

22q11 Delesyonu

Bir vaka takdimi

Münevver Türkmen¹, Tolga Ünüvar², Ayşe Tosun³, Ayvaz Aydoğdu³

Hakan Ulucan⁴, Özlem Giray⁵

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Yardımcı Doçenti, ⁴Tıbbi Genetik Yardımcı Doçenti, ⁵Pediyatrik Genetik Yardımcı Doçenti

SUMMARY: Türkmen M, Ünüvar T, Tosun A, Aydoğdu A, Ulucan H, Giray Ö. (Departments of Pediatrics and Medical Genetics, Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Aydın, Turkey and Department of Pediatrics, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). A case of 22q11 deletion. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 320-323.

The term "22q11 deletion syndrome" includes DiGeorge syndrome, velo-cardial-facial syndrome, and conotruncal anomaly-face syndrome and occurs with the microdeletions in 22q11 chromosomal region. Most significant clinical features are cleft palate, cardiac defects, characteristic facial appearance, timus hypoplasia, hypoparathyroidism and difficulties in speech and eating. Concerning large clinical spectrum of the disease, our case together with rare manifestations such as multicystic kidney, thrombocytopenia and giant thrombocytes is presented as a variant of the 22q11 microdeletion syndrome.

Key words: conotruncal anomaly-face syndrome, DiGeorge, VCFS, 22q11 deletion.

ÖZET: 22q11 delesyon sendromu, DiGeorge sendromu, velo-kardiyo-fasiyal sendrom, konotrunkal anomali yüz sendromunu kapsar ve 22q11 kromozomundaki mikrodelsyonlar ile meydana gelir. En önemli bulguları yarık damak, kardiyak defektler, karakteristik yüz görünümü, timus hipoplazisi, hipoparatiroidizm ile konuşma ve beslenme problemleridir. Multikistik böbrek, trombositopeni ve dev trombositler gibi nadir görülen bulgularıyla hastamız 22q11 mikrodelsyon sendromunun geniş klinik spektrumu içinde sık rastlanmayan bir varyantı olarak sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: DiGeorge, konotrunkal anomali yüz sendromu, VCFS, 22q11 delesyonu.

Velo-kardiyo-fasiyal sendrom (VCFS), 22. kromozomun uzun kolunun kısa segmentindeki bir delesyon sonucu meydana gelir. İnsanlarda en sık görülen genetik bozukluklardan biri olup 2000-4000 doğumda bir görülür¹⁻⁵.

VCFS başlığı altında her sistemi tutabilen birçok anomali bulunmaktadır. Vakaların hepsinde tüm anomaliler %100 bulunmayabilir. En önemli bulguları yarık damak, kardiyak defektler, karakteristik yüz görünümü, hafif öğrenme problemleri, psikiyatrik problemler, göz bulguları, işitme problemleri, immünolojik sorunlar, kas ve iskelet sistemi anomalileri ile konuşma ve beslenme problemleridir¹. VCFS'de %90'nın üzerindeki hastada sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) teknikleriyle 22. kromozomun uzun kolunda

delesyon (22q11) saptanmıştır. Vakaların %90'ında bozukluk yeni mutasyonlar nedeniyle olmakla beraber ailelerin %10'unda otozomal dominant geçiş vardır². Delesyonun büyüklüğü ve lokalizasyonuna göre bulgularda farklılıklar görülmektedir.

Multikistik böbrek, trombositopeni ve dev trombositler gibi seyrek bulgularıyla hastamız 22q11 mikrodelsyon sendromunun geniş klinik spektrumu içinde sık rastlanmayan bir varyant olduğu düşünüldüğünden sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Yirmisekiz yaşındaki sağlıklı anne ile 33 yaşındaki sağlıklı babanın ikinci çocuğu olarak, 39. gebelik haftasında sezaryen ile doğan kız hastanın öyküsünden; annenin gebeliğinin ilk

ayından itibaren düzenli izlemlerinin yapıldığı, üçüncü ayda vajinal kanaması olduğu, vitamin ve demir tedavisi dışında ilaç kullanmadığı ve gebeliğinde herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirmediği öğrenildi. Gebeliğin 36. haftasında yapılan ultrasonografik incelemede sağ üst kadranda multipl ince duvarlı kistik oluşum, alfa-fetoprotein (AFP) yüksekliği (109 IU/ml, normaldi 0-2 IU/ml) ve polihidramnios saptandığı belirlendi. Anne-baba arasında akraba evliliği olmayan hastanın yedi yaşındaki kız kardeşinin sağ ve sağlıklı olduğu saptandı. Anne ve babada dismorfik yüz görünümü yoktu.

