

Jacobsen Sendromu: Bir Olgu

Jacobsen Syndrome: A Cases

Ali KARAMAN *, Hatip AYDIN *

(*) Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hastanesi, Genetik Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye.

ÖZET

Giriş: Jacobsen sendromu 11. kromozomun q kolunun parsiyal delesyonu ile ardışık gen kaybı ile karakterize bir sendromdur. Karakteristik özellikleri pre ve postnatal büyüme geriliği, psikomotor retardasyon, trigonosefali, antevort burun delikleri, geniş burun köprüsü, uzun filtrum, sazan-şekilli üst dudak, retrognati, düşük dismorfik kulaklar, kamptodaktili, çekiç ayak parmakları, şaşılık, epikantus ve izoimmun trombositopenidir.

Olgu ve Yöntem: Olgu psikomotor gerilik, postnatal gelişim geriliği ve multiple konjenital anomalileri nedeniyle 18 aylık iken sevk edilmişti. Klinik muayene trigonosefali, strabismus, epikantus, yukarı doğru palpebral fissürler, basık burun kökü, antevort burun delikli kısa burun, sazan-şekilli üst dudak, retrognati, düşük ve arka yerleşimli kulaklar, bilateral kamptodaktili, çekiç ayak parmakları gösterdi. Karyotipi 46,XY, del(11)(q23.3 --> qter) idi. 11 q subtelomerik FISH ile konfirme edildi. Periferik kan lenfosit DNA'sında Array CGH yapıldı. Terminal delesyon, 11q23.3-11qter bölgesinde yer alan 120.725.596 ile 135.006.516 bp arasında 14.280.921 bp büyüklüğünde idi.

Sonuç: Jacobsen sendromu farklı klinik bulgular göstermesi nedeniyle, şüpheli olguların tanısı için karyotip analizi ve Array CGH büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Trigonosefali, 11q parsiyal delesyonu, Jacobsen sendromu.

ABSTRACT

Introduction: Jacobsen syndrome is a contiguous gene deletion syndrome caused by partial deletion of the long arm of chromosome 11. The characteristic features includes pre and postnatal growth retardation, psychomotor retardation, trigonocephaly, strabismus, epicanthus, broad nasal bridge, short nose with anteverted nostrils, carp-shaped upper lip, retrognathia, low-set dysmorphic ears, bilateral camptodactyly, hammer toes, and isoimmune thrombocytopenia.

Case and Method: The present case was referred at the age of 18 months because of delayed psychomotor development, postnatal growth retardation and multiple congenital anomalies. Clinical examination showed trigonocephaly, strabismus, epicanthus, upslanting palpebral fissures, broad nasal bridge, short nose with anteverted nostrils, long philtrum, carp-shaped upper lip, retrognathia, low-set dysmorphic ears, bilateral camptodactyly, hammer toes. His karyotype was 46,XY, del(11)(q23.3-->qter). Array CGH on peripheral blood lymphocyte DNA. Terminal deletion ranged from 120.725.596 to 135.006.516 bp in size (14.280.921 bp) and covered chromosome regions 11q23.3-qter.

Conclusion: As Jacobsen Syndrome presents with distinct clinical features, caryotype analysis and array CGH is valuable in suspected and uncertain cases.

Key words: Trigonosefali, 11q partial deletion, Jacobsen syndrome.

İletişim Bilgileri:

Yazışmadan Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Ali Karaman

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hastanesi İstanbul, Türkiye.

Tel: +90 505 789 7451

E-mail: alikaramandr@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 24.09.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 21.11.2014

