola göre yavaş aktivite olduğu görüldü (Tablo I).

Tablo I. Olgunun klinik bulguları

Genel	
	Hipotoni Gelişme geriliği
Kraniyofasiyal	
	Brakisefali Uzun ince yüz Frontal bossing Bifrontal çöküklük Yukarı doğru palpebral aralık Propitotik göz yapısı İleri derecede düzleşmiş basık burun Yarık dudak, parsiyel yarık damak Dil dışarıda
Kardiyovasküler	
	Geniş PDA Küçük ASD
Nörolojik sistem	
	Konvülsiyon İntrakraniyal kanama Semilobar holoprozensefali Korpus kallozum agenezisi Ventriküler dilatasyon Talamik füzyon EEG anormallikleri
Diğer	
	Sakral çukurluk Abdominal çukurluk Her iki el 5. parmakta klinodaktili

Olguya fenobarbital tedavisi başlandı ve aynı gün yapılan abdomen ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde; talamusalarda füzyon ve monoventriküler görünüm izlendi. Ayrıca interhemisferik fissür sadece posteriyor 2/3 kesimde izlenmekte olup, septum pellucidum izlenmedi. Bu görüntüleme bulguları semilobar holoprozensefali ile uyumlu olarak değerlendirildi (Şekil 2).

İkinci haftanın sonundan itibaren takipne, subkostal ve interkostal retraksiyonlar şeklinde solunum sıkıntısı bulguları ortaya çıkan ve sağ akciğer havalanmasında azalması olan olgu, entübe edilerek mekanik ventilasyon desteği ile ventile edilmeye başlandı. Tekrarlanan ekokardiyografik incelemede duktusun kapanmadığı ve sol kalp yüklenme bulgularının ortaya çıktığı gözlemlendi.

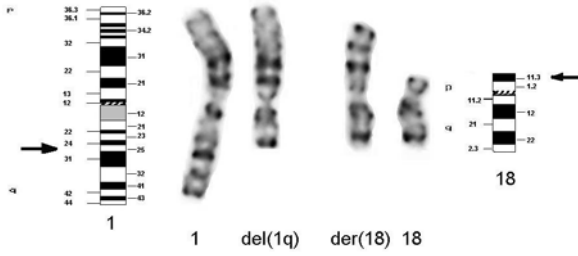


Şekil 2. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde T2 ağırlıklı aksiyal (A) ve koronal (B) kesitlerde, talamusalarda füzyon ve monoventriküler görünüm mevcut. İnterhemisferik fissür posteriyordaki izlenmekte (B) iken, anterior (A) izlenmemektedir

Bu nedenle olguya dijital ve diüretik tedavisi başlandı. Gelişme geriliği ve fasiyal dismorfizm nedeni ile periferik kandan sitogenetik inceleme planlandı. Yapılan kromozom analizinde 1 no.lu kromozomun uzun kolunun 31 bölgesinden terminale kadar olan bölgenin (q31>qter) delesyona uğrayarak 18 no.lu kromozomun kısa kolunun terminaline (p11) transloke olduğu saptandı (Şekil 3). Söz konusu translokasyonun "famiyal" ya da "de novo" olduğunun araştırılması amacı ile anne ve babadan da kromozom analizi planlandı. Yapılan sitogenetik incelemede her iki bireyde de normal konstitüsyonel karyotip saptandı.

Tartışma

Olgumuzdaki klinik bulgular arasında en dikkat



Şekil 3. Parsiyel karyotipte 1 no.lu kromozomun q31qter bölgesinin 18 no.lu kromozomun p11 bölgesine transloke olduğu gözlenmektedir

çeken ve önemli olduğunu düşündüğümüz bulgular, orta hat defektini düşündürülen holoprozensefali, düz burun, yarı dudak ve parsiyel yarı damak bulgularıdır. Holoprozensefali, en sık görülen konjenital beyin malformasyonu olup, etiyolojik olarak heterojen bir antitedir. Canlı doğumlardaki sıklığı 1:16000, spontan abortuslardaki sıklığı ise daha yüksek olup, 1:200'dür. Teratojenik ajanlar ve maternal diyabet en önemli nedenlerinden olup, riski 200 kat artırmaktadır. Ailesel olgularda genetik etmenlerin rol aldığı gösterilmiştir. Bazı tek gen geçişli hastalıklarda ve belirli kromozomal değişikliklerde holoprozensefali görülmektedir. Tüm holoprozensefalilerin %25-50'si bir kromozom bozukluğu ile ilişkilidir. Kromozom bozukluklarının gelişigüzel bir dağılım göstermemesi, 7q36, 13q32, 2p21, 18p11.3 ve 21q22.3 bölgelerinin de içinde bulunduğu en az 12 farklı holoprozensefali gen bölgesi olduğunu düşündürmektedir. Tek gen hastalıklarının yer aldığı "Online Mendelian Inheritance in Man" (OMIM) kataloğunda ise otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı geçiş gösteren 65 farklı nitekte holoprozensefali tanımlanmıştır.

