

Monozomi 1p36 Sendromu: İlk Türk Olgu

Monosomy 1p36 Syndrome: The First Case Report from Turkey

Dr. Kadri KARAER,^a
Dr. Meral Y. KARAOĞUZ,^a
Dr. E. Ferda PERÇİN^a

^aTıbbi Genetik AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 22.04.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 27.08.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Kadri KARAER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
kadrikaraer@yahoo.com

ÖZET Monozomi 1p36 Sendromu, 1. kromozomun kısa kolunun distal kısmındaki delesyon sonucu olan, genellikle psikomotor ve mental geriliğe prenatal ve postnatal büyüme geriliğinin eşlik ettiği, geç kapanan büyük fontaneler ve tipik yüz bulguları ile ilişkilendirilmiş, iyi bilinen, nadir bir genetik hastalıktır. Burada, yüksek rezolüsyonlu bantlama (HRB bantlama) tekniği sonrası 1p36-pter bölgesinde delesyon belirlenen ve bu delesyonun floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniği ile teyit edildiği [46,XX.ish del(1)(p36-pter)dn] 16 yaşında kız olgu sunulmuştur. Bu sunu, Monozomi 1p36 Sendromlu ilk Türk olgu olmasının yanında, klinik tanının önemini ve konvansiyonel yöntemler ile FISH tekniğinin bu delesyon sendromunda tanı koymadaki değerini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kromozom delesyonu; monozomi; sitogenetik analiz

ABSTRACT Monosomy 1p36 Syndrome is a well known, rare genetic disorder caused by the deletion in the distal part of the short arm of chromosome 1, in which prenatal and postnatal growth and mental retardation is usually accompanied by psychomotor retardation, late-closed large fontanelles and typical facial findings. Herein, a 16-year-old female subject considered to be Monosomy 1p36 Syndrome is presented. A deletion was determined in 1p36 region after high resolution banding (HRB) technique. This deletion determined with conventional cytogenetic analysis was confirmed using fluorescence in situ hybridization (FISH) technique [46,XX.ish del(1)(p36)dn]. This presentation emphasizes the importance of clinical diagnosis in Monosomy 1p36 Syndrome and the value of conventional methods and FISH technique in diagnosing this syndrome.

Key Words: Chromosome deletion; monosomy; cytogenetic analysis

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(1):280-4

İlk olarak 1980 yılında tanımlanan Monozomi 1p36 Sendromu (MIM#607872), 1. kromozomun kısa kolundaki parsiyel delesyon ile karakterize, nadir görülen bir konjenital malformasyon sendromudur.¹

Ağır mental ve büyüme geriliği, mikrobrakisefali, geç kapanan büyük fontaneler, düşük yerleşimli kulaklar, düz kaşlar, derin yerleşimli gözler, geniş ve düz burun köprüsü, uzun filtrum, sivri çene yapısını içeren tipik yüz bulguları sendromun karakteristik bulguları olup, diğer konjenital anomalilerle (konjenital kalp hastalığı, göz, böbrek ve iskelet anomalileri) ve nörolojik bulgularla (yapısal beyin anomalileri, hipotoni, epilepsi) birlikte de seyredabilmektedir.² Literatürde bugüne kadar Monozomi 1p36'lı 100'ün üzerinde olgu bildirilmiştir.³



RESİM 1: A-B. Olgunun yüz görünümü: Düşük yerleşimli kulaklar, hipotelorizm, derin yerleşimli gözler, aşağı dönük palpebral aralıklar, ince dudaklar ve sivri çene yapısı dikkat çekmektedir.