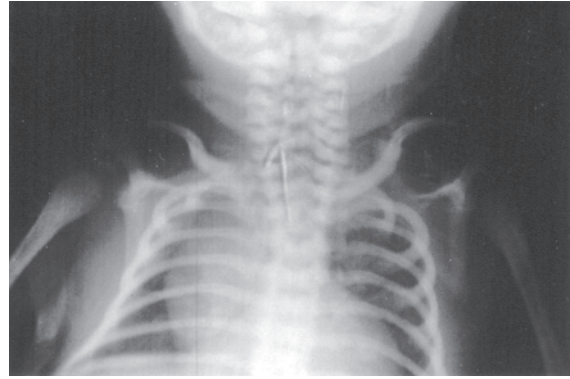
Fizik muayenesinde; genel durum iyi, vücut ağırlığı 3130 gr, ve boy 50 cm ve baş çevresi 33.5 cm idi. Saç ve saçlı deri normal görünümde, ön fontanel 2x2 cm açıklıktaydı. İki kulak kepçesinde de kıvrım artışı vardı. Ağzın muayenesinde yumuşak damak yarık görünümde ve bifid uvula vardı. Dinlemekle her iki hemitoraksta solunum sesleri doğaldı. Aort odağında II/VI şiddetinde sistolik üfürüm ve ejeksiyon kılığı vardı ve periferik nabızlar alınıyordu. Doğumda göbek kordonunda iki arter bir ven vardı. Daha sonra göbek fitiği ortaya çıktı. Karın palpasyonunda karın sol tarafında kosta kavsinden 2-3 cm aşağıda, pelvise kadar uzanan lobüle kitle vardı. Dış genital organlar kız görünümündeydi. Diğer üstem muayeneleri ve yenidoğan refleksleri canlıydı.

Laboratuvar incelemelerinde; hipokalsemi dışında kan biyokimyası ve idrar incelemesi normaldi. Trombositopeni dışında tam kan sayımı normal olarak değerlendirildi. Periferik kan yaymasında iri, tekli dev trombositleri vardı. Ortalama trombosit hacmi 10,9 fl (normali 7.4-10.4 fl) olarak saptandı. Ristosetin, ADP ve kollajen ile trombosit agregasyonu normaldi. AFP 1000 IU/ml'nin üzerinde ölçüldü (normali 0-5.8 IU/ml), parathormon düzeyi, TORCH serolojisi normaldi. T lenfosit panelinde; T lenfosit (CD3+/CD45+) %50 (normali %55-84), NK lenfosit (CD16+56+/CD45+) %40 (normali % 5-27), B lenfosit (CD19+/CD45+) %8 (normali %6-25), T süpresör lenfosit (CD3+8+/CD45+) %8 (normali %13-41), T helper lenfosit (CD3+CD4+/CD45+) %41 (normali %31-60) bulundu.

Doğumda solunum sıkıntısı olmayan ve yapılan muayenesinde bifid uvula ve yumuşak damak yarığı saptanan hasta beslenme sırasında oksijen saturasyonunda düşüklük ve peroral

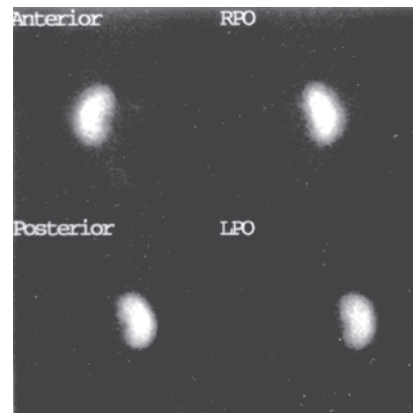
siyanoz olması nedeniyle izlendi ve oksijen saturasyonlarının %88-90 civarında seyrettiği görüldü. intravenöz beslenmeye başlandı.

Doğumunun ikinci saatinde çekilen akciğer grafisinde timus gölgesi gözlenmedi, kalp tepesi yukarıya kalkık görünümdeydi (Şekil 1). Tüm iskelet grafileri normaldi. Ekokardiyografik bulgularıyla pulmoner atrezi, VSD, ASD ve PDA düşünüldü. Daha sonra yapılan anjiyografide Fallot tetralojisi ve pulmoner atrezi ve trunkus arteriozus tip 4 saptandı.



