

IVF İkiz Eşi Olan Bebeğe Duodenal Atrezi ve De Novo Distal 10q Delesyon Sendromu Birlikteliği

Çiğdem AYDOĞMUŞ *, Muhittin ÇELİK *, Kanay YARARBAŞ **, Sema ACAR *, Mehmet Gökhan RAMOĞLU *, Fatma KARA *, Taliha ÖNER *, Tuba KOÇKAR *, Ayşegül KUŞKUCU **, Hüseyin ALDEMİR *

ÖZET

Onuncu kromozom uzun kolunda terminal delesyon nadir görülür ve kırılma noktaları değişkendir. Hastaların fenotipik özellikleri; çıkık alın, basık ve geniş burun kökü, yarık damak, mikrognati, düşük kulak gibi yüz anomalileri, postnatal büyüme-gelişme geriliği, mental retardasyon, kardiyak ve genitoüriner defektlerdir. Olgumuzda bu bölge kayıplarında bildirilmemiş duodenal atrezi varlığı söz konusu olup, bu tür parsiyel monozomi olgularında moleküler düzeydeki çalışmalarla detaylı haritalama yöntemlerinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Özellikle intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi yardımcı üreme yöntemlerinin kullanımıyla infertilite tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Bu prosedürler sonrası oluşan gebelikler yakından takip edilmekte ve doğan bebekler rutin takibe alınmaktadır. Bu yöntemlerin kullanılmasıyla doğan bebeklerde konjenital anomali sıklığının artış gösterdiği tartışmaları sürmektedir. Olgumuzda yardımcı üreme yöntemi – yeni oluşmuş (de novo) kromozom anomalisi birlikteliği söz konusudur.

Anahtar kelimeler: kromozom delesyonu, 10q delesyonu, IVF, duodenal atrezi

SUMMARY

Deletions of long arm of chromosome 10 is a rare entity and the breakpoints show a heterogeneous pattern. Phenotype usually shows frontal bossing, broad nasal bridge, cleft palate, micrognathia and other facial features next to growth retardation, Mental deficit, cardiac and urinary abnormalities.

There are some novel features in this report of a patient with a 10q26 deletion, such as the presence of duodenal atresia so detailed mapping is necessary for such cases but in our case it was not possible because of insufficient material.

Key words: chromosomal deletion, 10q deletion, IVF, duodenal atresia

GİRİŞ

Onuncu kromozom uzun kolunda terminal delesyon ender olarak görülür ve kırılma noktaları değişkendir ⁽¹⁾. Hastaların fenotipik özellikleri; çıkık alın (frontal bossing), basık ve geniş burun kökü, yarık damak, mikrognati, düşük kulak gibi yüz anomalileri, postnatal büyüme- gelişme geriliği, mental retardasyon, kardiyak ve genitoüriner defektlerdir ⁽²⁾. 10q26 terminal delesyonu tanısı alan hastamızı literatür eşliğinde gözden geçirdik.

Alındığı tarih: 01.10.2009

Kabul tarihi: 20.11.2009

* S. B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği

** S. B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Birimi

OLGU

Altı aylık kız bebek, öksürük, ateş yakınması ile başvurdu. Hastanın öyküsünden aralarında akrabalık bulunmayan infertil anne ve babanın ilk IVF denemesinden, 29 gestasyon haftasında, 1,150 g ağırlığında C/S ile ikiz eşi olarak doğduğu öğrenildi. Serviste izlenirken postnatal 4. günde safralı kusmaları gelişmiş, duodenal atrezi tanısı olarak opere edildi. Fizik muayenesinde ağırlık 2,000 g (<3p) ve boy 40 cm (<3p) idi, ön fontaneli 3 cm çapında ve geniş olarak not edilmişti. Hafif fasial asimetri, üçgen yüz, yüksek ve düz alın, büyük ve düşük kulak, ciddi hipertelorizm, dar palpebral fissur, sağ gözde mikroftalmi, strabismus, geniş ve hafif yüksek burun kökü, büyük ve öne bakan burun delikleri, retrognati, uzun filtrum, ince dudaklar, yarık ve yüksek damak, bilateral ayak 5. parmakta klinodaktili, sağ ayak 2. parmak

deformitesi mevcuttu. Şüpheli kliteromegalisi vardı. Kardiyolojik muayenesinde 3/6 sistolik sufl olması nedeniyle yapılan ekokardiyografide fallot tetralojisi saptandı. Batın ve pelvik USG'de böbrekler ve iç genital organlar normal olarak rapor edildi. Eşlik edebilecek immun yetersizlik olasılığına karşı yapılan tetkikleri normaldi.

