



Van der Woude sendromlu olgularımızın soyağacında genetik penetransın analizi: Beş olgu sunumu

Analysis of genetic penetrance in the pedigree of cases with
Van der Woude syndrome: report of five cases

Dr. Mehmet Bozkurt,¹ Dr. Emin Kapı,¹ Dr. Yalçın Külahçı,² Dr. Fatih Zor,³ Dr. Erol Benlier,⁴
Dr. Mahmut Balkan,⁵ Dr. Nihal Kılıncı,⁶ Dr. Necat İmirzalıoğlu,⁷ Dr. Samet Vasfi Kuvat¹

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, ⁵Genetik Anabilim Dalı; Diyarbakır;

²GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul;

³Gülhane Askeri Tıp Akademisi Plastik Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara;

⁴Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Edirne;

⁶18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Çanakkale;

⁷Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı, Afyon

Van der Woude sendromu labial kistler, aksesuar tükürük bezleri, alt dudakta çukurluk, fistül ve paramedyan sinüslerle karakterize, sıklıkla yarık dudak ve damakla birliktelik gösteren doğuştan bir anomalidir. Bu hastalık en sık görülen sendromik yarık anomalisidir. Hastalık kraniofasyal morfogenезin etkilendiği tek gen anormalliği ile karakterizedir. Hastalık kromozom 1q32-41 kromozomu ile bağlantılı olarak otozomal dominant kalıtmıdır. Buna rağmen gen ekspresyonunun değişkenliğinden dolayı sendrom, bazı bireylerde sadece alt dudakta sinüslerle kendini gösterebilir. Bu yazıda Van der Woude sendromlu beş olgunun soyağacının genetik penetrans analizi sonuçları güncel literatür bilgileri ışığında sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Genetik; dudak hastalıkları; soyağacı; Van der Woude.

Van der Woude syndrome is a congenital abnormality characterized by labial cysts, accessory salivary glands, pits, fistulas and paramedian sinuses of the lower lips, and is frequently associated with cleft lip and palate. This disease is the most common syndromic cleft abnormality. The disease is characterized by a single gene abnormality where craniofacial morphogenesis is affected. It has an autosomal dominant inheritance with involvement of 1q32-41 chromosomal locus. However, the gene expression profile is variable and the disease may present in some individuals with sinuses of the lower lips only. We present results of analysis of genetic penetrance in the pedigree of five cases with Van der Woude syndrome together with a review of the literature.

Key Words: Genetic; lip diseases; pedigree; Van der Woude.

Van der Woude sendromu (VWS) labial kistler, aksesuar tükürük bezleri, alt dudakta doğuştan dudak çukurları (pit), fistül ve paramedyan sinüs-

lerle karakterize, otozomal dominant kalıtmı bir kraniofasyal sendromdur ve gen ekspresyonunun değişkenliğinden dolayı sendrom, bazı bireylerde

sadece alt dudakta sinüslerle kendini gösterir.^[1-9] Van der Woude sendromu en sık görülen sendromik orofasyal yarıktır.^[1,5-10] Van der Woude sendromu oluşumunun çok etmenli nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir.^[4] Bu anomali tek başına izole ya da çoklu anomalilerle beraber görülebilir.^[11] Yüzde yetmiş oranında yarık dudak ve damakla birliktelik gösterebilir.^[5,11-14] Yarık dudak-damaklı hastaların ise yaklaşık %2'sinde alt dudak çukuru birlikteliğine rastlanmaktadır.^[1,3,5,6,8,9,15] Toplumda görülme sıklığı 40.000-100.000 doğumda 1-3.6 arasında değişmektedir.^[1,3,11,13] Genetik penetrans oranı %89-99 arasında değişmektedir.^[1,4-9,13]

Hastalığa neden olan gen henüz tam olarak tanımlanamamıştır.^[1,5,7,9,13,16] Birinci kromozomda yer alan D1S65-REN ile D1S65-TGFB2 genleri arasında izole mikrodelesyon gözlenmektedir.^[1,6,7,16] Bu kromozomun kritik bölgesinin alanı maksimum 850 Kb büyüklüktedir. Bu hastalığa ait genetik heterojeniteden bahsedilmekle beraber henüz kanıtlanmış kesin bir bilgi yoktur.^[5] Son zamanlarda VWS hastalarında interferon düzenleyici faktör 6 (IRF6) adlı bir gen tanımlanmıştır.^[6-10] 399delC adlı çerçeve kayma mutasyonu ve G74C mutasyonu, çalışmalarda saptanan diğer genetik bulgulardır. Bu çalışmada, ailesel öyküye sahip beş VWS olgunun genetik soyağacı ve genetik geçişi incelendi.