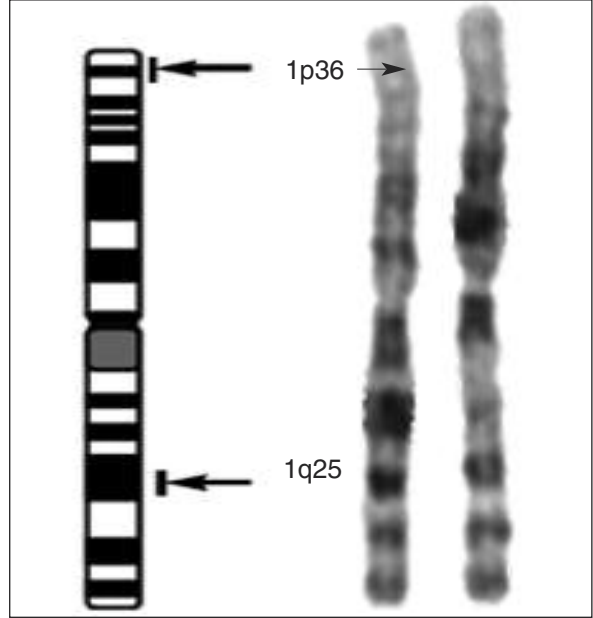
RESİM 2: Olgunun sol el görüntüsü: Beşinci parmak proksimal falanks kısalığı dikkat çekmektedir.

Bu çalışma, karakteristik Monozomi 1p36 Sendromlu bir olgu ve dismorfik olgulara tanı koymakta ve/veya ayırıcı tanıda detaylı klinik muayenenin önemini ve konvansiyonel sitogenetik tekniklere ek olarak Floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) tekniği gibi moleküler sitogenetik tekniklerin kullanılmasının etkinliğini vurgulamak için, ve ilk Türk olgu olması nedeniyle sunuldu.

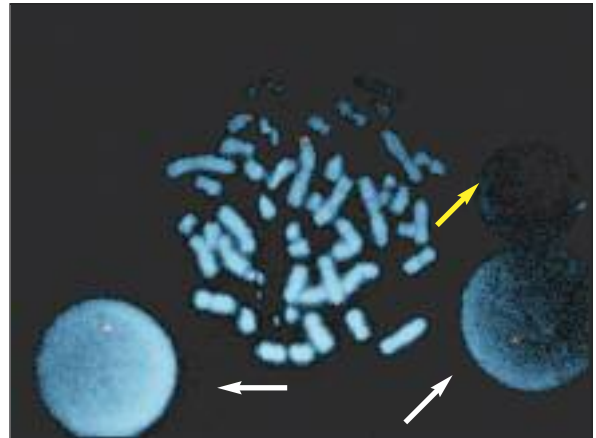
OLGU SUNUMU

Anne ve babası arasında akrabalık olmayan, sağlıklı iki kız kardeşe sahip 16 yaşındaki kız olgu, üç yaşında fark edilen skolyozu nedeniyle opere olacağı ortopedi bölümünce tarafımıza danışıldı. Prenatal öyküsü normal olan olgunun natal öyküsünde, miadında normal vajinal yol ile 3150 gr, 52 cm olarak doğduğu öğrenildi. Postnatal olarak ise fizyolojik sarılık geçirdiği, dokuz yaşında iken yürüdüğü, ha-

len düzgün olarak cümle kuramadığı ve sadece 1-2 kelime söyleyebildiği, idrar kontrolünün geceleri olmadığı ve üç ay önce de âdet görmeye başladığı aileden öğrenildi. Olgu yenidoğan döneminde saptanan atrial septal defekt ve Ebstein anomalisi nede-



RESİM 3: Yüksek rezolüsyonlu bantlama (HRB) sonrası 1. kromozomun terminal bölgesindeki delesyon okla gösterilmektedir



RESİM 4: Sarı ok metafaz kromozomlarını, beyaz oklar interfaz dönemindeki kromozom sinyallerini göstermektedir. 1p36 delesyon sendromuna özgü prop, 1p36 bölgesinde CDC2L1 (LSI p58) bölgesini (kırmızı renkte) ve 90 kb'lik 1p telomer bölgesini (yeşil renkte) ve kontrol bölgesi olarak da 1q25 bölgesini (mavi renkte) boyamaktadır. Normal olan 1. kromozomda üç bölgeye ait farklı renklerle hibridizasyon izlenmektedir. Delesyon olan 1. kromozom okla gösterilmektedir ve bu kromozom üzerinde sadece 1q25 bölgesine (mavi renk ile) ait hibridizasyon izlenmekte, 1p36 ve 1pter bölgesinde ise delesyon görülmektedir.