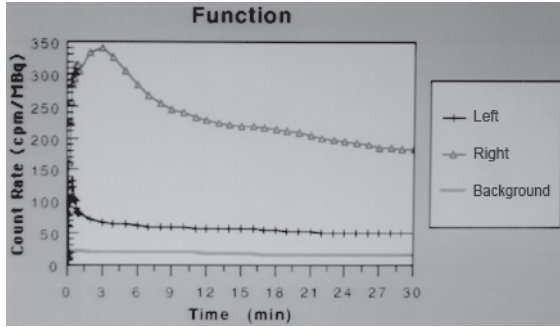
Şekil 1. Akciğer grafisinde timus gölgesinin gerilememesi, kalp apeksinin yukarıya kalkık görünümü.

Karın ultrasonografisinde sağ böbrek normal boyutlarda, kortikomedüller ayırım yapılmakta, sol böbrekte en büyüğü 20 mm ekzofitik, parankim yerleşimli, multikistik yapı, kistlerin birbiriyle birleşme eğiliminde olduğu ve sol böbreğin sol iliak fossaya kadar indiği gözlemlendi. Kranial ultrasonografisi normaldi. DMSA'da sağ böbreğin kortikal fonksiyonları normal olarak izlenirken sol böbrek sintigrafik olarak izlenmedi (Şekil 2). Merkaptoasetilglisin-3'de



Şekil 2. DMSA'da sağ böbreğin kortikal fonksiyonları normal olarak izlenirken sol böbrek sintigrafik olarak izlenmedi.

(MAG3) ise tüm fonksiyonları ileri derecede azalmış sol böbrek izlendi (Şekil 3). Voiding sistoüretrografide veziköüretal reflü yoktu. Göz dibi bakısında patoloji saptanmadı. Karyotip analizinde 46,XX bulundu. FISH (fluorescence in situ hybridization) çalışmasında DG (22q11) probu kullanılmış ve ilgili loküste (22q11) delesyon saptandı. Bulgular Nikon fluorescent mikroskop ile görüntüldü.



Şekil 3. Merkaptosetilglisin-3'de (MAG3) ise tüm fonksiyonları ileri derecede azalmış sol böbrek.

İmmün trombositopeni tanısına yönelik olarak annede bakılan direkt Coombs testi negatif olup, trombosit sayısı normaldi. Hastanın izleminde hipokalseminin olması ve grafide timusun görülememesinden dolayı DiGeorge sendromu yönünden bakılan parathormon düzeyi normal saptandı. İmmün yetmezlik açısından yapılan lenfosit profilinde total ve T supressör lenfosit sayıları düşük saptandı. Bu bulgularıyla hasta VCFS olarak düşünüldü.

Halen 13 aylık olan hastaya kardiyak cerrahi ve damak düzeltme operasyonu yapılması planlandı. İşitme yönünden yapılan testler de normaldi ve bu yönden de klinik izleme alındı.

Tartışma

Hastamızda bifid uvula, sert damağın arka kısmında membranöz yarıq, Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, trunkus arteriozus tip 4, sol multikistik displastik böbrek, trombositopeni, dev trombositler, total ve T süpressör lenfosit sayıları düşüklüğü, göbek fitiği ve hipokalsemi bulguları ile 22q11 delesyonu düşünüldü ve sitogenetik inceleme ile doğrulandı.

VCFS ve DiGeorge sendromunun aynı genlerdeki mutasyon sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. DiGeorge sendromu konotrunkal kardiyak anomali, hipokalsemi, immün yetmezlik, timus aplazisi ve yarıq damak ile karakterizedir³. Otozomal dominant

DiGeorge anomalisi olduğu düşünülen ailelerde doğru tanı için VCFS'un araştırılması gerektiğini önerilmektedir. Hastamızda ise parathormon düzeyi normal olması ve ek anomaliler de bulunması nedeniyle bu sendromdan uzaklaşıldı.

VCFS'li hastaların yüz görünümünde dar palpebral fissürler, şiş göz kapakları, kare burun kökü, fasyal asimetri, mikrocefali, olağan dışı ve biçimsiz kulaklar vardı^{1,5}. VCFS'nin en sık görülen yarıq damak sendromu olduğu ileri sürülmüştür⁶. Bu hastalarda yumuşak veya sert damak patolojileri veya submukoz damak yarığı bulunur. Bunun sonucunda da burundan konuşma, konuşma ve işitme güçlüğü ve beslenme zorlukları gelişebilir. Hastamızda da bifid uvula ve membranöz yarıq saptanmıştır.

VCFS'da en sık karşılaşılan kalp anomalileri trunkus arteriosus, Fallot tetralojisi, VSD'li pulmoner atrezi, pulmoner kapak yokluğu sendromu, kesintili aortik ark tip B ve büyük arterlerin D-transpozisyonudur⁶. Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi ve trunkus arteriozus tip 4 saptanmıştır.

