

# Fanconi Anemisi ve Kromozomal instabilite: İki Olgu\*

FANCONI ANEMIA AND CHROMOSOMAL INSTABILITY: TWO CASES

Meral YİRMİBEŞ\*, Ayşe BALCI\*\*, Filiz BAL\*\*\*, Gülyüz ÖZTÜRK\*\*\*\*, Türkiz GÜRSEL\*\*\*\*\*, Sevda MENEVŞE\*\*\*\*\*

\* Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,  
\*\* Arş.Gör.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,  
\*\*\* Uzm.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,  
\*\*\*\* Doç.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji BD,  
\*\*\*\*\* Prof.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji BD,  
\*\*\*\*\* Prof.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,

## ÖZET

En sık rastlanan konstitüsyonel aplastik anemi olan Fanconi anemisi, sıklıkla çocukluk yaş grubunda ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. Kromozomal instabilite, özellikle klinik tablonun çok fazla fikir vermediği olgularda iyi bir tanı kriteri olarak kullanılmaktadır. Fanconi anemisi olgularında, düşük oranda spontan kromozomal değişikliklere rastlanmakla birlikte, çift iplikli DNA'ya çapraz olarak bağlanan ajanların kullanılması ile prenatal ve postnatal bireylerin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Bu bildiride yaşları 6 ve 9 olan, klinik bulguları Fanconi anemisi ile uyumlu, farklı kromozomlarda farklı spontan kromozomal değişiklikler saptanan iki olgu tartışılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Fanconi anemisi, kromozomal instabilite.

T Klin Pediatr 1997, 6:40-42

ilk kez 1927 yılında Fanconi tarafından, bir ailenin yaşları 5 ve 7 arasında değişen üç erkek çocuğunda pansitopeni ve doğumsal anomali bulguları ile tanımlanan hastalık tablosu, çocukluk yaş grubu aplastik anemilerinin %20'sini oluşturmaktadır (1). En önemli bulgulardan biri olan pansitopeni enfeksiyon, hemoraji veya myeloblastik lösemi varlığında bu bireylerin yaşam sürelerini kısıtlamaktadır.

Heterojen fenotipik manifestasyona sahip bu otozomal resesif hastalık tablosuna iskelet sistemi ve renal anomalilerin yanısıra, hiperpigmentasyon ve/veya "café au lait" lekeleri, mikrosefali, mikroftalmi, strabismus, mental retardasyon, hiperfleksi, hipogonadizm gibi birçok

**Geliş Tarihi:** 15.07.1996

**Yazışma Adresi:** Dr. Meral YİRMİBEŞ  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,  
Beşevler 06510 ANKARA

\*27-30 Mayıs 1996 tarihleri arasında Trabzon'da düzenlenen "V. Karadeniz Tıp Günleri"nde poster sunusu olarak tebliğ edilmiştir.

## SUMMARY

Fanconi anemia (FA), the most common type of constitutional aplastic anemia is an autosomal recessive disease, usually appearing during childhood. Chromosomal instability is a constant and characteristic feature of this disorder and is most often the discharging parameter leading to a correct diagnosis especially in subjects without obvious somatic dysmorphism. As well as the low spontaneous chromosomal aberration rate in some cases, the use of cross-linking agents has been proposed as a valuable method of prenatal and postnatal diagnosis and carrier detection of Fanconi anemia. In this paper, two boys with FA aged 6 and 9 who have different spontaneous aberrations in different chromosomes, are discussed.

**Key Words:** Fanconi anemia, chromosomal instability.

T Klin J Pediatr 1997, 6:40-42

gelişimsel anomali eşlik etmektedir (2). Fanconi anemisinin karakteristik ve değişmez bulgusu olan kromozomal instabilite, özellikle klinik tablonun çok fazla fikir vermediği olgularda tanı için güvenilir bir ölçüt olarak kullanılmaktadır (3). Bu bildiride, klinik bulguları Fanconi anemisi ile uyumlu 6 ve 9 yaşlarındaki iki olgunun kromozomları üzerindeki frajil bölgeleri tartışılmaktadır.

## OLGU SUNUMU

Olgu 1:1. kuzen evliliği yapmış, sağlıklı 30 yaşındaki anne ve 36 yaşındaki babanın yaşayan 3. çocuğu olan erkek proband (3 sağlıklı erkek kardeşe sahip), kromozom analizi için genetik bölümüne referans edildiğinde 6 yaşında idi. Boyu 98 cm (3 persentil altında), kilosu 10kg (3 persentil altında) olan olguda büyüme ve gelişme geriliği vardı.