niyle çocuk kardiyolojisi, ve beş yaşında geçirilmiş böbrek taşı operasyonu öyküsü nedeniyle çocuk cerrahisi bölümlerinde takip edilmektedir.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde boyu 140 cm (<3p), kilosu 35 kg (<3p), baş çevresi 49 cm (<3p) idi. Hastamızda büyüme-gelişme geriliği, asimmetrik yüz, düşük yerleşimli kulaklar, hipotelorizm, derin yerleşimli gözler, aşağı dönük palpebral fissürler, ince dudaklar, aşağı dönük dudak köşeleri, sivri çene yapısını içeren dismorfik yüz bulguları mevcuttu (Resim 1a, 1b). Ek olarak açıklığı sola bakan skolyoz, bilateral el beşinci parmaklarında proksimal falanks kısalığı (Resim 2) ve üstten yerleşimli sol ikinci ayak parmağı mevcuttu.

Olgunun laboratuvar tetkiklerinde hemogram ve biyokimyasal değerleri normal sınırlarda bulundu. Abdominal USG görüntüleme ve intravenöz pyelografi (IVP) incelemelerinde ise normalden küçük olan sağ böbrekte nefrolitiazis ve sağ üreterolitiazis saptandı.

Klinik olarak Monozomi 1p36 Sendromu düşünülen hastanın, yüksek rezolüsyonlu bantlama (HRB bantlama; 550 bant ve üzeri) tekniği ile yapılan kromozom analizinde, 1p36 bölgesinde delesyon belirlendi (Resim 3). Konvansiyonel sitogenetik analizle belirlenen bu delesyonun teyit edilmesi ve bu bölgeye ait löküse özgül DNA prob ile hibridizasyon amaçlı floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) tekniği uygulandı. Kullanılan floresan işaretli prop (Vysis, Downers Grove, Illionis, USA), 1p36 bölgesinde CDC2L1 (LSI p58) bölgesine (kırmızı renkte) ve 90 kb'lik 1p telomer bölgesine (yeşil renkte) ve ayrıca kontrol bölgesi olarak da 1q25 bölgesine (mavi renkte) hibridize olmaktadır (Resim 4). Hastamızın FISH analizi sonucunda, 1. kromozomun birinde hem LSI p58 (1p36) bölgesinde ve hem de 1p telomer bölgesinde delesyon tesbit edildi ve bu moleküler sitogenetik teknik ile HRB bantlamanın teyidi sağlandı (Resim 4). Anne ve babanın kromozom analiz sonuçları normal olarak saptandı. Her iki analiz sonrası karyotip 46,XX,ish del(1)(p36-pter)dn olarak rapor edildi (Resim 3 ve 4) ve hasta mevcut klinik bulguları ve analizleri sonrası "Monozomi 1p36 Sendromu" olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Monozomi 1p36 Sendromu, 1. kromozomun kısa kolundaki delesyon (1p36) ile oluşmaktadır. Hastalığın görülme insidansı 1/5000-1/10000 olup, kadın-erkek oranı ise 2/1'dir.⁴ Bu sendrom hipotoninin eşlik ettiği büyüme-gelişme geriliği ve mental retardasyon (%77), tipik kraniofasyal fenotip (%77), mikrobrakisefali (%65), braki/kamptodaktili (%90), kasılmalar (%44-58), yapısal beyin anomalileri (%88), konjenital kalp defektleri (%71), sağırılık (%47), oftalmik problemler (%52), genital (%25) ve renal anomaliler (%22) ile giden geniş spektrumlu kliniğe sahip bir sendromdur.⁵ Oldukça tipik olan kraniofasyal bulgular, bizim olgumuzda da mevcut olan mikro-brakisefali, düşük yerleşimli kulaklar, düz kaşlar, derin yerleşimli gözler, geniş ve düz burun köprüsü, uzun filtrum, sivri çene yapısını içermekte olup, tanı kriteri olarak da önemlidir (Resim 1) (Tablo 1).

