



WOLF-HIRSCHORN SENDROMU: OLGU SUNUMU*

WOLF – HIRSCHORN SYNDROME: A CASE REPORT

Özgür ÇOĞULU Zülal ÜLGER Tufan ÇANKAYA Cumhuri GÜNDÜZ Ferda ÖZKINAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: Wolf-Hirschhorn sendromu, kromozom 4p

Key Words: Wolf-Hirschhorn syndrome, chromosome 4p

ÖZET

Ondört aylık kız olgu anormal yüz görünümü, büyüme ve gelişmesinde gerilik yakınmalarıyla başvurdu. Özgeçmişinde zamanında normal spontan doğum ile 1250 g doğan olgunun motor-mental gelişiminin geri olduğu tespit edildi. Yapılan muayenesinde büyüme geriliği, öne çıkık alın, hipertelorizm, solda alterman ezotropi, kubbe damak, solda konjenital lakrimal kanal tıkanıklığı, balık ağzı, kısa filtrum, mikrognati, kulak önünde çukurluk, ensede saç çizgisinde düşüklük, hiperkonveks tırnak yapısı, sakral bölgede çukurluk ve hipotoni saptandı. Olgunun çekilen ekokardiyografisinde ASD ve pulmoner stenoz vardı. Denver II gelişim testinin bütün parametreleri 4 ay altında bulundu. Olgu mevcut bulgularıyla 4p delesyon sendromu (Wolf-Hirschhorn Sendromu) olarak düşünüldü ve sitogenetik incelemede 4 .kromozomun kısa kolunda delesyon [46,XX,del(4)(p15.2)] saptandı. Annede dengeli translokasyon [46,XX,t(4:7)(p15.2p2.2)] taşıyıcılığı olduğu saptandı. Aileye genetik danışma verilerek taburcu edildi. Olgu, dismorfolojisi bulunan her olguda sitogenetik araştırmanın yapılması gerektiğini vurgulamak ve 4p delesyon sendromunu (Wolf-Hirschhorn sendromu) gözden geçirmek amacıyla sunuldu.

SUMMARY

We report on a case of Wolf-Hirschhorn Syndrome with motor and mental retardation and dysmorphic facial feature. She was born 1250 g at term. Her parents were first cousins. She had frontal bossing, hypertelorism, esotropia, high palate, congenital lacrimal duct obstruction on the left side, down-turned corners of mouth, short philtrum, micrognathia, auricular pit, low posterior hair line, hyperconvex nail, sacral dimple and hypotonia. Echocardiography showed atrial septal defect and pulmoner stenosis. Denver II developmental screening test represented developmental milestones below 4 months old. Karyotype of case showed [46,XX,del(4)(p15.2)]. Balanced reciprocal translocation was detected in her mother's cytogenetic analysis [46,XX,t(4:7)(p15.2p2.2)]. We present this case because of having a rare chromosomal anomaly besides having consanguineous marriage between her parents. In conclusion it is suggested that cytogenetic analysis is useful and should be performed in all dysmorphic cases with multiple anomalies.

GİRİŞ

4p delesyon sendromu (Wolf-Hirschhorn Sendromu), dördüncü kromozomun kısa kolundaki parsiyel delesyon sonucu ortaya çıkan, ilk kez 1967 yılında tanımlanmış, ender bir sendromdur (1). Prenatal dönemde başlayan

ağır gelişim geriliği, mental retardasyon, hipotoni, epilepsi, kraniyofasiyal anomaliler (hipertelorizm, strabismus, çıkık glabella, yarık damak-dudak, balık ağzı, kısa üst dudak ve filtrum, mikrognati, kraniyal asimetri, preauriküler gamze veya katlantı), ekstremité anomalileri (Simian çizgi, hiperkonveks tırnaklar, talipes ekinovarus, dermal çizgilenmede azalma), kardiyak anomaliler, sakral gamze veya sinüs bu sendromun başlıca bulguları arasındadır (2).

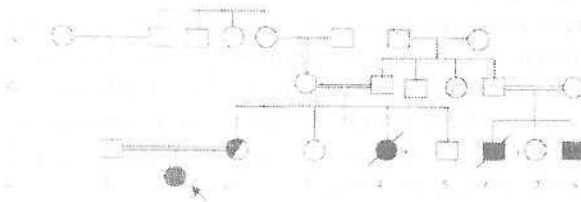
Yazışma adresi: Özgür Çoğulu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir
Makalenin geliş tarihi: 25. 07.2000; kabul tarihi: 17. 01. 2001

Multipl anomalileri olan, klinik olarak 4p- düşünölen ve karyotipik inceleme sonucu ile klinik tanısı doğrulananan, annesinde dengeli translokasyon taşıyıcılığı olan bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