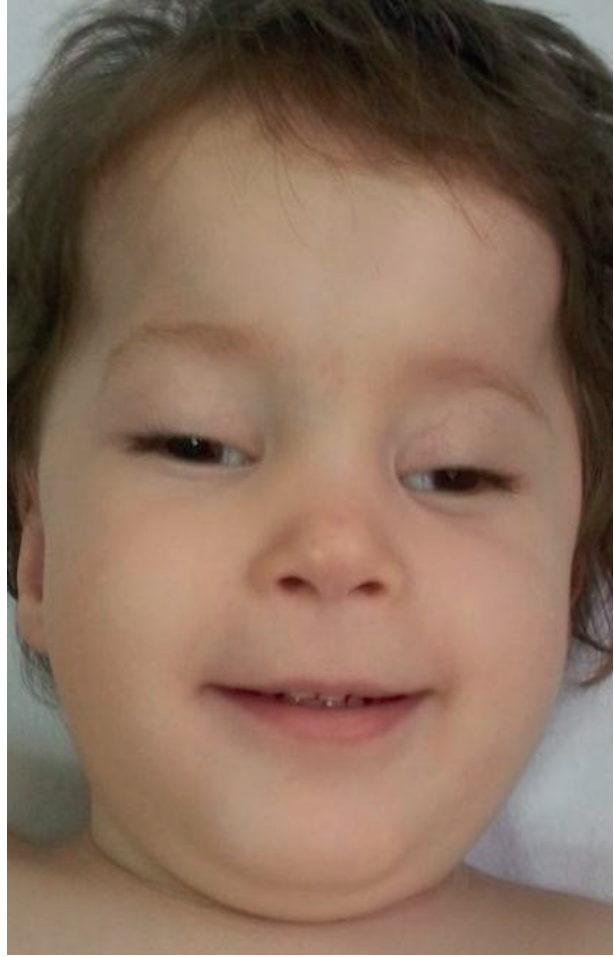
GİRİŞ

Jacobsen sendromu 11. kromozomun q kolunun parsiyal delesyonu sonucu ardışık gen kaybı ile karakterize bir sendromdur (1). Prevalans 100, 000 doğumda bir olup, kadın / erkek oranı 3:1 olarak tahmin edilmektedir (2, 3). En yaygın klinik özellikleri; prenatal ve postnatal büyüme ve gelişme geriliği, psikomotor gerilik, karakteristik yüz (hipertelorizm, ptozis, kolobom, aşağı dönük (downslanted) palpebral aralık, epikantus, geniş burun kökü, kısa burun, v-şekilli ağız, küçük ve geriye yerleşimli kulaklar) ve kafatası deformiteleridir. Anormal trombosit fonksiyonu, trombositopeni veya pansitopeni genellikle doğumda gözlenir (3). Hastalarda genellikle kalp, böbrek, gastrointestinal, genital, merkezi sinir sistemi ve iskelet anomalileri vardır. Görme, işitme, immünolojik ve hormonal sorunlar da mevcut olabilir (1).

OLGU

18 aylık erkek olgu, miadında C/S ile 2450 gr doğmuştu. Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne (Yaş:36) ve babanın (Yaş: 41) 3. çocukları idi. Aile öyküsü bulunmamaktaydı. İki erkek kardeşi sağlıklı idi. Prenatal takiplerinde USG'de sağ renal pelvisde 7mm dilatasyon vardı. Beyin MRG'si normal idi. Kalp patolojisi yoktu. Kan sayımı (trombositopeni veya pansitopeni) normal idi. Prenatal teratojen maruziyeti yoktu. Başını tutması 3. ayında, desteksiz oturması 1 yaşında olmuştu. Gelişim testinde ince motor, kaba motor, dil gelişimi yaşına göre 6-7 ay geri idi. Trigonosefali nedeniyle opere olmuştu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi ve koopereydi. Kilosu 11kg idi. Trigonosefali, frontotemporalerde basıklık, strabismus, hipertelorizm, ptozis, yukarı doğru palpebral fissürler, epikantus, burun kökü basık, kısa burun, uzun filtrum ve düşük ve geri yerleşimli kulakları vardı (Şekil 1). Sağ ayak 5. parmağı 4. parmağın üzerine binmişti. Bilateral ayak parmakları kısa ve parmak uçları köşeli idi. Haricen erkek ve genital anomalisi bulunmamakta idi.

Karyotipi 46,XY, del(11)(q23.3 --> qter) idi ve 11q subtelomerik FISH ile konfirme edildi. Periferik kandan DNA izole edildikten sonra, Agilent İnsan Genomu Array CGH için 60K chip (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) protokolüne uygun olarak kullanıldı. Array CGH çalışması ile 11q23.3-11qter bölgesinde yer alan 120.725.596 ile 135.006.516 bp arasında 14.280.921 bp'lık delesyon tespit edildi (Şekil 2). EbeveynAnne ve babanın kromozom analizi normal yapıda idi.



Şekil 1. Olgumuzun yüz görünümü.