Bir yıl önce burun kanaması, idrarda yanma ve sırtta bel bölgesinde ağrı yakınmaları olan olguda fizik incelemede strabismus, "café au lait lekeleri" (4 adet, yaklaşık 1x0.7cm büyüklüğünde), sırtta orta hatta 1x0.5cm büyüklüğünde hipopigmente lezyon saptandı. Periferik tam kan sayımında anemi ve trombositopeni saptanan olgunun, abdominal ultrasonografide sol böbreği

hipopiazik olarak değerlendirildi. Tüm bu bulgular ile Fanconi aplastik anemi düşünülmüş ve genetik bölümüne refere edildi.

Olgu 2: 2. kuzen evliliği yapmış, sağlıklı 35 yaşındaki annenin ve 38 yaşındaki babanın yaşayan 5. erkek çocuğu olarak doğan, boyu 120 cm (5 persentil altında), kilosu 23 kg (10-25 persentil arasında) olan proband kromozom analizi için başvurduğunda 9 yaşında idi. Anamnezde 4 erkek, 1 kız kardeşi olan olgunun 13 ve 11 yaşındaki iki erkek kardeşinin de vücutlarının değişik bölgelerinde hipopigmente lezyonlar bulunduğu öğrenildi ancak onlara ulaşılamadığı için değerlendirilme yapılmadı.

İlk kez 4 yıl önce tüm vücudunda mercimek büyüklüğünde morarmalar (peteşi) tarifleyen olguda mikrosefali, mikroftalmi ve epikantus vardı. Karın sol üst kadranda 0.5x0.5 cm boyutlarında iki adet depigmente lezyon, sağ arka aksiller çizgi ile yaklaşık 9. kotun keşiştiği bölgede 2x0.5 cm boyutunda depigmente lezyon, sağ lumbal bölgede 2x0.5 cm, solda ise midklavikular hat (MCH) ile 2. interkostal aralığın keşiştiği yerde 0.5x0.5 cm boyutunda depigmente lezyon vardı. Periferik tam kan analizinde anemi ve trombositopeni saptanan olgunun kemik iliği aspirasyon biyopsisinde az sayıda megakaryosit, bazı normoblastlarda Howell jolly cisimcikleri varlığı ile dev metamyelosit ve mast hücrelerinde ileri derecede artış saptandı. Kemik iliği hiposellüler olarak değerlendirildi. İntravenöz pyelografisi normal olarak değerlendirilen olgu kromozom analizi için genetik bölümüne refere edildi.

Her iki olgunun herbiri için incelenen 50 metafaz plajında farklı kromozomlarda farklı spontan kırık bölgeleri, olgu 2'de iki ayrı metafaz plajında markır kromozomlar, olgu 1'de bir metafaz plajında 1q delesyonu ve bir metafaz plajında da triradial yapı oluşumu belirlenmiştir. (Tablo-1) (Şekil 1,2)

**Tablo 1.** Belirlenen kromozomal frajil bölgelerin iki olguya göre dağılımı

FRA.B.	OLGU-1		OLGU-2	
	Sayısı	Sıklığı	Sayısı	Sıklığı
1p11.1	1			
1p13.3	1			
1q25	1	C		
1q32	2			
1q34			1	
1q42			1	C
2p14*	1			
2q31	2	C		
3q25			2	C
4q25			1	
4q33	1			
5q22*	1			
6q13	1	C		
7q32			1	C
16p12			1	R
17q21			1	
17q23			1	C
Markır K.			2	

FRA. B. : Kromozomal frajil bölgeler, C: Yaygın frajil bölge, R: Nadir frajil bölge, \*: Bu iki frajil bölge arasında triradial yapı oluşumu gözlenmiştir.

## TARTIŞMA

Günümüzde Fanconi anemisinde kromozomal instabilitenin belirlenmesinde çeşitli indükleyici ajanlar kullanılmaktadır. Ancak indükleyici ajanlar kullanılmadan da kromozomlar üzerinde artmış frajilitenin saptanması anlamlıdır, Schroeder tarafından 1964 yılında yapılan ilk çalışmada FA'lı iki erkek kardeşin metafaz plaklarının %25'de spontan kromozomal değişiklikler bildirilmiştir(4). Bizim çalışmamızda ise her iki olgunun metafaz plaklarının %22'sinde spontan kromozomal değişiklikler ki



