

WOLF-HIRSCHHORN SENDROMU (4 p-) (Bir Olgu Nedeniyle)

Derya ERÇAL*, Dinç ÖZAKSOY**, Meral SAKIZLI***,
Erdoğan YÜKSEL***, Şenol COŞKUN*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Ünitesi*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı**

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı***

ÖZET

Büyüme, gelişme geriliği, tipik dismorfik görünümü ve konvülsiyonu nedeniyle klinik, radyolojik ve sitogenetik olarak incelenerek tanı konan, 4 p- (del p16) sendromlu (Wolf-Hirschhorn) bir olgu sunulmaktadır. Dismorfik bulguları olan konvülsiyonlu hastalarda, kromozomal anomalilerin görülmesi vurgulanmış ve bu olgularda yapılabilecek moleküler DNA çalışmaları, son literatür bulgularının ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Wolf-Hirschhorn Sendromu, kromozomal parsiyel delesyon, moleküler tanı, konvülsiyon, iris kolobomu.

SUMMARY

A case of 4 p- (del p16) (Wolf-Hirschhorn Syndrome) with mental and growth retardation, typical facial dysmorphism and seizures with clinical, radiological and cytogenetical examinations was presented to point out the detection of chromosomal abnormality among infants who present with these dysmorphic features and seizures. Molecular DNA studies were discussed with the relevant latest literature.

Key words: Wolf-Hirschhorn Syndrome, partial chromosomal deletion, molecular detection, seizure, iris coloboma.

Wolf-Hirschhorn Sendromu (WHS), 4 no'lu kromozomun kısa kolunun(4 p) interstisyel veya terminal parsiyel delesyonu ile oluşan, şiddetli büyüme geriliği, mental bozukluk, mikrosefali, tipik yüz görünümü (Greek Helmet facies) ve kapanma defektleri (yarık dudak veya damak, gözde kolobom ve kalp defektleri) ile karakterize sık görülmeyen bir antitedir(1). Son yıllarda birçok laboratuvarıda yapılabilen moleküler DNA ve hibridizasyon çalışmaları ile giderek artan sayıda olgu tanımlanmaya başlamıştır(2,3,4,5,6).

Kliniğimize gelişme geriliği ile getirilen bir kız bebekte WHS düşünülerek yapılan kromozom analizinde 4 p- (del p16) bulunması nedeni ile, sık olarak görülmeyen bu ilginç sendromun, dismorfik özellikleri, psikomotor ve/veya büyüme geriliği olan, konvülsiyon geçiren bebeklerde düşünülmesi ve ebeveynin de kromozomal translokasyon taşıyıcılığı açısından araştırılması gerektiğini, son yıllarda yapılan moleküler çalışmaların ışığında hatırlatmak istedik.

OLGU

Sekiz aylık kız bebek 10.09.1992 tarihinde yaşantlarına göre gelişmesinin geri olması nedeniyle kliniğimize baş vurduğunda, öyküsünden aralarında akrabalık olmayan 30 yaşındaki baba ve 28 yaşındaki annenin dördüncü gebelikten doğan birinci çocuğu olduğu, annenin birinci gebeliğinin üç aylık iken kendiliğinden düşük olduğu, miadında doğan ikinci ve üçüncü bebeklerinden ikincisinin iki günlükken doğumsal kalp hastalığı ile, üçüncüsünün ise sekiz günlükken (doğum travması ?) öldüğü, doğumun zamanında, normal gebeliği takiben olduğu, doğduktan sonra yarım saat süren morarmasının bulunduğu, doğum ağırlığının 2700gr olduğu ve motor hareketlerinin ve kilosunun geri olması nedeniyle kalsiyum, demir ve multivitamin tedavilerinin yapıldığı öğrenildi.

Fizik incelemesinde; ağırlık 4200gr (< %3), boy 56cm (< %3), Baş çevresi 38cm (< -2 SD), ön fontanel 5X6cm açıklıkta idi. Atipik yüz görünümü, frontal "bossing", glabella üzerinde 3X4cm.lik kapiller hemangiom, hipertelorizm ve epikantus, nazolakrimal kanal tıkanıklığı, açıklığı aşağıda olan iris kolobomu, retinada hipopigmentasyon, optik sinirde bilateral solukluk, burun kökü basıklığı, düşük kulaklar ve preauriküler deri kıvrımları (skin tag), köşeleri aşağıya dönük dudak yapısı, yüksek damak, kalpde sol 2. İKA'ta 2/6°den üfürüm, bilateral klinodaktili, ayak başparmaklarının içe dönüklüğü, bilateral kalça ekleminde abdüksiyon kısıtlılığı, derin tendon reflekslerinde hiperaktivite ve üst ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere minimal spastisite vardı ve boyun kontrolü yoktu (Şekil 1,2,3,4).