TARTIŞMA

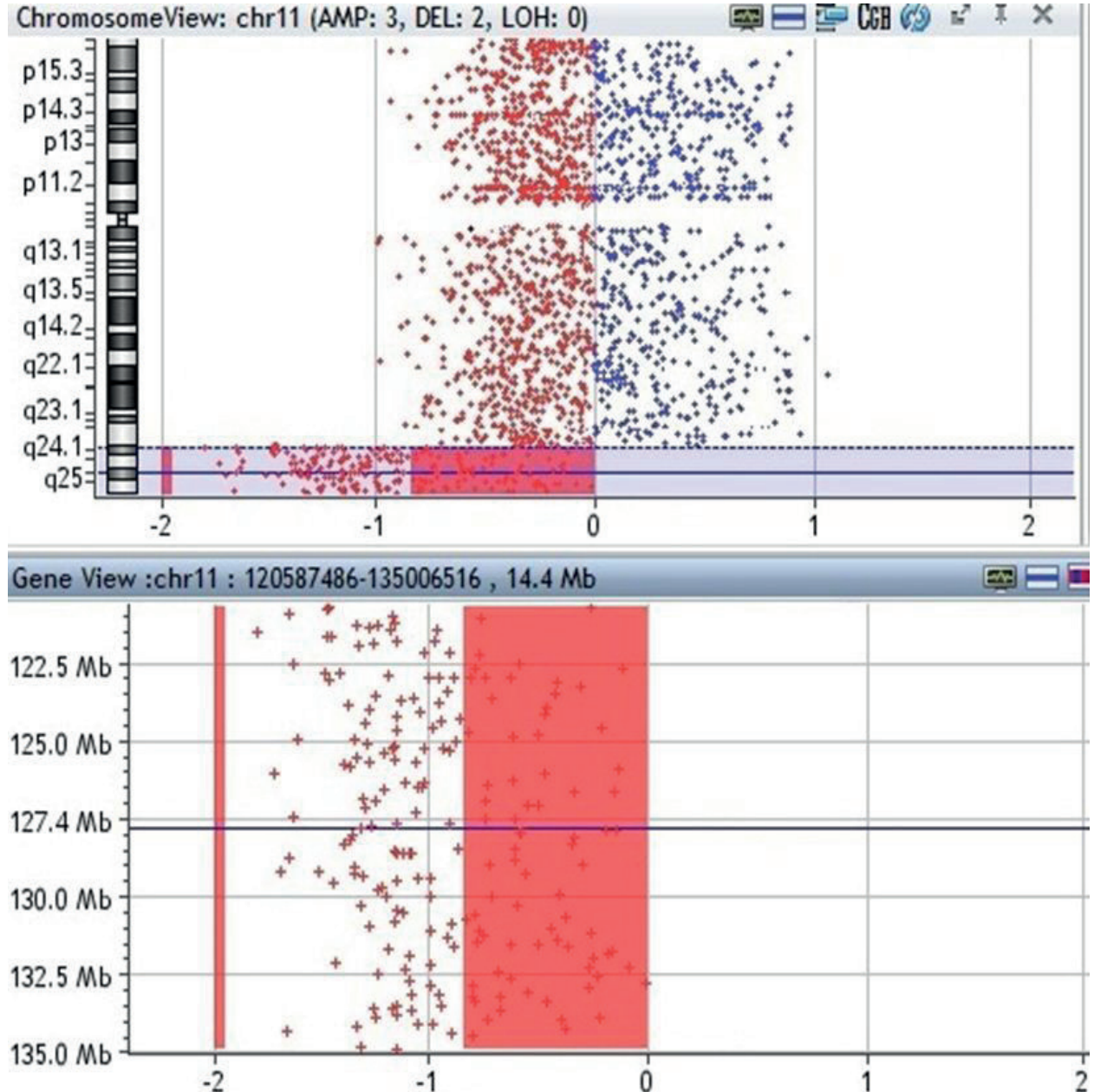
Jacobsen sendromunda delesyon boyutu tahmini olarak 7-20 Mb arasında olup genellikle proksimali 11q23.3 bandından başlayıp telomer'e uzanacak şekilde farklılıklar göstermektedir. Delesyon bildirilen vakalarda % 85'inde de novo iken %15'inde ailesel dengeli translokasyonun dengesiz bir ürününden kaynaklanır (4). Olguların bir kısmında FRA11B geni CGG tekrar bölgesinde kopma olmaktadır. Bu bölge folat eksikliğiyle indüklenebilen kalıtsal frajil bir bölgedir (5, 6). Jacobsen sendromu bugüne kadar 11. kromozomun q kolu parsiyel delesyonu sonucu (ardışık gen sendromu) nedeniyle çoklu konjenital anomali/mental retardasyonlu 200 olgu bildirilmiştir. Tanı, klinik bulgular (entelektüel düzey, dismorfik yüz özellikleri ve trombositopeni) ve sitogenetik analizi ile teyit edilir. Ayırıcı tanıda Turner sendromu, Noonan sendromu, edinsel trombositopeni ve sepsis düşünülmelidir (7). 11q delesyonu prenatal tanı amniyosentez veya koryon villus örnekleme sonucu sitogenetik analizi ile mümkündür. Olgu yönetimi, genel pediatri, pediatrik kardiyolog, nörolog, göz doktoru tarafından değerlendirilmesini gerektirir. İşitme testleri, kan testleri, endokrin ve immünolojik

değerlendirme tüm hastalara önerilmelidir. Kardiyak malformasyonlar çok şiddetli olabilir ve neonatal dönemde kalp ameliyatı gerektirebilir. Jacobsen sendromu olan bebekler beslenmede güçlük çekebilir. Hematolojik problemleri özel dikkat gerektirir. Çocukların yaklaşık %20'si yaşamın ilk iki yılında en sık doğumsal kalp hastalığı nedeniyle ve daha azı yaygın kanamadan ölmektedir (3).