OLGU SUNUMU

Bu yazıda, Temmuz 2003 - Nisan 2006 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Diyarbakır Asker Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniğine alt dudak çukuru, sinüs ve fistül nedeniyle başvuran iki aileden toplam beş olgu sunuldu.



Olgularda gen haritası aile ağacı tekniğine uygun olarak çizildi ve kromozom analizi yapıldı. Kromozom analizi periferik kandan lenfosit kültür-

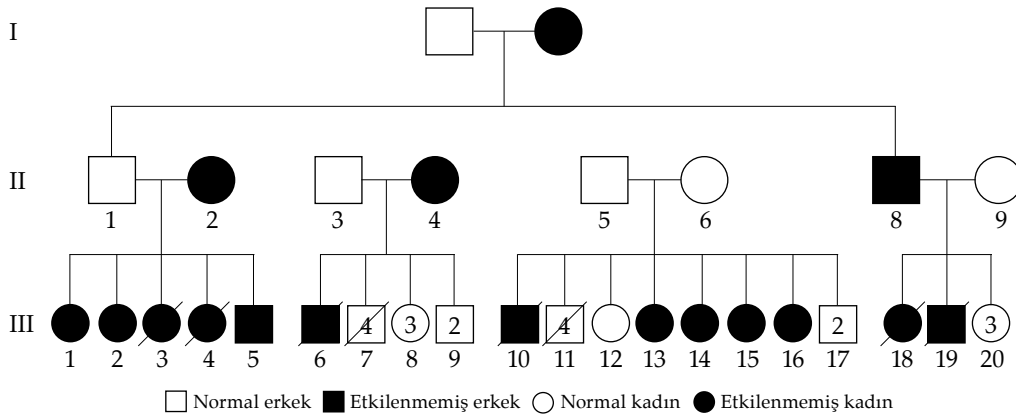
rü ile yapıldı. Kromozom analizi için uygun protokoller kullanılarak her bir olgu için iki kültür yapıp ortalama 12 preparat hazırlandı. Hazırlanan preparatlardan biri direkt, geri kalanları Giemsa tripsin bantlama tekniği (GTG) ile boyanarak incelemeye alındı. Her olgu için yeterli sayıda 20-30 metafaz plağında kromozom analizi ve 10 bantlı metafazdan karyotip yapıldı. Analiz iki ayrı genetik uzmanı tarafından yapılırken, çıkarılan kitlelerin histopatolojik incelemesi aynı patoloji uzmanı tarafından yapıldı.

İlk üç olgu birinci aile; dördü ve beşinci olgular ise, ikinci aile üyelerindendi (Tablo 1).

Olgu 1-3- Birinci olgu 16 yaşında bayandı ve burun ile alt dudagında bulunan deformitenin onarılması için kliniğimize başvurmuştu. Alt dudagında paramedyan alanda iki adet yumuşak, invajine ağrısız lezyon vardı. Diğer sistem muayenelerinde ve öz geçmişinde anormal bir bulgu saptanmadı. İkinci olgu 12 yaşında bayan ve birinci olgunun kız kardeşi idi. Fizik incelemesinde alt dudakta simetrik iki taraflı çöküklük vardı. Medikal öyküsü ve diğer sistem muayeneleri normaldi. Üçüncü olgu 22 yaşında erkek ve aynı ailenin diğer üyesiydi. Fizik incelemede alt dudakta iki taraflı simetrik çöküklük ve ek olarak da velofarengal yetmezlik (VFY) vardı. Ailenin soyağacı incelemesinde anneanne ve dedenin birinci kuşak kuzen akraba evliliği yapmış oldukları saptandı. Anne açısından detaylı inceleme yapıldığında 2. ve 3. kuşakta da yarık dudak-damak, velofarengal yetmezlik gibi benzer bulguların ortaya çıktığı görüldü (Şekil 1). Periferik kandan lenfosit kültürü ile yapılan kromozom analizi (GTG) sonucunda; 1 numaralı kromozomun 1q32 bölgesinde delesyonu düşündürecek bulgular elde edildi [(46,XY,del(1)(q32)] (Şekil 2). Bu olgunun soyağacı analizinde aile öyküsü de vardı.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri ile muayenede saptanan bulgular

