

Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunun Ender Bir Bulgusu: Multikistik Displastik Böbrek

Fuat Buğrul 
Fahrettin Duymuş 

A Rare Finding of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: Multicystic Dysplastic Kidney

Öz

Velo-kardiyo-fasiyal/DiGeorge sendromu olarak da bilinen 22q11.2 delesyon sendromu 4000 canlı doğumda bir görülen en yaygın mikrodelesyon sendromudur. 22q11.2 otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır, ancak hastaların yaklaşık %90'ı 22q11.2 kromozomunda spontan ortaya çıkan heterozigot delesyonlara sahiptir. Sendromun klasik triadı konotrunkal kalp anomalileri (Fallot, VSD, trunkusarteriozuz, kesintili aortik ark gibi), hipoplastik timusa bağlı immün yetersizlik ve paratiroid hipoplazisine bağlı hipokalsemidir. Klinik özellikler hastanın yaşına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Tanı klinik ve laboratuvar bulgularıyla kuşkuyla vakalarda floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanılarak delesyonun gösterilmesiyle konur. Bu makalede, 22q11.2 delesyon sendromuna ender eşlik eden multikistik displastik böbreği olan adölesan kız vakası sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: 22q11.2 Delesyon sendromu, DiGeorge sendromu, multikistik displastik böbrek

ABSTRACT

The 22q11.2 deletion syndrome also known as velocardiofacial/DiGeorge syndrome is the most common microdeletion syndrome seen in every 4000 live births. The 22q11.2 deletion syndrome is an autosomal dominant inherited disease and approximately 90% of the patients have spontaneous heterozygous deletions on chromosome 22q11.2. The classic triad of the syndrome is conotruncal heart abnormalities, immune deficiency due to hypoplastic thymus and hypocalcemia due to parathyroid hypoplasia. The clinical features may vary depending on the age of the patient. The diagnosis is made by demonstrating microdeletion using FISH method in cases suspected with clinical and laboratory findings. In this article a case of 22q11.2 deletion syndrome is presented in an adolescent girl with multicystic dysplastic kidney which rarely accompanies this syndrome.

Keywords: 22q11.2 deletion syndrome, DiGeorge syndrome, multicystic dysplastic kidney

Alındığı tarih: 09.04.2019
Kabul tarihi: 02.10.2019
Yayın tarihi: 05.12.2019

Fuat Buğrul
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı
Konya - Türkiye
✉ bugrulf@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-2276-4410

F. Duymuş 0000-0002-8130-9792
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Konya - Türkiye

GİRİŞ

Velo-kardiyo-fasiyal/DiGeorge Sendromu olarak da bilinen 22q11.2 delesyon sendromu bilinen en sık görülen mikrodelesyon sendromlarından biridir (MIM # 188400 / # 192430) ⁽¹⁻³⁾. Sıklığı 1/4000 olarak bilinmekle birlikte, hafif özelliklere sahip tanı almamış bireylerin varlığı nedeniyle toplumda tahmin edilenden daha yaygın olduğu düşünülmektedir ^(1,2).

Down sendromundan sonra mental gelişim geriliği ve major konjenital kalp hastalıklarının en sık görülen ikinci nedenidir. Ayrıca çocuklarda izole hipoparatiroidinin de en sık (%70) nedenidir ⁽³⁾. Otozomal dominant olarak kalıtılsa da hastaların yaklaşık %90'ı 22q11.2 kromozomunda spontan ortaya çıkan heterozigot delesyonlara sahiptir ^(4,5).

22q11.2 delesyon sendromu 3. ve 4. farengial kese



kaynaklı servikal nöral krest hücrelerinin yanlış göçü nedeniyle oluşan bir nörokristopatidir ⁽⁵⁾. Farengeal keselerin gelişimi timus, tiroid, paratiroid bezi, maksilla, mandibula, aortik ark, kardiyak çıkış yolu ve dış/orta kulak oluşumuna ve morfogenezine katkıda bulunur. Sendromun klasik triadı konotrunkal kalp anomalileri (Fallot, ventriküler septal defekt, trunkus arteriozus, kesintili aortik ark gibi), hipoplastik timusa bağlı immün yetersizlik ve paratiroid hipoplazisine bağlı hipokalsemidir. Ayrıca gelişim geriliği, öğrenme güçlüğü, palatal defektler (yüksek damak, yarık damak, bifid uvula), nazal yetersizlik ve/veya hiper nazal konuşma, davranışsal sorunlar, düşük kulak, kulak kepçesi anomalileri, hipertelorizm, kısa palpebral fissür, kısa filtrum, bulböz burun, mikrognati sendroma eşlik edebilirler. Klinik özellikler hastanın yaşına bağlı olarak değişiklik gösterebilir ⁽⁴⁾.

Tanı klinik ve laboratuvar bulgularıyla kuşku edilen vakalarda Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanılarak delesyonun gösterilmesiyle konur. Eğer FISH yöntemiyle delesyon belirlenemezse Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA), Single Nucleotide Polymorphism (SNP) array ya da mikro array (CGH) yöntemleriyle de tanıya ulaşılabılır ⁽⁷⁾.

