

OLGU BİLDİRİMİ

9p Delesyon Sendromu: Olgu Sunumu

Serdar ŞAHİNTÜRK, Mehmet TÜRE, Tahsin YAKUT, Tuna GÜLTEN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

9p delesyon sendromu; trigonosefali, orta yüz hipoplazisi, uzun filtrum, hipertelorizm gibi kraniyofasial anomalilerle karakterize, nadir görülen ve iyi tanımlanmış bir sendromdur. Bazı olgularda klinik tabloya genital ve/veya gonadal bozukluklar, kardiyak anomaliler, endokrin ve metabolik bozukluklar eşlik edebilmektedir. Klinik tablonun değişkenlik göstermesi, genetik danışma açısından genotip-fenotip ilişkisinin kesinlik kazanmasını gerektirmektedir. Sunulan 14 aylık kız olgunun aile öyküsünde, opere izole sindaktili olan bir erkek kardeş dışında özellik bulunmamaktadır. Olguda, sendromun karakteristik kraniyofasial dismorfik bulgularına ek olarak atrial septal defekt, patent foramen ovale, patent duktus arteriozus, pulmoner stenoz, sol ventrikül hipertrofisi ve umbilikal herni gibi konjenital anomaliler bulunmaktadır. Konvensiyonel sitogenetik analizle karyotip özelliği 46,XX,del(9)(p22) olarak saptanan olguda sonuç FISH analizi ile konfirme edilmiştir. Literatür bilgilerine göre olgudaki fenotipik özelliklere, delesyona uğrayan bölgede yer alan CER1, FOXD4, FOXP2 ve DOCK8 genlerinin kaybının neden olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: 9p delesyon sendromu. FISH. Sitogenetik.

9p Deletion Syndrome: A Case Report

ABSTRACT

As a rare and well defined syndrome, 9p deletion syndrome is characterized with craniofacial abnormalities, such as trigonocephaly, midfacial hypoplasia, long philtrum and hypertelorism. Some cases also display genital and/or gonadal, as well as cardiac and metabolic abnormalities. These clinical variations make a necessity for defining genotype-phenotype correlation as genetic counseling. The presented case here is a 14 month-old girl who has a brother with operated syndactyly. She has atrial septal defect, patent foramen ovale, patent ductus arteriosus, pulmonary stenosis and left ventricular hypertrophy and umbilical hernia besides craniofacial abnormalities. Her karyotype was revealed as 46,XX,del(9)(p22) using conventional cytogenetic analysis and confirmed with FISH analysis. According to the recent studies, the deleted part of 9p in this case contains CER1, FOXD4, FOXP2 and DOCK8 genes and it is suggested that the loss of these genes may be the cause of the phenotypic features.

Key Words: 9p deletion syndrome. FISH. Cytogenetic.

9p delesyon sendromu, 9. kromozomun kısa kolunda meydana gelen kayıplarla (delesyon) karakterize, nadir görülen bir sendromdur. Klinik olarak değişkenlik göstermekle birlikte dismorfik kraniyofasial özellikler (trigonosefali, hipertelorizm, orta hat hipoplazisi, kısa boyun, düşük-malforme ve arkaya dönük kulaklar vb.) konjenital hipotoni, entellektüel yetersizlik, gelişme geriliği başlıca bulgularıdır. Bunların yanı sıra, nadir olmakla birlikte kardiyak defektler, epilepsi, inguinal herni, omfalosel, koanal atrezi, skolyoz, non-ketotik hipoglisemi ve hipopigmentasyon gözlenebilir^{1,2}. Sendromdan sorumlu kromozom kırılma noktalarının

9p22.3-p24.1 olduğu savunulmakta ancak çoğu olguda delesyona eşlik eden farklı kromozomal aberrasyonlar nedeniyle fenotip-genotip ilişkisi net olarak verilememektedir¹. 9p telomer bölgesi delesyonlarının ise bazı 46,XY genotipli olgularda gonadal disjenezi ve karşıt sekse (sex reversal) neden olduğu belirtilmektedir ve bu olgularda 9p24.3 bölgesi sorumlu tutulmaktadır^{1,3}.