Olgu no	Yaş/cinsiyet	Alt dudak deformitesi	Ek anomali
			
1	16/K	Alt dudakta çukurluk	Yarık dudak burnu + alveoler yarık
2	12/K	Alt dudakta çukurluk	Ek anomali yok
3	22/E	Alt dudakta çukurluk	Velofarengal yetmezlik
4	10/K	Alt dudakta çukurluk	Ek anomali yok
5	8/K	Alt dudakta çukurluk	Ek anomali yok



Şekil 1. Birinci aileye ait olguların soyağacına göre saptanan patolojileri gösteren diyagram. I: Ötüm;

Olgu 4-5- Kliniğimize alt dudakta iki taraflı simetrik çöküklük nedeniyle başvuran 8 ve 10 yaşlarındaki iki kız olgu, ikinci ailenin üyesiydi. Fizik incelemede çöküklüğün ortasından tükürük salgısına benzer materyalin sızdığı gözlemlendi. Olguların aile öyküsünde pozitif bulgular vardı, ancak diğer sistemik muayeneleri normaldi. Ailenin soyağacı incelendiğinde olguların kız kardeşlerinde, anne, teyze ve kuzenlerinde de yarık damak öyküsü saptandı (Şekil 3). Aileye ait olgularda bütün metafazlarda 46-XX, 9qh+ karyotip kuruluşu saptandı.

Tüm lezyonların mikroskopik incelemesinde non-keratinize skuamöz epitel dokusu ve lamina propria'da yoğun bağ dokusu tespit edildi (Şekil 4).

TARTIŞMA

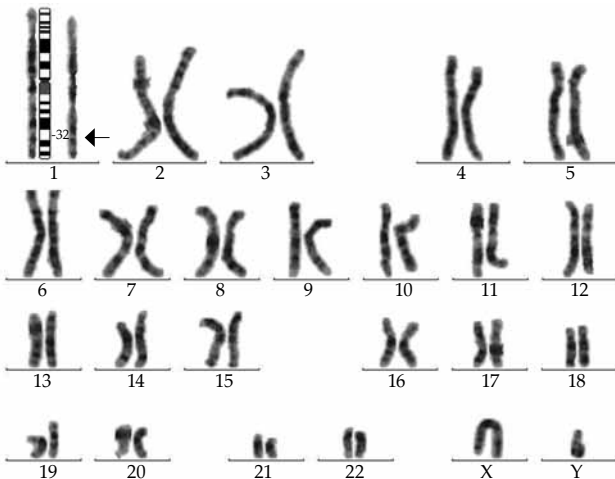
Van der Woude sendromu; labial kistler, paramedyan sinüsler, alt dudakta konikal elevasyon, aksesuar tükürük bezleri, mukosel, dermoid kist,

alt dudak çukuru, yarık dudak veya damak ve hipodonti ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır.^[4,8,11,12,16] İzole şekilde görülebilir, ancak sıklıkla yarık dudak ve damakla birliktelik gösterir.^[3,4,17] Genetik olarak tek genle aktarılan bir komplekstir ve değişken ekspresyon özelliğine sahiptir.^[3,4,6,12,18] Etyoloji ile ilgili birtakım teoriler öne sürülmesine karşın, patogenezi net olarak açık değildir.^[18]