Kromozom analizinde 46, XX, del(10)(q26→qter) bulundu. Anne, baba ve ikiz kardeş kromozom incelemeleri normaldi ve olgu de novo distal 10 q delesyon sendromu kabul edildi. Bebek tekrarlayan pnömoniler sonucu kaybedildi ve ileri tetkik planlanamadı.

TARTIŞMA

Onuncu kromozom uzun kolunda interstiyel veya terminal delesyon ender olarak görülür ⁽¹⁾. Bugüne kadar 10q delesyonu tanısı alan 65 hasta bildirilmiş olup, 51'i saf 10q terminal delesyonudur ^(1,5,7). Kırılma noktaları değişkendir, en sık 25 ve 26 bölgesinde bildirilmiştir. 10q25 delesyonları 10q26'ya kıyasla daha fazla ciddi konjenital anomalilere yol açıyor görülmektedir ⁽¹⁾. Yapılan bir çalışmada del10q25 olgularında konjenital kalp anomalisi % 71, anogenital anomaliler % 86 oranında bildirilirken; q26 delesyonlarında kalp anomalisi % 21, anogenital anomali % 26 oranında bildirilmiştir ⁽⁸⁾.

10q delesyon sendromlarının karakteristik fenotipik özellikleri bulunmaktadır. Sıklıkla rastlanan klinik bulgular; pre ve postnatal büyüme geriliği, psikomotor ve/veya mental gerilik, hipotoni, konjenital kalp hastalığı, genital anomaliler, üriner sistem anomalileri, mikrosefali, belirgin ve geniş burun kemeri, düşük kulak, hipertelorizm ve strabismusu içeren yüz anomalileri ve parmak anomalileridir ⁽¹⁻⁷⁾. 1985 ve 1989'da bildirilen toplam 28 10q sendromlu hasta gözden geçi-

rildiğinde % 39 SGA, % 74 büyüme geriliği ve % 100 psikomotor retardasyon belirlenmiştir. Sık görülen kraniofasial bulgular ise % 86 hipertelorizm, % 75 strabismus, % 89 burun kemeri belirginliği, % 71 büyük veya malforme kulaklardı ^(9,10). Hastamızda da bildirilen olgulardakine benzer şekilde büyüme geriliği, düşük kulak, kliteromegali, frontal bossing, bilateral ayak 5. parmakta klinodaktili, mikrognati, hafif hipertelorizm, strabismus, yarık ve yüksek damak, kısa filtrum, fasial asimetri mevcuttu.

Onuncu kromozom uzun kol terminal ucunda önemli fonksiyonları olan birkaç gen yerleşim göstermektedir ⁽⁶⁾. Bunların bulunduğu bölgeler sırasıyla DOCK1-PAX2- GFRA1- EMX2- FGFR2 ürogenital organların, D10S1483- D10S217 markırılarının işaret ettiği bölgeler ruhsal, CTBP2- DRD11P- DPYSL4 davranış ve mental, D10S1679 marker bölgesi kardiyak gelişimde rol alır görülmektedir ^(6,7). Terminal bölgenin delesyonunda burada yerleşen genler etkileneceğinden sistem gelişimlerinde sorun olur ve klinik bulgular ortaya çıkar. Konjenital kalp hastalığı Shapiro ve Wulfsberg'in bildirdiği çalışmalarda yaklaşık % 32 oranında bulunmuştur. Kalp anomalisi olarak bugüne kadar PDA, aort stenozu, VSD, truncus arteriosus, Fallot tetralojisi, çift aortik ark, hipoplastik sol ventrikül, çift çıkışlı sağ ventrikül, pulmoner hipertansiyonla beraber VSD bildirilmiştir ^(9,10). Hastamızda da yapılan ekokardiyografik incelemesinde Fallot tetralojisi saptanmıştır.

Onuncu kromozom uzun kolu normal erkek tipte genital yapı gelişiminde önemli role sahiptir. Bu bölgeyi etkileyen mutasyonlarda karyotip 46 XY olmasına rağmen kız yönünde genital yapı veya interseks tipte fenotipler oluşabilir. Bunun yanı sıra kuşku genital yapı, küçük fallus, perineal hipospadias, kriptorşidizm ve kızlarda hipoplastik dış genital yapı

görülebilir ⁽¹⁾. Olgumuz 46,XX karyotipindeydi, klieromegali dışında genital anomalisi yoktu.

Onuncu kromozom uzun kolu delesyon sendromlarında sıklıkla tesbit edilen üriner anomaliler vezikoürteral reflü, hidronefroz, megaüreter, megamesane, intrarenal reflü ve böbrek boyutlarının küçük olmasıdır ⁽¹⁻⁷⁾. Olgumuzda üriner anomalie rastlanmadı.