**Şekil 1.** Olgu 2'ye ait metafazda fra (17) (q21) ok ile gösterilmiştir.



**Şekil 2.** Olgu 2'ye ait metafazda markır kromozom ok ile gösterilmiştir.

bunlar farklı kromozomlarda yer alan klonal olmayan spontan kromozomal fragil bölgeler ile birlikte markır kromozomlar, delesyon bölgesi ve triradiyal yapı oluşumu olarak belirlenmiştir (Şekil 1-5) (Tablo-1). FA'lı tüm olgularda konvansiyonel kromozom analizi yöntemleri ile her zaman kromozomal instabiliteyi belirlemek olası değildir. Bu nedenle indükleyici ajanların kullanımı kromozomal instabilitenin belirlenmesi açısından son derece önemlidir. Literatürde bildirilen pek çok çalışma bunu destekler niteliktedir ve indükleyici olarak diepoksibütan, cis-diamine-dichloro-platinum (II), mitomisin-C, izoniazid, 4-nitroguanoine-1 oksit gibi faktörler kullanılmıştır (5). Günümüzde özellikle diepoksibütanın kullanımı FA'lı Direylerin pre ve postnatal tanısını mümkün kılmaktadır.

Bizim çalışmamızda belirlenen fragil bölgelerden 1q25, 2q31, 3q25, 7q32 ve 17q23 afidokolin ile indüklenen yaygın fragil bölgeler iken, 1q42 5-azasitidin ile indüklenen 6q13 ise 5-bromo,2-deoksiüridin ile indüklenen yaygın fragil bölgelerdir (6,7,8,9). Tek bir alanda belirlenen 16p12 fragil bölgesi ise folik asit eksikliği ile indüklenen nadir rastlanan fragil bölgelerdendir (9). Çalışmamızda belirlenen 1p11.1, 1p13.3, 1q32, 1q34, 4q25, 4q33 ve 17q21 1988 yılında insan Gen Haritalandırma Seminerleri'nde tanımlanmamış fragil bölgelerdir(9). 2p14 ile 5q22 arasında gözlenen triradiyal yapı oluşumu ve iki alanda belirlenen markır kromozomlar FA'lı bireylerde oluşan kromozomal instabilite ile uyumlu bulgulardır. Belirlenen tüm fragil bölgeler herhangi bir indükleyici ajan kullanılmadan gözlenmiştir. Çalışkan ve arkadaşları FA olan bir olgu ile FA ile birlikte, AML olan diğer bir olguyu klinik, hematolojik ve sitogenetik bulguları ile incelemişlerdir (10). Herhangi bir indükleyici ajan kullanılmadan belirlenen fragil kromozomlardan 4, 5 ve 7 bizim çalışmamızdaki fragil kromozomlar ile uyumludur ancak bant bölgeleri belirlenmediği için bu konuda herhangi bir yorum yapabilmek mümkün değildir. Çalışkan ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi markır kromozomlara rastlanmıştır.

Fanconi anemisinde prognoz oldukça kötüdür: tanı konulduktan 4 yıl sonra olguların pekçoğu kaybedilmek-

tedir. Preanemik fazda hastalığın tanısının konulması son derece önemlidir, sonuçta spontan olarak veya indükleyici ajanların kullanımı ile kromozomal instabilitenin belirlenmesi hastalığın erken tanısına yardımcı olması açısından oldukça değerlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Alter BP, Parkman R, Rappaport JM. Bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: WB Saunders, 1981: 168-249.
2. Chaganti RSK, Houldsworth J. Fanconia anemia: A pleotropic mutation with multiple cellular and developmental abnormalities. *Ann Genet* 1991; 34(3-4):206-11.
3. Porfiro B, Ambrosso G, Giannella G, Isacchi G, Dallapiccola D. Partial correction of chromosome instability in Fanconi anemia by desferrioxamine. *Hum Genet* 1989; 83:49-51.
4. Schroeder TM, Anschutz F, Knopp A. Spontane chromosomaberrationen bei familiärer Panmyelopathie. *Human Genetik* 1964;1:194-96.
5. Gebhart E, Kysela D, Matthee H, Nikol M. Cytogenetic analyses utilizing various clastogens in two sibs with Fanconi anemia, their relatives, and control individuals. *Hum Genet* 1985; 69:309-15.
6. Hecht F. Rare, polymorphic, and common fragile sites: a classification. *Hum Genet.* 1986; 74:207-8.
7. Hecht F. Fragile sites, cancer chromosome breakpoints, and oncogenes all cluster in light G bands. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 31:17-24.
8. Sutherland GR, Ledbetter DH. Report of the committee on cytogenetic markers. *Cytogenet Cell Genet.* 1989; 51:452-58.
9. Hecht F, Ramesh KH, Lockwood DH. A guide to fragile sites on human chromosomes. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;44:37-45.
10. Çalışkan Ü, Erkul I, Acar A, Demirel S, Acar H. Fanconi aplastik anemili ve Fanconi aplastik anemisi ile birlikte seyreden AML'li iki olgunun değerlendirilmesi. *SÜ Tıp Fak Der* 1989; 5(1):321-30.