Bu yazıda 22q11.2 delesyon sendromuna ender eşlik eden multistik displastik böbreği olan adölesan kız vakası sunulmuştur.

VAKA

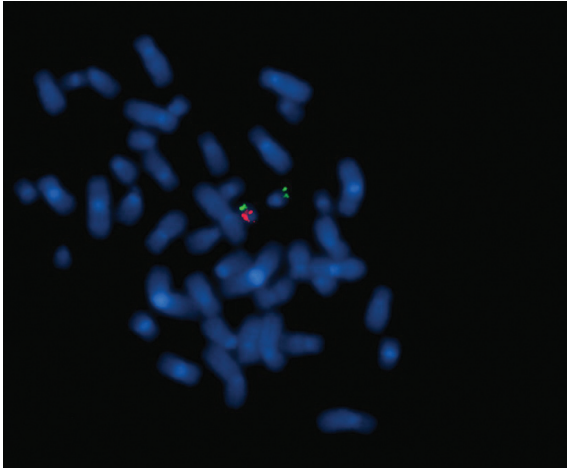
Aktif yakınması olmayan 14 yaşındaki kız hasta okuldaki sağlık taramasında kan şekerinin 136 mg/dl saptanması üzerine Çocuk Endokrinoloji Polikliniğimize yönlendirildi. Aralarında akrabalık bulunmayan anne babadan komplikasyonsuz bir gebelik sonunda doğan hastanın öyküsünde 5 yaşındayken tek taraflı multistik displastik böbrek tanısı aldığı, motor gelişim basamaklarının yaşına uygun ancak mental gelişiminin yaşlarından hafif geri olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde; boy: 146.1 cm (10p) kilo: 41.5 kg (5P) kan basıncı 110/60 mmHg, tiroid nonpalpabl, puberte evre 4 ve 2/6 sistolik üfürüm vardı. Yüz görünümünde uzun filtrum, hipertelorizm, bulböz burun yapısı, hiper nazal konuşma, yüksek damak, arkaya yerleşimli ve heliksleri düzleşmiş kulak kepçeleri saptanan hastanın (Resim 1) sık hastalanma öyküsü yoktu.



Resim 1A - 1B. Hastamızın fenotipik görünümü.

Laboratuvar tetkiklerinde Glukoz: 99 mg/dl, HbA1c %5.1, kalsiyum: 7.7 mg/dL (8.8-10.6) fosfor: 6 mg/dL (2.3-4.7 mg/dL) ALP: 180 U/L (30-250 U/L), Parathormon (PTH): 22.1 ng/L (12-65 ng/L), 25(OH)D vitamini: 13.6 mcg/L (20-50 mcg/L), 1,25(OH)₂D₃ 104.1 pg/mL (24-86 pg/mL tiroid fonksiyon testleri normal ve otoantiklorları negatif, tam idrar tahlili ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Hastanın flowsitometri ile periferik lenfosit alt grup incelenmesinde, CD3+ total T hücre ve CD3+ CD4+ yardımcı T hücre oranı normalden hafif düşük, T hücre serilerinin ve B hücrelerinin kesin sayıları normalden hafif düşük olarak değerlendirildi. Göz ve göz dibi muayenesi, odyometride patoloji saptanmadı. Ekokardiyografisinde patoloji saptanmayan hastanın üfürümü masum üfürüm olarak değerlendirildi. Fenotipik özellikleri nedeniyle 22q11.2 delesyon sendromu düşünülen hastanın yapılan FISH analizinde 22q11.2'de delesyon saptandı (Resim 2) ve 75 mg/kg/gün oral kalsiyum ve 20 mcg/kg/gün kalsitriol tedavisi başlandı. Aileye genetik danışma verildi.



Resim 2. Hastanın FISH yöntemi ile elde edilen 22q11.2 delesyonu görüntüsü (22q11.2 bölgesinde tek sinyal görülmektedir).

TARTIŞMA

22q11.2 delesyon sendromu 22. kromozomun uzun kolundaki hemizigot mikrolelesyondan kaynaklanmaktadır. 22q11.2 delesyon sendromunda fenotip-genotip korelasyonu yoktur. Aynı mutasyona sahip aile üyeleri arasında bile geniş fenotipik değişkenlik

ler görülebilir ⁽⁴⁾. Bu nedenle erken tanı zor olabilir.

22q11.2 delesyon sendromunda hipokalsemi değişken şiddette olabilir. Ağır vakalarda hipokalsemi doğuştandır. Ancak latent hipoparatiroidizm, semptomatik hipokalsemili kalıcı vakalardan daha sık görülür. Çoğu hastada hipokalsemi bir yaş civarında düzelir ancak çocuklukta veya ergenlikte tekrarlar. Latent hipoparatiroidizmde PTH, bazal durumlarda yeterli miktarlarda salgılanır ve serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri normal sınırlarda tutulabilir. Bununla birlikte, kalsiyum alımı yeterli olmadığında ya da kalsiyum gereksinimi arttığında özellikle bebeklik, ergenlik veya hamilelikte olduğu gibi PTH salgısı yetersiz kalır ve hipokalsemi belirginleşebilir ⁽¹⁰⁾. Hastamızın daha önce yapılan tetkiklerine ulaşılamadığı için hipoparatiroidinin ne zaman başladığı belirlenemedi.