Şekil 1. Olgunun genel görünüşü



Şekil 2. Tipik yüz görünümü "Greek Helmet"



Şekil 3. Mikrognati, düşük kulaklar, preauriküler "skin tag"



Şekil 4. Bilateral, açıklığı aşağıda olan iris kolobomu

Çekilen vertebra grafilerinde T3'de hemivertebra ve ekokardiyografide sekundum tip ASD olduğu görüldü. Abdominal ultsaronografisi ve bilgisayarlı beyin tomografisi normal olarak bulundu. Dismorfik özellikleri, gelişme geriliği nedeniyle periferik kan lenfositlerinden yapılan kromozom analizinde 4 p- (del p16) karyotipi ve anne, babasının yapılan kromozom analizlerinde ise 46, XX, 46, XY olduğu görüldü. Klinikte izlenirken gözlenen, ateşsiz dönemde üç dakika süren konvülsiyonu nedeni ile çekilen EEG'sinde zemin aktivitesinde yaygın düzensizliği olduğu görülerek fenobarbital tedavisine başlandı. Bir yaşında iken üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen bronkopnömoni nedeni ile on gün süre ile hastanede tedavi edildi. Halen takipleri devam etmekte ve delesyonun moleküler düzeyde gösterilmesi için çalışmalar yapılmaktadır.

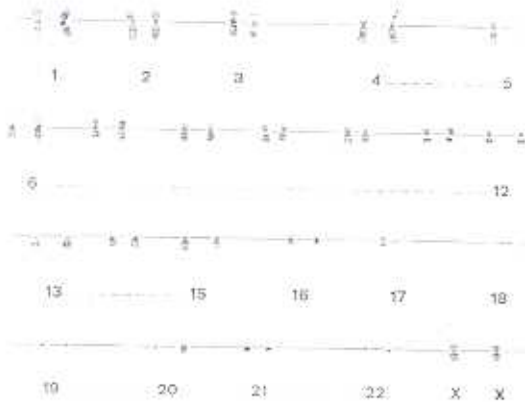
TARTIŞMA

Kendine özgü yüz görünümü (Greek helmet), gelişme ve/veya büyüme geriliği, mikrosefali, kapanma defektleri ve kardiyak septal defektin görüldüğü tipik WHS'da tanı koymak çok zor olmasa da, olgular her zaman bu karakteristik özelliklerin tümünü taşımamaktadır. Farklı bulguları nedeni ile, göz, kardiyoloji ve psikiyatri kliniklerine başvurabilecekleri de düşünülmelidir. Göz kliniğine başvuran ve Peters' anomalisi görülen 16 olgunun birinde WHS, bir diğerinde mozaik trizomi 9 görüldüğü Mayer (7) tarafından bildirilmiştir.

WHS'nin diğer bulguları; zayıf fetal aktivite, hipotoni, konvülsiyonlar, strabismus, iris deformitesi, hipertelörizm, epikantus, glabellanın belirgin oluşu, yarık dudak ve/veya damak, köşeleri aşağıya kıvrımlı dudaklar (balık ağzı benzeri), kısa üst dudak ve filtrum, mikrognati,

posterior orta hat saçlı deri defektleri, kranial asimetri, preauriküler deri kıvrımları (tag) ve "pit", hipoplastik dermal kıvrımlar, Simian çizgisi, talipes ekinovarus, hipospadias, kriptorşidizm, sakral, "dimple" veya sinüs ve kardiyak anomalilerdir. Daha seyrek olarak da eksoftalmus, kaş anomalileri, metatarsus ekinovarus, pubik ramus yokluğu, gecikmiş kemik yaşı ve erken puberte görülebilir. Hastalarda grandmal ve minor motor konvülsiyonlara rastlanabilir. Erken çocukluk döneminde büyümeleri yavaştır ve solunum yolu enfeksiyonlarına eğilim gösterirler(1).

Hastamızda, tipik yüz görünümü ile birlikte iris deformitesi, strabismus, yüksek damak, mikrognati, kulak önlerinde deri kıvrımları, hipertelorizm, epikantus, kalpte ASD bulunuşu, fizik ve mental gelişme geriliğinin oluşu, konvülsiyon geçirmesi nedeniyle öncelikli tanı olarak düşünülen WHS yapılan periferik kan lenfositleri, metafaz kromozom analizinde 46, XY, 4 p- (del p16) karyotipinin görülmesi ile kanıtlandı(Şekil 5).