Bu hastaların gözlerinde küçük optik disk ve tortiyöz damarlar olduğu⁸, bilateral kataraktın görülebileceği⁶ bildirilmişse de bizim vakamızda göz muayenesi normal olarak değerlendirildi.

1997 yılında Devriendt ve arkadaşları⁹, unilateral renal agenezi ve karşı tarafta multikistik renal displazi saptanan bir dişi fetus bildirmişlerdir. Bu fetusun anne ve babasında VCFS'un dismorfik özellikleri ve 22q11 delesyonları olmasına rağmen bebekte VCFS'u düşündürecek diğer dismorfik anomaliler saptanmamıştır. Vakamızda ise yapılan görüntüleme yöntemleri sonucunda sol multikistik displastik böbrek olarak değerlendirildi ve sağ böbrekte herhangi bir patoloji saptanmadı. Anne ve babanın sitogenetik çalışması planlandı.

Amniyotik sıvıda artmış AFP değerine neden olan fetal anomaliler içinde anensefali, spina bifida, ekzomfolos-gastroşizis, konjenital nefrozis, fetal ölüm ve fetal teratom sayılabilir⁸. Hastamızdaki serum AFP değerindeki yüksekliğin böbrek anomalisine bağlı olabileceği düşünüldü.

1998 yılında Van Geet ve arkadaşları⁹, VCFS ve 22q11 delesyonlu hastalarda trombosit sayısında azalma ve dev trombositlerin olduğunu, trombosit büyüklüğündeki belirgin artışların VCFS klinik tanısında pozitif bir belirti olabileceğini belirtmişlerdir. Yine dev trombosit

sendromu ya da Bernard Soulier sendromunun nedenlerinden olan GP1BB gen mutasyonlarının aynı kromozom lokalizasyonunda olduğu gösterilmiştir¹⁰. Bu vakada da trombositopeni ve dev trombositler vardı. Ancak trombosit agregasyon testleri normal olduğu için Bernard-Soulier sendromu düşünülmedi.

VCFS'li hastalarda bu bulguların dışında daha seyrek olarak kısa boy, ince el ve parmaklar, mental retardasyon, ufak kulak anomalileri, inguinal herni, immün yetmezlik ve hipokalsemi de görülebilir^{1,13}. Hastamızda da total ve T süpresör lenfosit sayıları düşüklüğü, umbilikal herni ve hipokalsemi vardı.

Sonuç olarak; şimdiye kadar bildirilen benzer vakalar, tutulan sistemlerin baskın fenotipine göre konotrunkal anomali yüz sendromu¹⁴, CATCH 22, Shprintzen ya da VCFS sendromu olarak isimlendirilmekte olup biz muhtemelen yeni mutasyon sonucu oluşan bu vakamızı son önerilere uyararak "22q11 delesyon sendromu" olarak isimlendirmeyi uygun bulduk.

KAYNAKLAR

1. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Young D, et al. The velo-cardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis. *Pediatrics* 1981; 67: 167-172.
2. Kelly D, Goldberg R, Wilson D, et al. Confirmation that the velo-cardio-facial syndrome is associated with haplo-insufficiency of genes at chromosome 22q11. *Am J Med Genet* 1993; 45: 308-312.
3. Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, et al. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 261-268.
4. Ardinger HH, Ardinger RH. Historical perspectives of velo-cardio-facial syndrome. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2002; 15: 89-92.
5. Shprintzen RJ, Wang F, Goldberg R, Marion R. The expanded velo-cardio-facial syndrome (VCF): additional features of the most common clefting syndrome. *Am J Hum Genet* 1985; 37: A77.
6. Young D, Shprintzen RJ, Goldberg RB. Cardiac malformations in the velocardiofacial syndrome. *Am J Cardiol* 1980; 46: 643-648.
7. Devriendt K, Moerman P, Van Schoubroeck D, Vandenberghe K, Fryns J-P. Chromosome 22q11 deletion presenting as the Potter sequence. *J Med Genet* 1997; 34: 423-425.
8. Tunçbilek E. Genetik danışma ve doğum öncesi tanı. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni*, 2002; 6: 27-32.
9. Fitch N. Velo-cardio-facial syndrome and eye abnormality. *Am J Med Genet*. 1983; 15: 669.
10. Ludlow LB, Schick BP, Budarf ML, et al. Identification of a mutation in a GATA binding site of the platelet glycoprotein Ibbeta promoter resulting in the Bernard-Soulier syndrome. *J Biol Chem* 1996; 271: 22076-22080.
11. Ryan, A.K, Goodship, J A, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798-804.
12. Matsuoka R, Takao A, Kimura M, et al. Confirmation that the conotrunkal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11.2. *Am J Med Genet*. 1994; 15: 53: 285-289.