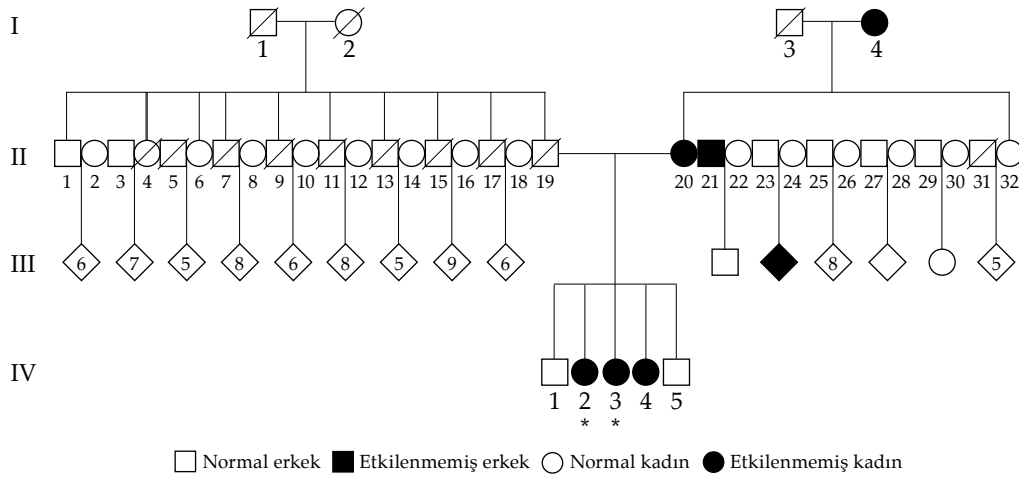
Bu anomali ilk defa 1845 yılında Demarquay tarafından betimlenmiştir.^[11,14,18] Alt dudak yarıklarının ciddi formları üzerine Test ve Falls adlı araştırmacıların 1947 yılında yaptıkları çalışmada, bu anomalinin görülme sıklığı açısından cinsiyet ayrımı bulunmadığı bildirilmiştir.^[3,11,13,14] Van der Woude adlı araştırmacı ise 1954 yılında bu anomalinin sendromik özelliğinin bulunduğunu belirtmiş ve hastalığın genetik yönünü incelemiştir.^[11,14,18]

Otozomal dominant kalıtmı bir kraniofasyal sendrom olan VWS'de beş kuşakta bu lezyonlar gösterilebilmiştir.^[18] Ebeveynlerdeki etkilenme derecesi ile sonraki kuşakta ortaya çıkan malformasyonun derecesi arasında lineer bir bağlantıya rastlanmamıştır.^[3] Ciddi etkilenme bulunan ebeveynin çocuğunda sıklıkla benzer şekilde ciddi malformasyon oluştuğu, ancak etkilenme derecesi az olan ya da hiç malformasyon bulunmayan ebeveynin çocuğunda da anomali gözlemlendiği belirtilmiştir.^[3,4] Çalışmamızdaki olgularda benzer şekilde ailesel etkilenme söz konusuydu.

Soyağacına baktığımızda birinci ailede anneanne ve dedenin birinci kuşak kuzen akraba evliliği yapmış oldukları saptandı. Anne açısından detaylı inceleme yapıldığında 2. ve 3. kuşakta da yarık dudak-damak, velofarengeal yetmezlik gibi benzer bulguların ortaya çıktığı görüldü. Bu nedenle



Şekil 2. 46,XY,del(1)(q32) kromozom kuruluşuna sahip olguya ait karyotip.



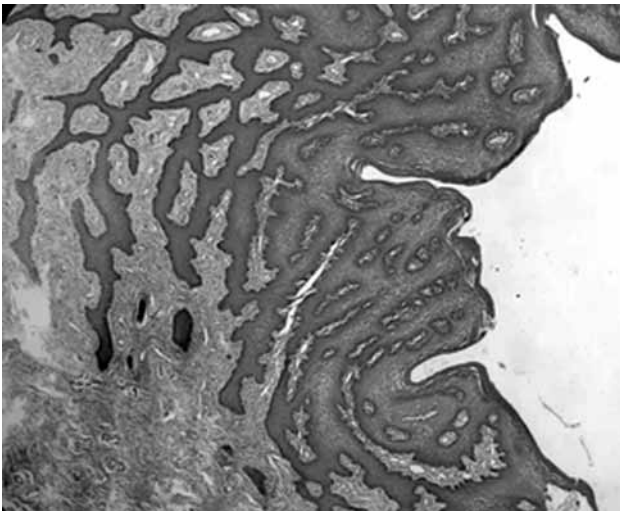
Şekil 3. İkinci aileye ait olguların soyağacına göre saptanan patolojileri gösteren diyagram. /: Ölümlü; *: Hasta.