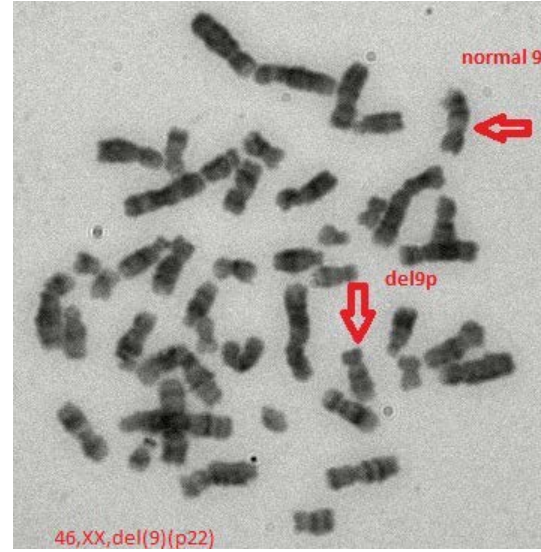
9p delesyon sendromunda genotip-fenotip ilişkisinin kesinlik kazanması için izole delesyonu olan yeni olgular önem taşımaktadır. Sunduğumuz olgu, karakteristik dismorfik kraniyofasial bulguların yanı sıra kardiyak bulguları da olan 46,XX,del(9)(p22) karyotipi özelliği saptadığımız bir vakadır.

Geliş Tarihi: 21.02.2013
Kabul Tarihi: 03.04.2013

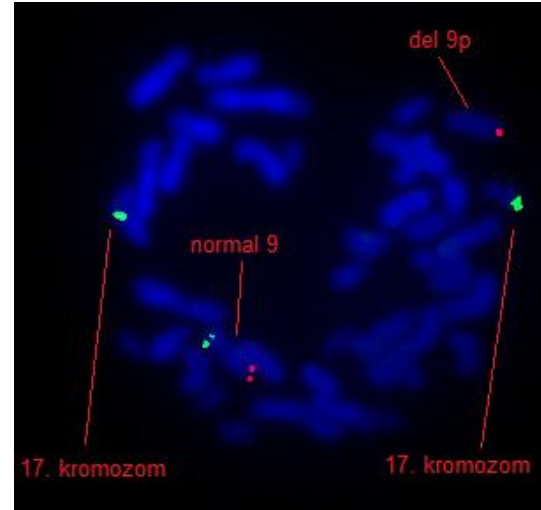
Dr. Tuna GÜLTEN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 0 224 295 43 51
e-posta: tunag@uludag.edu.tr

Olgu

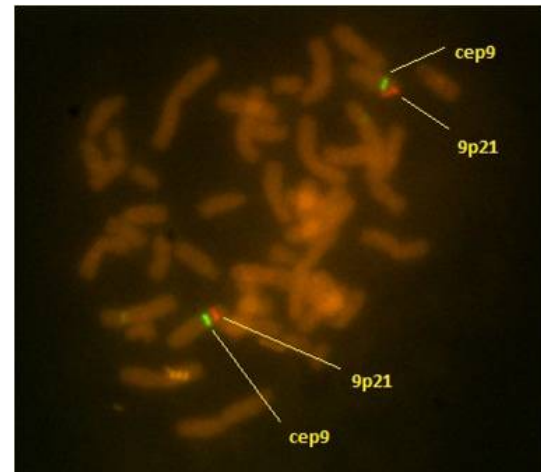
Dismorfik özellikleri nedeniyle polikliniğimize yönlendirilen 14 aylık kız olgu, akraba olmayan anne-babanın ikinci evliliklerinin ilk ve tek çocuğudur. Önceki evliliğinden yaşayan çocuğu olmayan annenin 2 tane isteğe bağlı küretajı mevcuttur. Babanın önceki evliliğinden sağlıklı iki kız çocuğu ve sağ elinde 2-3. ve 4-5. parmakları arasında opere izole sindaktilisi olan bir erkek çocuğu vardır. Olgunun antenatal takibinin düzenli yapıldığı, bu dönemde herhangi bir bulgu saptanmadığı ve termde seksio ile dünyaya geldiği belirtilmiştir. Antenatal dönemde anneye ait öyküde bir özellik bulunmamaktadır. Doğum sırasında kordon dolanması ve mekonyum aspirasyonu öyküsü olan hastanın 2 gün küvezde kaldıktan sonra taburcu edildiği belirtilmiştir. Doğumdaki kilosu 2900 gr olan hastanın fizik muayenesinde saptanan 3/6 sistolik üfürüm nedeni ile yapılan ekokardiyografisinde hafif sol ventrikül hipertrofisi, atrial septal defekt (ASD), patent foramen ovale (PFO), patent duktus arteriozus (PDA), pulmoner stenoz (PS) saptanması ve 1 aylıkken 3 defa apne atağı geçirmesi nedeniyle kardiyak takip altına alındığı belirtilmiştir. Hastanın takibi sırasında durumunun iyiye gittiği ve prognozu açısından kritik olan sol ventrikül hipertrofisinin gerilediği belirtilmiştir. Hastanın yapılan tüm batın ultrasonografik incelemesinde paraumbilikal herni dışında herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır. Fizik muayenesinde belirgin alın, trigonosefali, bilateral epikantus, hipertelorizm, dolgun yanaklar, ince üst dudak, küçük ağız, küçük çene, uzun filtrum, düşük kulaklar, antvert burun delikleri, geniş aralıklı meme başları, paraumbilikal herni, hipoplazik labiumlar, nistagmus, hipotoni, skolyoz saptadığımız hastanın karyotipini periferik kan kromozom analizinde 46,XX,del(9)(p22) olarak gözledik ve sonucu FISH analizi ile konfirme ettik. FISH analizinde telomerik 9p-9q-17q (TelVysion 9p SpectrumGreen, TelVysion 9q SpectrumOrange, TelVysion 17q SpectrumOrange and SpectrumGreen) problemlerini kullanarak telomerik 9p bölgesinin olmadığını ve LSIp16(9p21)/CEP9 probunu kullanarak, 9p21 bölgesinin intakt olduğunu, dolayısıyla bunun interstisyel bir delesyon olmadığını konfirme ettik (Şekil 1, 2, 3). Bu delesyona yol açabilecek dengeli bir rearanjman taşıyıcısı olma olasılığı nedeni ile anne ve babadan yaptığımız karyotip analiz sonuçlarını normal olarak saptadık ve de novo olduğunu düşündüğümüz olguda aileye genetik danışma verdik.