Raslova ve arkadaşları, Paris-Trousseau trombotopeni sendromunun Jacobsen sendromunun bir varyantı olduğunu göstermiştir (8). Paris-Trousseau trombotopeni sendromu, OD geçişli, 11q23 delesyonu, plateletlerde kırmızı dev granüller, kemik iliğinde dismegakaryopozis, kardiyak anomaliler, mental retardasyon, fasial dismorfizm, klinodaktili ve pilor stenozu ile karakterize bir bozukluktur (9).

Fernández González ve arkadaşları, duodenal atrezi, sol renal agenezis, annular pankreas, talipes equinovarus, normal beyin MR ve EKO'su olan Jacobsen sendromlu bir erkek olgu sunmuşlardır. Bu hastanın karyotipi bizim olgumuzdan farklı olarak delesyon 11q23.2 bölgesinden başlamaktaydı (10). Bizim olgumuzda pankreas, duodenum, böbrek ile ilgili bir problem yoktu. Bu aile ile olgumuzu karşılaştırdığımızda 122,910,000-135.006.516 bazları arasındaki bölgenin fenotipik olarak hafif dismorfizm, hafif gelişim geriliği, trombotopeni ve parmak anomalilerine neden olduğu görülmektedir (11).

Sonuç olarak, Jacobsen sendromu farklı klinik bulgular göstermesi nedeniyle, şüpheli olguların tanısı için karyotip analizi ve Array CGH büyük önem taşımaktadır.



Şekil 2. Array CGH sonucu: 11q23.3-11qter bölgesinde yer alan 120.725.596 ile 135.006.516 bp arasında 14.280.921 bp'lık delesyon görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jacobsen P, Hauge M, Henningsen K, Hobolth N, Mikkelsen M, Philip J. An (11;21) translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring. A clinical, cytogenetical, and gene marker study. *Hum Hered* 1973; 23 (6): 568–585.
2. Takahashi I, Takahashi T, Sawada K, Shimojima K, Yamamoto T. Jacobsen syndrome due to an unbalanced translocation between 11q23 and 22q11.2 identified at age 40 years. *Am J Med Genet A*. 2012 ;158A(1):220-223.
3. Mattina T, Perrotta CS, Grossfeld P. Jacobsen syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:9.
4. Penny LA, Dell'Aquila M, Jones MC et al. Clinical and molecular characterization of patients with distal 11q deletions. *Am J Hum Genet* 1995;56(3):676–683
5. Michaelis RC, Velagaleti GV, Jones C et al. Most Jacobsen syndrome deletion breakpoints occur distal to FRA11B. *Am J Med Genet* 1998;76 (3):222–228
6. Jones C, Mullenbach R, Grossfeld P et al. Co-localisation of CCG repeats and chromosome deletion breakpoints in Jacobsen syndrome: evidence for a common mechanism of chromosome breakage. *Hum Mol Genet* 2000; 9(8): 1201–1208.
7. Tyson C, Quia Y, Harvard C et al. Submicroscopic deletions of 11q24-25 in individuals without Jacobsen syndrome: re-examination of the critical region by high-resolution array-CGH. *Mol Cytogenet* 2008; 1(1): 23.
8. Raslova H, Komura E, Le Couedic JP, Larbret F, Debili N, Feunteun J, Danos O, Albagli O, Vainchenker W, Favier R. FLII monoallelic expression combined with its hemizygous loss underlies Paris-Trousseau/Jacobsen thrombopenia. *J. Clin. Invest*. 2004; 114: 77-84.
9. Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, Jones C. *Am J Med Genet A* 2004; 29: 51-61.
10. Fernández González N, Prieto Espuñes S, Ibáñez Fernández A, Fernández Colomer B, López Sastre J, Fernández Toral J. Deletion 11q23 --> qter (Jacobsen Syndrome) associated with duodenal atresia and annular pancreas. *An Esp Pediatr*. 2002;57(3):249-252.
11. Johnson J, Haag M, Beischel L, McCann C, Phillips S, Tunby M, Hansen J, Schwanke C, Reynolds J. Deletion rescue' by mitotic 11q uniparental disomy in a family with recurrence of 11q deletion Jacobsen syndrome. *Clin Genet*. 2013;85(4):376-380.