penetransı oldukça güçlü otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalık olarak yorumlandı. Ayrıca hastalığın değişik anomalilerle birlikteliği ve bireylerde oluşturduğu bulguların farklılığı ilgi çekici idi. İkinci ailenin soyağacı incelendiğinde ise, olguların kız kardeşlerinde, anne, teyze ve kuzenlerinde de yarık damak öyküsü olduğu görüldü. Bu sonuç otozomal dominant kalıtmı bir hastalık olmasına rağmen kalıtımının değişken penetranslı olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda VWS hastalığına neden olan gen loküslerinin bulunması için, bağlantı analizi (linkage analysis) ve aday gen analizi (candidate gene analysis) gibi yöntemler kullanılarak değişik topluluklarda önemli araştırmalar yapılmıştır. Benzer şekilde yapılan bazı çalışmalarda VWS'li hastalarda 1 numaralı kromozomun 1q32-41 bölgesinde yer

alan REN, LAMB2 ve DAF genlerinde bölgesel delesyonlar saptanmıştır.^[6,16,19] Pasteris ve ark.^[20] ise, bu hastalıkta 2q33-35 genlerinde delesyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Son zamanlarda VWS hastalarında interferon düzenleyici faktör 6 (IRF6) adlı bir gen tanımlanmıştır. Kim ve ark.^[10] birbirinden bağımsız iki Koreli ailede IRF6 mutasyonu saptamışlardır. Olguların kız kardeşlerinde tam yarık dudak-damak ile alt dudakta çukurluk bulunan, 399delC adlı çerçeve kayma mutasyonu saptamışlardır. Aynı olgunun babasında da benzer mutasyona, bifid uvula ve alt dudakta çukurluklara rastlandığı belirtilmiştir. Bu mutasyonda pro 133 genini içeren bölümde çerçeve kayma mutasyonu ve 165. kodonda erken sonlanma tespit edilmiştir. Bu aileye ait ikinci bir mutasyon da, G74C mutasyonudur. Bu mutasyon babanın oğlunda ve annesinde saptanmıştır. Her ikisinde de iki taraflı yarık dudak-damak ve alt dudakta çukurluklar saptanmıştır. G74C mutasyonu, DNA'nın 25. kodonuna uyan bölgede glisin ve alanin düzensizliğine bağlıdır. Her iki mutasyonun da IRF6 düzenleyici genden kaynaklanan bir bozuluktan dolayı oluştuğu tahmin edilmektedir.^[10]

Çalışmamızdaki olgularda saptadığımız kromozom 9'un heterokromatin bölgesinin tekrarlayan dizilerden oluştuğu ve rRNA kodlayan genler içermediği için bu bölgedeki artışlar polimorfik varyantlar olarak adlandırılmakta ve normal olarak kabul edilmektedir.^[21] Yaygın olmasının yanında, klinik olarak herhangi bir anormal fenotipik değişiklik ile ilişkilendirilememesi, sağlıklı bireylerde de görülmesi nedeniyle minör düzeydeki normal varyasyonlar olarak kabul edilmesine karşın, bazı yayınlarda subfertilizasyon, abortuslar, psikomotor gerilikler, mikrosefali, renal ve genital anomaliler,



Şekil 4. Lezyonların histopatolojik incelemesinde saptanan bulgular (H-E x 40).