Ondört aylık kız olgu, büyüme-gelişme geriliği, yüzde anormal görünüm yakınmaları ile kliniğimize başvurdu (Şekil 1). Miyadında 1250 g, NSD ile doğan olguda, intrauterin gelişim geriliği tespit edilmiş. Anne, hamileliği sırasında bebeğin hareketlerinin oldukça az olduğunu belirtiyordu. Dört ve on iki aylıkken febril konvülsiyon geçiren olguda, en az iki ayda bir geçirilen sık akciğer enfeksiyonu tanımlanıyordu. Anne-babası arasında akraba evliliği olan olgunun, benzer yüz görünümüne sahip teyzesinin 1,5 yaşında iken eksitus olduğu öğrenildi. Ayrıca annenin amcasının birinci çocuğunun genetik olarak belirtilen bir nedenle kaybedildiği öğrenilmekle birlikte kesin nedenin ne olduğuna dair bilgi edinilemedi. Aynı amcanın ikinci çocuğunun sağlıklı olduğu, hayatta olan üçüncü çocuğun ise spastik ve motor-mental retarde olduğu belirtildi (Şekil 2-II-8).

Fizik bakıda; ağırlık: 5 kg (<3p), boy: 67cm (<3p), baş çevresi: 42 cm (<3p), KN:120/dak, SS: 38/dak,TA: 80/50 mmHg, çevre ile ilgisiz, belirgin hipotonik olan olguda baş kontrolünün olmadığı, destekli oturamadığı saptandı. Göz bakısında hipertelorizm, egzoftalmus, sağ gözde daha belirgin mikroftalmi, solda konjenital lakrimal sistem tikanıklığı (bu nedenle olguya dakriosistorinostomi uygulandı) ve strabismus vardı. Mikrosefalisi olan olguda, çıkık ve belirgin glabella, balık ağzı, kubbe damak, üst dudak ve filtrum kısalığı, mikrognati, saç çizgisi düşüklüğü, preauriküler gamze, sol elde simian çizgi, hiperkonveks tınaklar ve sakral gamze mevcuttu. Kardiyak oskültasyonda, pulmoner odakta 2/6 sistolik üfürüm saptandı.



Şekil 2. Aile ağacı
II-1: Proband'ın annesi ve babası. I-1: Olgunun teyzesi. I-2: Olgunun dedesi. II-2: Olgunun babası. III-1: Olgunun annesi. III-2: Olgunun babaannesi.

Şekil 2. Aile ağacı

Laboratuvar incelemesinde, hemogram, periferik yayma, rutin idrar incelemesi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda bulundu. Olgunun ekokardiyografisinde pulmoner stenoz ve ASD, EEG'sinde subkortikal fotik uyarı ile aktive olan epileptiform potansiyeller tespit edildi. Kemik yaşı geri olan olgunun, Ankara gelişim

tarama testine göre tüm parametrelerin (dil-bilişsel, sosyal beceri, genel gelişim, kaba motor, ince motor gelişim) 4 ayın altında olduğu saptandı. Olgunun karyotipi 46,XX,del(4)(p15.2) olarak bulundu. Ailenin sitogenetik araştırmasında anne karyotipi 46,XX,t(4;7)(p15.2;p22) ve baba 46,XY saptandı. Şu anda gebe olan anneye amniosentez yapılarak, sitogenetik araştırma yapılması planlandı.



Şekil 1. Olgunun yüz görünümü (hipertelorizm, egzoftalmus, sağ gözde daha belirgin mikroftalmi, strabismus, çıkık ve belirgin glabella, balık ağzı, üst dudak ve filtrum kısalığı, mikrognati)

TARTIŞMA

4p delesyon sendromu, dördüncü kromozomun p kolunun distal bölgesindeki delesyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Olguların %87'sinde 'de novo' delesyon, %13'ünde ise ebeveynlerin birinde dengeli translokasyon vardır. Familial translokasyon durumunda delesyon maternal kaynaklı iken, 'de novo' delesyonlarda %80 kaynak paternal kromozomdur (3). Kromozom 4p 16.3 delesyonunun Wolf-Hirschhorn Sendromuna (WHS) neden olduğu bilinmekle birlikte, bu hastalığın kompleks fenotipik özelliklerinin birden fazla genin mutasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, 4p delesyonlu olguların hemen hepsinde LETM-1 geninde delesyon tespit edilmiştir. Kalsiyum bağlayıcı bir proteini kodlayan bu gendeki delesyonun, bu hastalığın nöromusküler bulgularından sorumlu olduğu düşünülmektedir (4).

