

# Bir Olgu ile Wolf-Hirschhorn Sendromu

Ayşe Kartal<sup>1</sup>, Betül Kılıç<sup>1</sup>

## ÖZET:

### Bir olgu ile Wolf-Hirschhorn sendromu

Wolf-Hirschhorn sendromu (WHS), 4. kromozomun kısa kolunun distal kısmında delesyon (4p-) sonucu oluşan, psikomotor geriliğe genellikle prenatal ve postnatal büyüme geriliğinin eşlik ettiği, ağır mental retardasyon, tipik yüz anomalileri, orta hat defektleri, iskelet anomalileri, hipotoni ve nöbet varlığı ile karakterize nadir görülen bir genetik hastalıktır. Burada, intrauterin büyüme geriliği, atipik yüz görünümü, nöbet ve anormal elektroensefalografi bulguları olan karyotip analizi ile kesin tanı alan 16 aylık WHS'li bir kız olgu sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Wolf Hirschhorn sendromu, sitogenetik analiz, kromozom 4p

## ABSTRACT:

### A case with Wolf-Hirschhorn syndrome

Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) is a rare well-known genetic condition resulting from a distal deletion of the short arm of chromosome 4, is usually associated with marked prenatal and postnatal growth retardation with psychomotor delay, profound mental deficiency, typical facial anomalies, midline defects, skeletal anomalies, hypotonia and seizures. We herein report a 16-month-old girl with severe intrauterin-growth-retardation, atypical facial anomalies, seizures and abnormal electroencephalography that was diagnosed with karyotype analysis.

**Key words:** Wolf Hirschhorn syndrome, cytogenetic analysis, chromosome 4p

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(2):152-4



<sup>1</sup>Inönü Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Betül Kılıç,  
Inönü Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya-Türkiye

Telefon / Phone: +90-505-944-4945

E-posta / E-mail:  
betulkc82@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
28 Ekim 2014 / October 28, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
8 Aralık 2014 / December 8, 2014

## GİRİŞ

Wolf Hirschhorn Sendromu (WHS) 4. Kromozomun kısa kolundaki parsiyel delesyon sonucunda ortaya çıkan ve ilk kez 1967 yılında tanımlanmış nadir görülen bir sendromdur (1). Olguların %85'inde 'de novo' delesyon, %15'ünde ise ebeveynlerin birinde dengeli translokasyon vardır. Familial translokasyon durumunda delesyon %66 maternal kaynaklı iken, 'de novo' delesyon varlığında ise problem %80 paternal kromozomdan kaynaklanır (2).

Tipik klinik bulguları genellikle yaşamın ilk yıllarında gözlenir. Prenatal ve postnatal dönemde ağır büyüme ve gelişme geriliği, beslenme zorlukları, epilepsi, kraniofasial anomaliler (hipertelorizm, çıkık glabella, yüksek yerleşimli kaşlar, basık burun kökü, mikrognati), orta hat defektleri (yarık damak/dudak, hipospadias, kafa derisi anomalileri), konjenital kalp

defektleri, renal ve oftalmik anomaliler (iris kolobomu, mikroftalmi, strabismus) ile iskelet anomalileri bu sendromun başlıca bulguları arasındadır (1).

Bu yazıda multiple anomalileri ve nöbetleri olan, klinik olarak WHS düşünülen ve karyotipik inceleme ile genetik tanısı doğrulanan bir olgu sunulmaktadır.

## OLGU

16 aylık kız hasta, büyüme ve gelişme geriliği, anormal yüz görünümü nedeniyle kliniğimize getirildi (Resim 1). Prenatal takiplerinde intrauterin gelişme geriliği tespit edilen olgumuz, miyadında, normal spontan vajinal yolla, 1700 gram olarak, hastanede doğmuştu. Postnatal dönemde 15 gün solunum sıkıntısı ve beslenme güçlüğü nedeniyle yenidoğan yoğun bakım servisinde takip edilen hastanın daha sonraki dönemlerde de alt solunum yolu enfeksiyonu nede-



Resim 1

niyle hastaneye sık yatış öyküsü vardı. Aile tarafından 12. ayında başlayan, özellikle uyanık dönemde olan ve gün içinde çok sayıda tekrar eden tonik vasıfta nöbet tarifleniyordu. Soygeçmişinde; aralarında akrabalık olmayan anne ve babanın ilk ve tek çocuğu olduğu, ailede benzer yüz görünümüne sahip herhangi birinin olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede; ağırlık 4.7 kilogram (<3p), boy 66 cm (<3p), baş çevresi 38.5 cm (<3p) olarak ölçüldü. Etrafla ilgisiz olup, düz oksiput, belirgin alın, burun kökü basıklığı, hipertelorizm, büyük ve öne eğilimli kulak kepçeleri, kısa filtrum, mikrognati, balık ağız, her iki elde kortikal başparmak ve her iki ayak 3. ve 4.parmaklarda sindaktili mevcuttu. Gövde ve extremitte tonusu azalmış, baş kontrolü yoktu. Kardiyak oskültasyonda pulmoner odakta 2/6 sistolik üfürüm saptandı.