22q11.2 delesyon sendromlu vakaların yaklaşık %75'inde değişik derecelerde immün yetersizlik vardır. Klinik olarak hastalar immünolojik fonksiyon durumuna ve timik hipoplazinin derecesine bağlı olarak tam (komplet) veya eksik (parsiyel) DiGeorge sendromu olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Parsiyel DiGeorge sendromu değişken ve yaşamı tehdit edici olmayan immünolojik kusurları olan hastaları gösterirken, hastaların %1'lik kısmını oluşturan komplet DiGeorge sendromu timus dokusunun tamamen gelişmediği, ciddi kombine immün yetmezlik (SCID) şeklindedir. Ayrıca 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarda atopik hastalık ve otoimmün hastalıklara eğilim de artmıştır ⁽⁶⁾. Hastamızın yapılan otoimmün tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmadı.

22q11.2 delesyon sendrom hastalarında sık rastlanan diğer bir bulgu konjenital kalp defektleridir. 22q11.2 delesyon sendromlu vakaların yaklaşık %75-80'inde konotrunkal kalp anomalileri saptanmaktadır ^(4,9). Hastamızda ekokardiyografik incelemede herhangi bir anomali saptanmadı.

Sendromun bir başka bulgusu hipernazal ses ve konuşma gelişiminde geriliğe yol açan velofarengeal

disfonksiyondur ^(4,9). Bizim hastamızda da hipernazal konuşma ve mental gelişim basamaklarında hafif gerilik saptandı.

Literatürde 22q11.2 delesyon sendromlu vakaların %15-40 oranında üriner sistem anomalilerinin eşlik ettiği bildirilmektedir. En sık eşlik eden renal anomali hidronefrozdur (%60). Yakın zamanda yapılan 1073 vakalık bir seride, hastaların %15'inde yapısal üriner sistem anomalilerinin eşlik ettiği ve bu anomalilerin %63'ünde hidronefroz, %8'inde multikistik displastik böbrek belirlendiği bildirilmiştir ⁽⁸⁾. Vakamızda da 22q11.2 delesyon sendromuna nadiren eşlik eden multikistik displastik böbrek vardı.

Sonuç olarak, geniş fenotipik değişkenliklerin olması tanıyı güçleştirmektedir. Konjenital kalp defekti, palatal defekt ve semptomatik erken başlangıçlı hipokalsemi varlığında 22q11.2 delesyon sendromu tanısını koymak kolaydır. Ancak, hastamızdaki gibi bu önemli bulguların yokluğunda, gelişimsel gecikme, velofarengeal disfonksiyon, multikistik displastik böbrek ve hafif dismorfik özelliklerin ayırıcı tanısında 22q11.2 delesyon sendromu düşünülmelidir.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Finansal destek bulunmamaktadır.

Hasta Onamı: Hasta onamı vardır.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest.

Financial Support: There is no financial support.

Informed Consent: There is informed consent.

KAYNAKLAR

1. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 Deletion syndrome. *J Pediatr*. 2014 Jun;164(6):1475-80. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.056>
2. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population- based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003 Jul;112(1 Pt 1):101-7. <https://doi.org/10.1542/peds.112.1.101>
3. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011 Aug;159(2):332-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.039>
4. Saitta SC, Harris SE, Gaeth AP, Driscoll DA, McDonald-McGinn DM, Maisenbacher MK, et al. Aberrant interchromosomal exchanges are the predominant cause of the 22q11.2 deletion. *Hum Mol Genet*. 2004 Feb 15;13(4):417-28. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh041>
5. Root AW, Diamond FB. Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents. Sperling MA eds. 4th edition. 2014
6. Piliero LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood*. 2004 Feb 1;103(3):1020-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2824>
7. Jalali GR, Vorstman JA, Errami A, Vijzelaar R, Biegel J, Shaikh T, Emanuel BS. Detailed analysis of 22q11.2 with a high density MLPA probe set. *Hum Mutat*. 2008 Mar;29(3):433-40. <https://doi.org/10.1002/humu.20640>
8. Van Batavia JP, Crowley TB, Burrows E, Zackai EH, Sanna-Cherchi S, McDonald-McGinn DM, Kolon TF. Anomalies of the genito urinary tract in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019 Mar;179(3):381-5. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61020>
9. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):1-18. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182060469>
10. Fujii S, Nakanishi T. Clinical manifestations and frequency of hypocalcemia in 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Int*. 2015 Dec;57(6):1086-9. <https://doi.org/10.1111/ped.12665>