Şu ana kadar Wolf-Hirschhorn Sendromlu yaklaşık 120 olgu bildirilmiştir. Ancak hastalığın doğal seyri ve prognozu hakkındaki veriler yetersizdir. Bu konuda İtalya'da yapılan bir çalışmada WHS'lu 15 olgunun (12 kız, 3 erkek, 13 tanesi standart sitogenetik çalışma ile 2'si FISH ile tanı almış), uzun dönem (olguların 4 tanesi 16 yıl boyunca) izlemleri yapılmıştır. Olguların 5/15'inde (%33,3) kardiyak malformasyon, 7/15'inde (%46,6) yarı damak-dudak, 13/15'inde (%86,6) yaşla gerileyen epilepsi, %100'ünde ağır gelişim geriliği tespit edilmiştir. Olguların birinde sensorönel sağırılık, birinde ise sağ elde deformite

olduğu saptanmıştır. İki olgunun (4 ve 12 yaş) destekle, 4 olgunun (4,5,5 ve 7 yaş) desteksiz yürüdüğü, olguların tümünde yavaş, fakat sabit bir gelişim gözlemlendiği belirtilmektedir (5). Sunulan olguda da gelişme geriliğinin yanında pulmoner stenoz ve ASD, EEG'sinde subkortikal fotik uyarı ile aktive olan epileptiform potansiyeller tespit edilmiştir. 4p delesyonlu olgular ağır mental-motor retardedir. Erken çocukluk döneminden sonra hayatta kalabilen olgular, yavaş gelişim sergilemekte ve sık solunum yolu enfeksiyonları ile karşı karşıya gelmektedir. Olgunun yapılan muayenesinde çevre ile ilgisiz olduğu, belirgin hipotoni yanında baş kontrolünün olmadığı, destekli oturmadığı saptandı. Ayrıca alınan hikayesinde en az iki ayda bir gibi sık aralıklar ile solunum yolu enfeksiyonları tespit edildi. Yapılan bir çalışmada 13 enfeksiyona eğilimli WHS'lu olgunun 9 tanesinde antikor eksikliği saptanmıştır (İkisinde common variable immün yetmezlik, birinde IGA ve IGG2 subgrup eksikliği, üçünde IG-A eksikliği, üçünde polisakkarid antijene yanıt bozukluğu). T hücre yanıtı ise normal bulunmuştur. Wolf-Hirschhorn Sendromu ile birlikte antikor eksikliğinin birlikte görülmesi,

delesyona uğrayan kromozom bölgesinde, B hücre sistemini etkileyen düzenleyici genin olduğunu düşündürmektedir (6).

Belirgin büyüme ve gelişim geriliği, tipik multiple kraniyofasiyal ve ekstremitte anormallikleri nedeni ile 4p delesyon sendromu olarak düşünülen ve sitogenetik analiz ile tanısı konan olgunun anne ve babası arasında akraba evliliği bulunması, öncelikle otozomal resesif kalıtılan hastalıkları akla getirmekle birlikte, yapılan karyotip sonucu 4 numaralı kromozomun distal ucunda delesyon saptanmıştır. Dolayısıyla multipl anomalileri olan bütün olgularda sitogenetik araştırma yapılmasının önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Dengeli translokasyon [46,XX,t(4;7)(p15.2p2.2)] taşıyıcısı olan annenin, anne, baba ve kardeşlerinde de sitogenetik inceleme planlanmış olup özellikle kardeşlerin incelemeleri ilerideki hayatları açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca sunulan bu olgu translokasyon taşıyıcısı olan anne ve babaların sitogenetik tanılarının sonraki gebeliklerde prenatal tanı için yol gösterici olması açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Leao JC, Bargman GJ, Neu RL, et al. New syndrome associated with partial deletion of short arms of chromosome No. 4. Clinical manifestations of hypospadias, beaked nose, abnormal iris, hemangioma of forehead, seizures, and other anomalies. JAMA 1967; 202: 434-437.
2. Lurie IW, Lazjuk GI, Ussova YI, et al. The Wolf-Hirschhorn syndrome. I. Genetics. Clin Genet 1980; 17: 375-384.
3. Guthrie RD, Aase JM, Asper AC, Smith DW. The 4p- syndrome. A clinically recognizable chromosomal deletion syndrome. Am J Dis Child 1971; 122: 421.
4. Endele S, Fuhry M, Pak SJ, et al. LETM1, a novel gene encoding a putative EF-hand Ca(2+)-binding protein, flanks the Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) critical region and is deleted in most WHS patients. Genomics 1999; 60: 218-225.
5. Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, et al. Natural History of WHS: experience with 15 cases, Pediatrics 1999; 103: 830-836.
6. Hanley Lopez J, Estabrooks LL, Stiehm R. Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome. J Pediatrics 1998; 133: 141-143.

* IV.Prenatal Tanı ve Tibbi Genetik Kongresinde Poster Olarak Sunulmuştur.