Laboratuvar incelemesinde; hemogram, periferik yayma, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleriyle rutin idrar incelemesi normal sınırlardaydı. Hastanın eko-kardiyografisinde pulmoner stenoz, sekundum atrial septal defekt (ASD), ince patent duktus arteriosus (PDA), üriner ultrasonografisinde her iki böbrek parankim ekojenitesinde grade 2 düzeyinde artış, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ise korpus kollozum agenezisi tespit edildi. Bilateral sensörinöral tipte işitme kaybı da olan olgunun elektroensefalografi (EEG)'sinde de jeneralize epileptik anormallik saptanarak nöbetine yönelik fenobarbital tedavisi başlandı. Olgunun karyotipi 46, XX, del(4)(p16) bulundu. Bu bulgularla Wolf Hirschhorn Sendromu tanısı alan hastamızın ailesi genetik danışmanlık için yönlendirildi.

## TARTIŞMA

WHS, MSX1 genini kodlayan 4. kromozomun kısa kolunda mikrodelyasyon (del 4p16.3) sonucu oluşan konjenital bir hastalık spektrumudur (1). WHS insidansı 1/50.000-100.000 canlı doğumdur. Kızlarda iki kat fazla görülür (3). Etkilenen kromozomal materyalinin büyüklüğü ile orantılı olarak klinik anormallikler de şiddetli olur (4). MSX1 gen ekspresyonu mezenkimal değişim ile karakterize olup mutasyon varlığında ektodermal ve mezodermal yapı bozuklukları (diş ve damak yapısında anomaliler vb.) oluşur (5).

Geniş burun kökü, yüksek ve belirgin alın ile karakterize olan ve "yunan miğferi" olarak isimlendirilen fenotipik görünüm literatürde WHS'a özgü yüz görünümü olarak tanımlanmıştır (3,6). Diğer fasiyal bulgular; mikrognati, kısa filtrum, hipertelorizm, balık ağız görünümüdür (1). Etkilenmiş bireylerde görülme sıklığı değişmekle birlikte eşlik eden diğer anomaliler pre/postnatal büyüme geriliği, hipotoni, nöbetler, kardiyak defektler, gelişme geriliği, mental retardasyon, işitme defektleri, iskelet anomalileri, skolyoz/kifoz, yarık damak/dudak, genitoüriner anomaliler, yapısal beyin anomalileri, oftalmolojik anomaliler (iris kolobomu, mikroftalmi, strabismus), beslenme problemleri ve immün yetmezliktir (1,2).

Sunulan olguda da belirgin alın, burun kökü basıklığı, hipertelorizm, kısa filtrum, mikrognati ve balık ağız gibi tipik fasiyal bulguların yanı sıra gelişme geriliği, pulmoner stenoz ve ASD, EEG'sinde de jeneralize epileptik anormallik tespit edildi.

Multipl konjenital anomalilere sahip WHS'lu olgular genellikle ilk 1 yaş içinde kaybedilirken yaşayan olgularda ağır mental/motor retardasyon, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve beslenme problemleri sık karşılaşılan problemlerdir (1). Olgumuzun muayenesinde çevreyle ilgisiz olduğu, belirgin hipotoni ile birlikte baş kontrolünün olmadığı, destekli oturmadığı saptandı. Ayrıca solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle sık hastaneye yatış öyküsü vardı. Bir çalışmada 13 WHS'lu olgunun 9'unda immün yetmezlik (common variable yetmezlik, Ig A eksikliği, Ig A ve Ig G2 subgrup eksikliği vb.) saptanmıştır (7). Wolf Hirschhorn sendromu ile birlikte immün yetmezliğin görülmesi delesyona uğrayan kromozom bölgesinde

bulunan B hücre (CD 19) sistemini etkileyen düzenleyici genin de etkilenmiş olmasına bağlanmaktadır (8).

Olgumuzda da tespit ettiğimiz üzere korpus kollozum anormallikleri en sık gözlenen nörogörüntüleme bulgusudur. WHS'lu 24 olgunun nörogörüntüleme bulgularının incelendiği bir çalışmada en sık gözlenen yapısal beyin bozuklukları sırayla korpus kollozum anormallikleri (%71), fokal beyaz cevher sinyal anormallikleri (%46), ventrikülomegali (%42), beyaz cevher volümünde azalma (%42) ve periventriküler kistler (%29) olarak rapor edilmiştir (9).