Şekil 1:
46,XX,del(9)(p22)

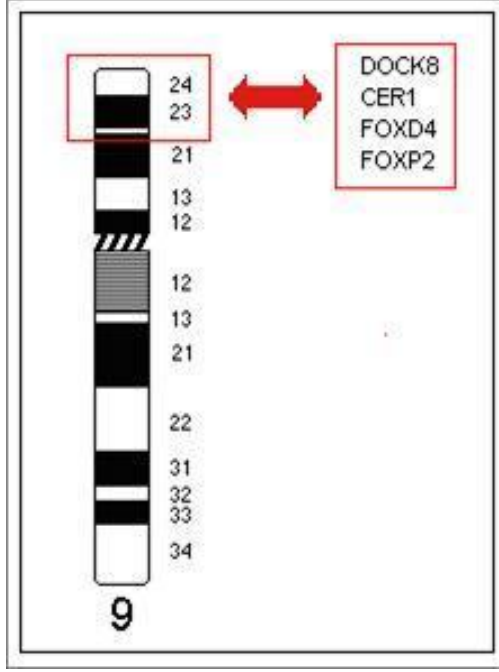


Şekil 2:
Telomerik 9p delesyonu; TelVysion 9p SpectrumGreen, TelVysion 9q SpectrumOrange, TelVysion 17q Spectrum Orange and SpectrumGreen



Şekil 3:
Korunmuş 9p21 bölgeleri; LSIp16(9p21)/CEP9

9p Delesyon Sendromu



Şekil 4:
9p22 delesyonu ve bu bölgedeki kritik genler

Tartışma

9p delesyon sendromu ilk kez 1973 yılında Alfi ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve yayınlanan son araştırmalarda 180'den fazla vaka olduğu bildirilmiştir¹. Literatürde bildirilmiş olan vakaların %85'i de novo delesyon, %15'i ise ebeveyndeki dengeli re-aranjmanların dengesiz yeniden düzenlenmeleri sonucu meydana gelmiştir⁴.

Tanı, klasik sitogenetik inceleme, FISH, array CGH gibi yöntemlerle kesinleştirilir. Tedavi var olan anomalilerin gerektirdiği şekilde semptomatik olarak yapılr ve ağır viseral ya da kardiyak anomali yoksa beklenen yaşam süresi normaldir⁵.