vertebral anomaliler, anormal fenotipik özellikler ile birlikte görüldüğüne dair çeşitli görüşler öne sürülmektedir.^[21-23] Bizim çalışmamızdaki olgular-da belirtilen bu patolojiler yoktu. Bu yüzden klinik bir ilişkilendirme yapılamadı, ancak polimorfik varyant olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak, sendromik bir yarık anomalisi olan VWS'de yüksek penetransın olduğu hasta ve yakınlarına anlatılmalı ve genetik danışmanlığı konusunda ailelere yönlendirme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Guner U, Celik N, Ozek C, Cagdas A. Van der Woude syndrome. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2002;36:103-5.
- Koçer U, Aksoy HM, Tiftikcioğlu YO, Cöloğlu H, Karaaslan O. Report of two cases with Van der Woude syndrome: a child and her mother. *Genet Couns* 2001;12:341-6.
- Rizos M, Spyropoulos MN. Van der Woude syndrome: a review. Cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counselling and treatment. *Eur J Orthod* 2004;26:17-24.
- Sertié AL, Sousa AV, Steman S, Pavanello RC, Passos-Bueno MR. Linkage analysis in a large Brazilian family with van der Woude syndrome suggests the existence of a susceptibility locus for cleft palate at 17p11.2-11.1. *Am J Hum Genet* 1999;65:433-40.
- Lees MM, Winter RM, Malcolm S, Saal HM, Chitty L. Popliteal pterygium syndrome: a clinical study of three families and report of linkage to the Van der Woude syndrome locus on 1q32. *J Med Genet* 1999;36:888-92.
- Wang X, Liu J, Zhang H, Xiao M, Li J, Yang C, et al. Novel mutations in the IRF6 gene for Van der Woude syndrome. *Hum Genet* 2003;113:382-6.
- Gatta V, Scarciolla O, Cupaioli M, Palka C, Chiesa PL, Stuppia L. A novel mutation of the IRF6 gene in an Italian family with Van der Woude syndrome. *Mutat Res* 2004;547:49-53.
- Bozkurt M, Kulahci Y, Zor F, Kapi E, Yucetas A. Reconstruction of the lower lip in Van der Woude syndrome. *Ann Plast Surg* 2009;62:451-5.
- Matsuzawa N, Yoshiura K, Machida J, Nakamura T, Niimi T, Furukawa H, et al. Two missense mutations in the IRF6 gene in two Japanese families with Van der Woude syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:414-7.
- Kim Y, Park JY, Lee TJ, Yoo HW. Identification of two novel mutations of IRF6 in Korean families affected with Van der Woude syndrome. *Int J Mol Med* 2003;12:465-8.
- Cervenka J, Gorlin RJ, Anderson VE. The syndrome of pits of the lower lip and cleft lip and/or palate. Genetic considerations. *Am J Hum Genet* 1967;19:416-32.
- Bowers DG Jr. Congenital lower lip sinuses with cleft palate. *Plast Reconstr Surg* 1970;45:151-4.
- Koillinen H, Wong FK, Rautio J, Ollikainen V, Karsten A, Larson O, et al. Mapping of the second locus for the Van der Woude syndrome to chromosome 1p34. *Eur J Hum Genet* 2001;9:747-52.
- Van Der Woude A. Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 1954;6:244-56.
- Mutaf M, Sensöz O, Ustüner ET. The split-lip advancement technique (SLAT) for the treatment of congenital sinuses of the lower lip. *Plast Reconstr Surg* 1993;92:615-20.
- Sander A, Schmelzle R, Murray J. Evidence for a microdeletion in 1q32-41 involving the gene responsible for Van der Woude syndrome. *Hum Mol Genet* 1994;3:575-8.
- Fink SC, Hardesty RA. Craniofacial syndromes. In: Bentz ML, editor. *Pediatric plastic surgery*. 2nd ed. Stamford: Appelton & Lange; 1998. p. 1-45.
- Lacombe D, Pedespan JM, Fontan D, Chateil JF, Verloes A. Phenotypic variability in Van der Woude syndrome. *Genet Couns* 1995;6:221-6.
- Murray JC, Nishimura DY, Buetow KH, Ardinger HH, Spence MA, Sparkes RS, et al. Linkage of an autosomal dominant clefting syndrome (Van der Woude) to loci on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1990;46:486-91.
- Pasteris NG, Trask BJ, Sheldon S, Gorski JL. Discordant phenotype of two overlapping deletions involving the PAX3 gene in chromosome 2q35. *Hum Mol Genet* 1993;2:953-9.
- Madon PF, Athalye AS, Parikh FR. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reprod Biomed Online* 2005;11:726-32.
- Metaxotou C, Kalpini-Mavrou A, Panagou M, Tsenghi C. Polymorphism of chromosome 9 in 600 Greek subjects. *Am J Hum Genet* 1978;30:85-9.
- Luke S, Verma RS, PeBenito R, Macera MJ. Inversion-duplication of bands q13-q21 of human chromosome 9. *Am J Med Genet* 1991;40:57-60.