WHS'da nöbetler genellikle ilk bir yılda gözlenmekte ve tedaviye dirençli olma eğilimi göstermektedir. Nöbet tipi olarak infantil spazm, jeneralize tonik klonik nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler, atipik absans, myoklonik nöbetler ve tonik nöbetler görülebilir (10). Olgumuzda da 12 aylıktan itibaren fark edilen gün içinde çok sayıda olan tonik vasıflı nöbet öyküsü vardı. Olguya antiepileptik olarak fenobarbital başlandı, ancak aile daha sonra takiplere gelmediği için nöbet kontrolü hakkında bilgi edinilemedi.

Tanı genellikle tipik yüz özellikleri ve gelişimsel gerilikle konulur (6). Esas tanı genetik analizle mümkündür. Olgumuzun tipik yüz özellikleri, renal ve kardiyak anomalileri ile prenatal ve postnatal büyüme gelişme geriliği olması nedeni yapılan karyotip analizinde 46, XX, del(4)(p16) tespit edilerek WHS tanısı kesinleştirildi.

Ayırıcı tanıda en çok sorun 4p 16.3'de mikrodelsiyonlar sonucu gerçekleşen ve WHS'un klinik bir

varyasyonu olan Pitt-Rogers-Danks sendromu ile yaşanır (1,2). Bazı yazarlar iki sendromun aynı klinik antite olduğunu savunurlar (2). Benzer özellikler olmakla birlikte Pitt-Rogers-Danks sendromu daha hafif klinik ile seyredir (2). Diğer ayırıcı tanı yapılması gereken sendrom Opitz G/BBB (hipertelorizm, orta hat malformasyonu, hipospadias, damak yarıkları, gelişim geriliği, kalp hastalıkları, laringotrakeoözefagal anomaliler ve imperfore anüs) sendromudur (10). Bu durumda ayırıcı tanı genetik inceleme ile mümkündür. Opitz G/BBB sendromu X geçişli olup MID 1 de mutasyon sonucu oluşur. WHS tanısında en çok araştırılan genler ise WHSC1 ve WHSC2 ile Fibroblast Growth Faktör 3 (FGFR3) genleridir (7).

Prenatal tanıda genetik inceleme mümkündür. İntrauterin dönemde ağır kliniği olan hastalarda kromozomal materyalin tespiti daha kolaydır (4). Fetal ultrasonografi ile tanı zor olabilir. Prefrontal ödem varlığı, sınırda büyüme geriliği olan fetusta facial malformasyon ve diğer konjenital anomalilerin varlığı 4p delesyonunu akla getirmelidir (4,6).

## SONUÇ

Wolf Hirschhorn sendromu kromozom 4'ün kısa kolunda delesyon sonucu (özellikle MSX1 geni) oluşan nadir bir hastalıktır. Sendromun klinik özelliklerinin çeşitliliği nedeniyle tanı zor olabilir. Genotip FISH yöntemiyle saptanır. Çeşitli konjenital anomaliler gözlenebilir. WHS'un tespiti genetik danışmanlık açısından son derece önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Shannon NL, Maltby EL, Rigby AS, Quarrell OWJ. An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality. *J Med Genet* 2001; 38: 674-9.
2. Wiczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, et al. Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: analysis of 13 patients with a de novo deletion. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 519-26.
3. Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008; 148: 246-51.
4. Sifakis S, Manolagos E, Vetro A, Kappou D, Peitsidis P, Kontodiou M, et al. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome confirmed by comparative genomic hybridization array: report of two cases and review of the literature. *Mol Cytogenet* 2012; 5: 12.
5. Nieminen P, Kotilainen J, Aalto Y, Knuutila S, Pirinen S, Thesleff I. MSX1 gene is deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome patients with oligodontia. *J Dent Res* 2003; 82: 1013-17.
6. Levaillant JM, Touboul C, Sinico M, Vergnaud A, Serero S, Druart L, et al. Prenatal forehead edema in 4p-deletion: the "Greek warrior helmet" profile revisited. *Prenat Diagn* 2005; 25: 1150-5.
7. Hanley-Lopez J, Estabrooks LL, Stiehm R. Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr* 1998; 133: 141-3.
8. Hajdu I, Ciccio A, Lewis SM, Elledge SJ. Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in the cellular response to DNA damage. *Cell Biol* 2011; 108: 13130-4.
9. Verbrugge J, Choudhary AK, Ladda R. Tethered cord, corpus callosum abnormalities, an periventricular cysts in Wolf-Hirschhorn syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 2280-4.
10. Battaglia A, Carey JC. Seizure and EEG patterns in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Brain Dev* 2005; 27: 362-4.