Genetik heterojenite ve klinik olarak değişkenlik gösteren 9p delesyon sendromunda kritik bölge 9p22.3-p24.1 olarak belirlenmiş olmakla beraber fenotipik harita net olarak verilememektedir. Delesyon terminal ya da interstisyel olabilmekte, fenotipik özellikler çok geniş bir spektrum oluşturmaktadır¹. Sunduğumuz olguda 9p22 bölgesini içeren terminal bir delesyon [9p (pter→p22)] vardır. Yapılan araştırmalarda kırılma noktasının genellikle 9p22 olduğu belirtilmiştir. Huret ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmada yaptıkları literatür araştırmasında kompleks karyotip göstermeyen sadece 9p delesyonu olan 39 olgunun 25'inde kırılma noktası 9p22 olarak belirtilmiştir. Kendi sunumları olan ve 9p22'de kırılma noktası saptadıkları bir erkek çocuğunda ise hipertelorizm, trunkal hipotoni, ekstremitelerde hipertoni, küçük burun kanatları, kraniosinostoz saptamışlardır⁶. Yine Chew ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları

çalışmaya göre iki Malezyalı çocukta gözlenen delesyon 9p sendromunda da kırık noktaları 9p22 olarak saptanmıştır. Bu çocuklardan kız olan ilkinde trigonosefali, geniş burun köprüsü, kısa burun, yukarıya dönük burun delikleri, uzun filtrum, palpebral fissürlerin aşağı doğru olması, epikantus, yay şeklinde kaşlar, orta hat hipoplazisi, düşük yerleşimli kulak, uzun parmaklar, parmaklarda ekstra fleksion çizgileri, geniş yerleşimli meme başları, gelişmemiş dış genitaler, anterior yerleşimli anüs, ASD ve pulmoner arter stenozu gözlenmiştir. Erkek olan ikinci olguda ise, trigonosefali, displastik kulaklar ve pre-auriküler pit, uzun filtrum, ince üst dudak, yüksek damak, küçük çene ve ağız, uzun iç şeklinde parmaklar, supraskrotal testis, hipotoni ve PDA gözlenmiştir⁴.

Sunduğumuz olgu 9p delesyon sendromunun karakteristik kraniofasial dismorfik özelliklerini göstermektedir. Bunun yanı sıra ASD, PDA, PFO, PS ve hafif sol ventrikül hipertrofisini içeren konjenital kalp anomalileri ve paraumbilikal herni de dikkat çeken klinik bulgulardır. Literatürde 9p22 bölgesinde kırık saptanan diğer olgularla da uyum göstermektedir. Ancak bulgular bire bir aynı olmadığı gibi 9p22 bölgesi intact olup 9p23 bölgesinde delesyon olan bazı olgularla da benzerlikler göstermektedir². Tablo I'de sunduğumuz olgudaki bulgularla literatürdeki olguların bulguları karşılaştırılmıştır.

9p delesyonu, 9p delesyon sendromunun yanı sıra karşıt seks (seks reversal) hastalarda da saptanmaktadır. Bu iki klinik durum ayrı ayrı olabileceği gibi karşıt seks fenotipini içeren 9p delesyon sendromlu vakalar da mevcuttur. Bu hastalarda komplet female'den hipospadias'a kadar değişen genital fenotipik yapı gözlenebilir. Hem 9p delesyon sendromunun bir parçası olarak hem de izole olarak görülebilen karşıt seks vakalarındaki kritik bölgenin 9p24.3 bölgesi olduğu anlaşılmış ve fenotip, delesyona uğrayan DMRT genleri ile ilişkilendirilmiştir^{1,7}.

Yapılan genotip-fenotip ilişkisi çalışmalarında spesifik genlerin fonksiyonları üzerinde durulmuştur. 9p delesyon sendromunda CER1 geninin trigonosefaliden, FOXD4 ve FOXP2 genlerinin konuşma ve dil gelişimi bozukluklarından, DOCK8 geninin nöbetlerden ve mental retardasyondan sorumlu olabileceği belirtilmiştir². DOCK8 geninin kardiyak anomalilerde de önemli olduğunu bildiren çalışmalar vardır¹. Şekil 4'te 9p22 delesyonuna ait diagram ve bu bölgedeki kritik genler gösterilmiştir.