Monozomi 1p36 sendromunun süt çocukluğu dönemindeki en önemli problemleri; olgumuzda da mevcut olan hipotoni, beslenme güçlüğü, gastroözefageal reflü ve kusmalardır.⁶ Konjenital kalp anomalileri ise olguların %43-71'inde görülmektedir. En sık bildirilen anomaliler ise olgumuzda da belirlenen atrial/ventriküler septal defektler ve Ebstein anomalisidir. Valvüler anomaliler, patent duktus arteriosus, Fallot tetralojisi ve aort koarktasyonu ise olgumuzda saptanmayan ama literatürde tanımlanmış kardiyak anomalilerin başında gelmektedir.⁷

Kemik yaşı geriliği, skolyoz ve kosta anomalileri de sık görülmektedir.⁴ Erken yaşta tespit edilen Monozomi 1p36 sendromlu olguların özellikle skolyoz açısından takip edilmeleri önemlidir.

Olgumuzda saptanmamakla birlikte literatürdeki olguların %44-58'inde epilepsi ve elektroensefalogram anormallikleri, özellikle de infantil spazmın eşlik ettiği hipsaritmi bildirilmektedir.^{5,8} Yapısal santral sinir sistemi anomalileri ise olguların 2/3'ünde görülmektedir. En sık bildirilen anomaliler ise korpus kallozum anomalileri, diffüz serebral atrofi, myelinizasyonda gerilik ve periventricular nodular heterotopidir.^{4,6}

TABLO 1: Monozomi 1p36 Sendromu'nun klinik bulgularının görülme sıklıklarına göre olgumuzdaki bulgular ile karşılaştırılması.

Klinik ve Laboratuvar Bulguları	Olgumuz	%*
Karakteristik yüz bulguları>		%75
■ Mikrosefali	+	%61-65
■ Brakisefali	+	%54
■ Düşük saç çizgisi	+	%48
■ Küçük kulakları	-	%48
■ Düşük kulaklar	+	%40-49
■ Sinofris	+	%21
■ Derin yerleşimli gözler	+	%73-100
■ Aşağı dönük palpebral fissürler	+	%26
■ Yukarı dönük palpebral fissürler	-	%27
■ Orta yüz hipoplazisi	+	%51-100
■ Belirgin çene		%63-100
Mental retardasyon	+	%95-100
Konuşma geriliği/kayıbı	+	%100
Hipotoni	+	%75
Brakidaktili	+	%80
Küçük ayaklar	+	%80
Beyin yapısal anomalileri	?	%88
■ Poimikrogri		%20
■ Lökensefalopati		%28
■ Jeneralize atrofi		%18
■ Belirgin ventriküller		%26
Oftalmolojik problemler	-	%40-64
Kardiak anomaliler		%50-75
■ Patent foramen ovale	-	%24
■ Patent duktus arteriosus	-	%27
■ Ventriküler septal defekt	+	%29
■ Atrial septal defekt	+	%8
■ Ebstein anomalisi	+	%3
■ Kardiyomyopati	-	%3
Kasılmalar ve/veya karakteristik EEG bulguları	-	%10-50
Sağırılık	-	%28-%77
İskelet anomalileri	-	%41
Gastrointestinal anomaliler	-	%25-50
Genital sistem anomalileri	-	%25
Davranış bozuklukları	+	%100
Böbrek anomalileri	+	%22
Anal anomaliler	-	%25

* Battaglia et al [2008] Gajecka et al. 2007.

1p36 mikroadesyon sendromunda tanı %25 oranında konvansiyonel sitogenetik yöntemler ile (Giemsa-Tripsin bantlama veya HRB) konulabil-

mekle beraber, olguların çoğunda (%95) 1p36 kritik bölgesini içeren spesifik prob ile yapılan FISH analizi veya array genomik hibridizasyon yöntemi ile tanı konulabilmektedir. Olgumuzda klinik tanıyı takiben yapılan HRB tekniği ile delesyon belirlenmiş, ancak bu delesyon sendromuna özgül kritik bölgenin belirlenmesinde moleküler sitogenetik yöntem olan FISH tekniği kullanılmıştır.