Dengeli *de novo* kromozomal değişikliklerin %7-10 kadarında mental retardasyon ve/veya multipl konjenital anomaliler gözlenir. Olgumuzdaki bulgular büyük olasılıkla kromozomal yeniden düzenlenmeye bağlı olarak oluşmuştur. Kromozomal yapıdaki etkilenme, 1 no.lu kromozomun uzun kolunun q31 bölgesi ya da 18 no.lu kromozomun kısa kolunun terminalindeki genetik değişikliğe bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Genetik materyaldeki submikroskopik kayıplar çoğu kez konvansiyonel sitogenetik incelemeler ile ortaya konamamaktadır. Bu submikroskopik değişiklikleri ortaya koymak için "array" çalışmaları gibi daha ileri genetik çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir (1,2).

Olgumuzda gözlenen kromozomal değişikliği ilgilendiren kırık noktaları, genotip-fenotip ilişkisini ortaya koymak açısından önem taşımaktadır. Olgumuz-

daki orta hat defekti bulgularından holoprozensefali, ya 1 no.lu kromozomu ya da 18 no.lu kromozomu ilgilendiren kırık noktalarına bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Holoprozensefali bulgusu ile 18 no.lu kromozomun kısa kolu arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Şimdiye dek holoprozensefali ile ilişkili en az 12 gen loküsü bulunmuş olup, bunlardan birisi 18p11.3 bölgesidir. On sekiz no.lu kromozomun kısa kolunun delesyonlarında semilobar veya alobar holoprozensefali bulgularının da rapor edilmesi bu gözlemi desteklemektedir (3,4).

Karyotipte etkilenen diğer bölge 1 no.lu kromozomun uzun kolunun 31 bölgesine ilişkin yapısal değişikliklere bağlı gelişen fenotipik bulgular gözden geçirildiğinde olgumuzdaki bulguların çoğu ile örtüşmemektedir (5-7). Bu nedenle olgumuzdaki fenotipik bulguların 18 no.lu kromozomdaki kırık bölgesindeki genetik materyal kaybından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bölgeye ilişkin değişikliklere sahip başka olguların bildirilmesi bu gözlemimizi destekleyici niteliktedir.

Sonuç olarak, intrauterin gelişme geriliği, konjenital kalp hastalığı ve orta hat defektleri bulunan multipl konjenital anomalili yenidoğanlarda 1 ve 18 no.lu kromozomlar arasında oluşmuş *de novo* translokasyon bulunabileceği göz önüne alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Ming JE, Roessler E, Muenke M. Human developmental disorders and the sonic pathway. *Mol Today* 1998; 4: 343-349.
2. Muenke M, Beachy PA. Genetics of ventral forebrain development and holoprosencephaly. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10: 262-269.
3. Faust J, Habedank M, Nieuwenhuijsen C. The 18p- syndrome: report of four cases. *Eur J Pediatr* 1976; 123: 59-66.
4. Tsukahara M, Imaizumi K, Fujita K, Tateishi H, Uchida M. Familial del (18p) syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 99: 67-69.
5. Rao VB, Kerketta L, Korgaonkar S, Ghosh K, Mohanty D. Maternal origin of extra marker chromosome 1Q31.1-qter and 13pter-q12.12 in a child with dysmorphic features. *Genet Couns* 2005; 16: 139-143.
6. Pichon B, Vankerckhove S, Bourrouillou G, Duprez L, Abramowicz MJ. A translocation breakpoint disrupts the ASPM gene in a patient with primary microcephaly. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 419-421.
7. Collins KA, Eydoux P, Duncan AM, Ortenberg J, Silver K, der Kaloustian VM. Phenotypic manifestation in a child with 46,X,der(X)t(X;1)(q24;q31.1). *Am J Med Genet* 2000; 91: 345-347.