Sonuç olarak 9p delesyon sendromu nadir görülen, genotipik ve fenotipik heterojenite gösteren bir delesyon sendromudur. Hastalığa neden olan kritik delesyon bölgesinin ve klinik özelliklerle ilgili spesifik genlerin belirlenebilmesi ve daha net bir genotip-fenotip ilişkisinin kurulabilmesi için daha fazla hastada, daha ayrıntılı moleküler analizlerin yapılması gerekmektedir.

Tablo I- Literatürdeki Bulgularla Sunulan Olgunun Karşılaştırılması

LİTERATÜRDEKİ BULGULAR	SUNULAN OLGUDAKİ DEĞERLENDİRME
MENTAL RETARDASYON	+
KONJENİTAL HİPOTONİ	+
TRIGONOSEFALİ	+
BELİRGİN ALIN	+
DÜZ OKSİPÜT	+
EPIKANTUS	+
KÜÇÜK-YUKARI	
ÇEKİK PALPEBRAL ARALIKLAR	+
HİPERTELORİZM	+
ORTA YÜZ HİPOPLAZİSİ	+
KISA BURUN	+
BASIK BURUN KÖKÜ	+
ANTEVERT-KÜÇÜK BURUN DELİKLERİ	+
UZUN FİLTRUM	+
KÜÇÜK AĞIZ	+
KÜÇÜK ÇENE	+
İNCE ÜST DUDAK	+
BELİRGİN DUDAKLAR	-
YÜKSEK-KEMERLİ KAŞLAR	-
KISA-GENİŞ BOYUN	+
GENİŞ ARALIKLI MEME BAŞLARI	+
HİPERKONVEKS-KARE TIRNAKLAR	-
ANORMAL GENİTALYA	(HİPOPLAZİK LABİUMLAR)
DÜŞÜK-MALFORME-ARKAYA	
DÖNÜK KULAKLAR	+
YÜKSEK-DAR DAMAK	-
KLİNODAKTİLİ	-
BRAKİDAKTİLİ	-
KAMPTODAKTİLİ	-
DÜŞÜK ARKA SAÇ ÇİZGİSİ	-
KOANAL ATREZİ	-
SKOLYOZ-KİFOZ	(SKOLYOZ)
KARDİYAK ANOMALİLER	+
İNGÜİNAL HERNİ	-
UMBİLİKAL HERNİ	+
KONUŞMA-DİL BOZUKLUĞU	+
DAVRANIŞ BOZUKLUĞU	-
MİYOPİ	-
NİSTAGMUS	+
STRABİSMUS	-
OMFALOSEL	-
EPILEPSİ	-
NÖROMOTOR GERİLİK	+
PES PLANUS	-
EKSİK-ANORMAL DİŞ YAPISI	-
NON-KETOTİK HİPOGLİSEMİ	-
ENDOKRİN BOZUKLUKLAR	-
APNE ATAĞI	+
HİPERREFLEKSİ-HİPERTONİ	-
EKLEM KONTRAKTÜRLERİ	-
ERKEN PUBERTE	-
NORMAL DOĞUM KİLOSU	+

Kaynaklar

- Onesimo R, Orteschi D, Scalzone M, Rossodivita A, Nanni L, Zannoni Gian F, Marrocco G, Battaglia D, Fundaro C, Neri G. Chromosome 9p deletion syndrome and sex reversal: Novel findings and redefinition of the critically deleted regions. Am J Med Genet 2012;158A:2266-71.
- Hauge X, Raca G, Cooper S, May K, Spiro R, Adam M, Martin L. Detailed characterization of and clinical correlations in ten patients with distal deletions of chromosome 9p. Genet Med 2008;10(8):599-611.
- Oğur G. Kromozom hastalıkları (Chromosome disorders). Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2011;7(2):13-25.
- Chew HB, Thong MK. Partial deletion 9p syndrome in Malaysian children. Med J Malaysia 2010;65(3):215-7.
- Boby J, Karande SC, Lahiri KR, Jain MK, Kanade S. 9p-Syndrome. J Postgrad Med 1994;40:40.
- Huret JL, Leonard C, Forestier B, Rethoré MO, Lejeune J. Eleven new cases of del(9p) and features from 80 cases. J Med Genet 1988;25(11):741-9.
- Barbaro M, Balsamo A, Anderlid BM, Myhre AG, Gennari M, Nicoletti A, Pittalis MC, Oscarson M, Wedell A. Characterization of deletions at 9p affecting the candidate regions for sex reversal and deletion 9p syndrome by MLPA. Eur J Hum Genet 2009;17(11):1439-47.