Heilstedt ve ark.,⁷ Monozomi 1p36 sendromlu hastalarda genotip-fenotip ilişkisi ile ilgili 61 hastanın değerlendirildiği bir çalışma sunmuşlardır. Bu hastaların 43'ünde 1. kromozomdaki delesyon terminal bölgede kapsar iken, dördünde intertisyel, geri kalan 14'ünde de derivatif kromozom 1 (Kromozom 1p bölgesinin başka bir kromozom ile transloke olması) tespit edilebilmiştir. Birinci kromozomun kısa kolundaki terminal bölgeyi de kapsayan >10.5 Mb gibi konvansiyonel sitogenetik düzeyde tanımlanabilecek büyük delesyonlarda, prenatal ve postnatal gelişme geriliği, tipik yüz görünümü, epilepsi, mikrosefali, şiddetli mental ve psikomotor retardasyon tanımlanmaktadır. Terminal büyük mikroadesyonların tersine, intertisyel mikroadesyonlarda etkilenen gen sayısı ile ilişkili olarak klinik daha hafif seyretmektedir. Aynı çalışmada 40 olguda saptanan delesyonun orijininin 24'ünün parental, 16'sının maternal olduğu saptanmıştır. İlginç olarak maternal kökenli delesyonların büyüklüklerinin, paternal kökenli delesyonlardan belirgin derecede küçük olduğu dikkat çekmiştir.⁷ Bizim olgumuzda delesyonun HRB ile gösterilebilmesi, delesyonun 10Mb'ın üstünde olduğunu göstermektedir. Fenotip-genotip ilişkisi açısından değerlendirildiğinde, yarı damak ve hipotiroidizm bulgularını oluşturan kritik bölgenin, kardiyomyopati, işitme kaybı ve hipotoniden sorumlu bölgeden daha proksimalde olduğu belirlenmiştir.⁷ Bizim olgumuzda da yarı damak ve hipotiroidizm görülmemesi oluşan delesyonun bu kritik bölgenin distalinde kaldığını düşündürmektedir.

Bu çalışma, iskelet sistemi anomalileri, kardiak anomaliler ve dismorfik yüz görünümü olan süt çocuklarında Monozomi 1p36 sendromu tanısının mutlaka düşünülmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu yolla ailelere çok erken dönemde uygun genetik danışma verilebilecek ve ilgili kliniklerle

koordineli olarak çalışma planlanabilecektir. Ayrıca olgulara tanı koymakta ve/veya ayırıcı tanıya dayalı klinik muayenenin önemini ve konvansiyonel sitogenetik tekniklere ek olarak FISH gibi moleküler

sitogenetik tekniklerin kullanılmasının etkinliğini göstermesi ve literatürde bilinen ilk Türk olgu olması nedeni ile konuya dikkat çekmek için sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Jones KL. [1p36 syndrome]. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p.234-35.
2. Shaffer LG, Lupski JR. Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annu Rev Genet* 2000;34: 297-329.
3. Gajecka M, Mackay KL, Shaffer LG. Monosomy 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C(4): 346-56.
4. Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, Zaccari E, Hudgins L, McDonald-McGinn D, et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. *Pediatrics* 2008;121(2): 404-10.
5. Heilstedt HA, Burgess DL, Anderson AE, Chedrawi A, Tharp B, Lee O, et al. Loss of the potassium channel beta-subunit gene, *KCNAB2*, is associated with epilepsy in patients with 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia* 2001;42(9):1103-11.
6. Neal J, Apse K, Sahin M, Walsh CA, Sheen VL. Deletion of chromosome 1p36 is associated with periventricular nodular heterotopia. *Am J Med Genet A* 2006;140(15):1692-5.
7. Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Lewis RA, Stal S, Kashork CD, et al. Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1200-12.
8. Bahi-Buisson N, Guttierrez-Delgado E, Soufflet C, Rio M, Daire VC, Lacombe D, et al. Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia* 2008;49(3):509-15.