Şekil 5. Normal ve delesiyonlu 4 nolu kromozomun görüldüğü karyotip

Annenin önceki erken düşüğü ve bebek ölümleri, translokasyon taşıyıcılığını da ekarte etmeyi gerektirdiğinden ebeveynin yapılan kromozom analizleri normal bulundu. Ancak çalışmanın moleküler "probing" ile yapılması planlanmıştır. Yapılan moleküler çalışmalar ile mikroskopik düzeyde gösterilemeyen, delesyona uğramış gen bölgelerini in situ hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanarak göstermek mümkündür ve WHS delesyonunun sitogenetik olarak 4 p 16.3 bölgesinde kırılma noktası olduğu ve bu bölgenin Huntington hastalığı loküsü ile "linked" olan loküsün arasında yer aldığı gösterilmiştir(6,8,9,10). Hastalarda, delesyon nedeniyle Huntington hastalığı da görülebileceği düşünülebilir ancak bilgisayarlı beyin tomografisi de yapılan hastamızda bulgular normaldir.

WHS'de diğer ilginç bir bulgu da delesyona uğramış kromozomun genellikle paternal kökenli olduğunun çeşitli yayınlarda gösterilmiş olmasıdır(11,12).

Günümüzde prenatal olarak da tanı konabilen WHS'da, hastalığın varlığını gösterebilmek öncelikle tanının düşünülmüş olmasıyla mümkündür ve rutin sitogenetik analizlerde gösterilmeyen kromozomal delesyonun her olguda moleküler düzeyde gösterilebileceği anlaşılmıştır. Ebeveynde taşıyıcılık arandığında, t(4;11), t(4;18), t(4;19), literatürde rastlanan translokasyonlardır(5,13).

Bildiğimiz kadarıyla, hasta, bantlama çalışmaları yapılarak ülkemizden yayınlanan, muhtemelen ilk olgudur.

KAYNAKLAR

1. Smith, D.W. Jones, K.L.: 4 p- Syndrome. In: Smith, D.W. Jones, K.L. ed. Recognizable Patterns of Human Malformation, Fourth edition Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1988; 36-37.
2. Mc Kusick, V.A.: Wolf-Hirschhorn Syndrome In: Mc Kusick, V.A., ed. Mendelian Inheritance in Man, Eight edition Baltimore: John Hopkins University Press 1988; 770.
3. Ishikawa T, Sumi S, Fujimoto S, Shima Y, Wada Y. Intertitial deletion of the short arm of chromosome 4 in a boy with mild psychomotor retardation and dysmorphism. Clin Genet 1990; 38(4): 314-317.
4. Anvret M, Nordenskjöld M, Stolpe L, Johansson L, Brøndum-Nielsen K. Molecular analysis of 4p deletion associated with Wolf-Hirschhorn syndrome moving the "critical segment" towards the telomere. Hum Genet 1991; 86(5): 481-483.
5. Altherr MR, Bengtsson U, Elder FF, et al. Molecular confirmation of Wolf-Hirschhorn syndrome with a subtle translocation of chromosome 4. Am J Hum Genet 1991; 49(6): 1235-1242.
6. Goodship J, Curtis A, Cross I, et al. A submicroscopic translocation, t(4;10), responsible for recurrent Wolf-Hirschhorn syndrome identified by allele loss and fluorescent in situ hybridisation. J Med Genet 1992; 29(7): 451-454.
7. Mayer UM. Peters' anomaly and combination with other malformations (series of 16 patients). Ophthalmic Paediatr Genet 1992; 13(2): 131-135.
8. Ikonen E, Salo A, Somer M, Somer H, Paakkonen L, Peltonen L. Terminal deletion of chromosome 4p (4p 16.3) shows a breakpoint between loci linked to Huntington disease. Am J Med Genet 1992; 43(4): 753-758.
9. Gandelman KY, Gibson L, Meyn MS, Yang-Feng TL. Molecular definition of the smallest region of deletion overlap in the Wolf-Hirschhorn syndrome. Am J Hum Genet 1992; 51(3): 571-578.
10. Altherr MR, Gusella JF, Wasmuth JJ, Kummer MA, Mc Kercher SW, Johnson VP. Molecular detection of a 4p deletion using PCR-based polymorphisms; a technique for the rapid detection of the Wolf-Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet 1992; 44(4): 449-454.
11. Quarrell OW, Snell RG, Curtis MA, Roberts SH, Harper PS, Shaw DJ. Paternal origin of the chromosomal deletion in Wolf-Hirschhorn syndrome. J Med Genet 1991; 28(4): 256-259.
12. Tupler R, Bortotto L, Buhler EM et al. Paternal origin of the novo deleted chromosome 4 in Wolf-Hirschhorn syndrome. J Med Genet 1992; 29(1): 53-55.
13. Petit P, Fryns JP. Wolf-Hirschhorn and Cri du Chat syndromes resulting from familial translocations: 3 further examples of the Bp monosomy epistatic effect. Genet Couns 1990; 1(2): 179-184.