CTBP2- DRD11P- DPYSL4 bölgelerini etkileyen mutasyonlarda davranış bozukluğu, ruhsal ve mental sorunlar görülür. Araştırmalar sonucunda bipolar bozukluk, hiperaktivite, dikkat eksikliği, uyku gereksiniminin azalması, agresif davranışlar, kendine zarar verme eğilimi görülebileceği bildirilmiştir. Özellikle bu grup sorunların prognozu kötü yönde etkilediği yayımlanmıştır ^(2,3,7). Hastamızın yaşının küçük olmasından dolayı bu durum değerlendirilemedi. Duodenal atrezi varlığı bu bölge delesyonunda ilk kez bildirilmektedir.

İnfertilite genetik danışma açısından zorluk çıkaran bir tıbbi sorundur. Yeni yöntemler sayesinde özellikle erkek infertilitesinde önemli aşamalar kaydedilmiş olması altta yatan genetik nedenin de kuşaklar arasında geçişine neden olmaktadır. Bu gerçeklik dışında yöntemlerin yarattığı genetik riskler hakkında tutarlı ve kesinleşmiş kanıt yoktur. Konuyla ilgili son yıllarda çıkan en geniş serilerden biri Pinborg ve ark.'nın dahil, tartışma bir karara bağlanamamıştır ⁽¹¹⁾. Bu yöntemlerle çoğul gebeliklerin ve erken doğumların artmış olması, prematuriteye özgü komplikasyonlarda artış sağlamıştır. Olgumuzda olduğu gibi de novo kromozom kusurları, bunun dışında tek gen defektleri veya multifaktoryal hastalıkların yardımcı üreme yöntemleri ile daha sık görülüp görülmediği ise tartışılmaya devam edecektir. Bu olguda kayıp bölgeyi

ilgilendiren yeni klinik bulguların varlığı, bunun bir IVF gebeliği olmasından kaynaklanan tartışmalara paralel öneme sahip olmaktadır. Örnek yetersizliği ve olgunun kaybedilmesi nedeniyle uygulanamamış olsa da; bu tür olgularda ayrıntılı haritalama ve kırık noktalarının kesinleştirilmesi etiyoloji, prognoz tayini ve yeni genlerin varlığının öngörülmesi açısından önem göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. **Woggoner DJ, Chow CK, Dowton SB, Watson MS.** Partial monosomy of distal 10q: Three new cases and a review. *American Journal of Medical Genetics* 1999; 86:1-5.
2. **Scigliano S, Grègoire MJ, Schmitt M, Jonveaux PH, LeHeup B.** Terminal deletion of the long arm of chromosome 10. *Clin Genet* 2004; 65:294-8.
3. **Irving M, Hanson H, et al.** Deletion of the distal long arm of chromosome 10; Is there a characteristic phenotype? A report of 15 de novo and familial cases. *American Journal of Medical Genetics* 2003; 123A:153-63.
4. **Leonard NJ, Harley FL, Lin CC.** Terminal deletion of chromosome 10q at band 26.1: Follow-up in an adolescent male with high-output renal failure from congenital obstructive uropathy. *American Journal of Medical Genetics* 1999; 86:115-7.
5. **Kehrer-Sawatzki H, Daumiller E, Müller-Navia J, et al.** Interstitial deletion del(10)(q25.2q25.3~26.11)- case report and review of the literature. *Prenat Diagn* 2005; 25:954-9.
6. **Ogata T, Muroya K, Sasagawa I, et al.** Genetic evidence for a novel gene(s) involved in urogenital development on 10q26. *Kidney International*, 2000; 58:2281-90.
7. **Courtens W, Wuyts W, Rooms L, et al.** A subterminal deletion of the long arm of chromosome 10: A clinical report and review. *American Journal of Medical Genetics* 2006; 140A:402-9.
8. **Borovik CL, Brunoni D.** Terminal deletion of chromosome 10q26 due to a paternal translocation (7;10)(q36;q26). *Am J Med Genet* 1991; 41:534-6.
9. **Shapiro SD, Hansen KL, et al.** Deletions of the long arm of chromosome 10. *Am J Med Genet* 1985; 20:181-96.
10. **Wulfsberg EA, Weaver RP, et al.** Chromosome 10qter deletion syndrome; a review and report of the three new cases. *Am J Med Genet* 1989; 32:364-7.
11. **Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, et al.** Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10362 non IVF twins born between 1995 and 2000. *Human Reproduction* 2004; 19(2):435-41.