

# Karakteristik EEG Bulgularına Sahip Wolf-Hirschhorn Sendromlu Bir Olgular; Klinik ve Moleküler Sitogenetik Tanı

## A Case of Wolf-Hirschhorn Syndrome with A Characteristic EEG Pattern; Clinical and Molecular Cytogenetic Diagnosis

Dr. Kadri KARAER,<sup>a</sup>  
Dr. Altuğ KOÇ,<sup>a</sup>  
Dr. Y. Meral KARAOĞUZ,<sup>a</sup>  
Dr. Ali CANSU,<sup>b</sup>  
Dr. E. Ferda PERÇİN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Genetik AD,  
<sup>b</sup>Pediyatri Nöroloji AD,  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 14.11.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 14.01.2009

*Bu çalışma, VII. Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresi (Kayseri-17-20 Mayıs, 2006)'nde sunulmuştur.*

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

**ÖZET** Wolf-Hirschhorn sendromu (WHS), 4. kromozomun kısa kolunun distal kısmındaki delesyon (4p-) sonucu olan, genellikle psikomotor geriliğe prenatal ve postnatal büyüme geriliğinin eşlik ettiği, ağır mental retardasyon, tipik yüz anomalileri, orta hat defektleri, iskelet anomalileri, hipotoni ve kasılmalar ile ilişkilendirilmiş iyi bilinen, nadir bir genetik hastalıktır. Burada, intrauterin büyüme geriliği, atipik yüz görünümü, kasılmalar ve anormal elektroensefalografi bulguları olan 2 yaşında WHS'li bir kız olgu sunulmaktadır. Yüksek rezolüsyonlu bantlama (HRB; 550 bant ve üzeri) tekniği sonrası normal karyotip saptanan olgunun, 4. kromozomun kısa kolunda WHS kritik bölgesini (WHCR) içeren loküs spesifik DNA prob ile yapılan floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizinde delesyon saptanmıştır [46,XX.ishdel(4)(p16.3)(WHCR-)]. Bu sunu, WHS sendromunda kromozomlarda anomali gösterilemeyen olgularda, klinik tanının önemini ve bunlarda konvensiyonel yöntemlerinin yanı sıra FISH tekniğinin kullanılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Wolf-Hirschhorn sendromu; sitogenetik analiz; elektroensefalografi

**ABSTRACT** 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 2-year-old girl with severe intrauterine-growth-retardation, atypical facial anomalies, seizures and abnormal electroencephalography that was diagnosed as normal karyotype by high resolution-banding analysis using peripheral lymphocytes. The deletion detected by fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis with specific DNA probe including WHS critical region (WHSCR) on chromosome 4p [46,XX.ishdel(4)(p16.3)(WHCR-)]. This report emphasizes the importance of clinical recognition of WHS in the absence of karyotypic anomaly by constitutional techniques and the indispensable role of FISH in the diagnosis of WHS.

**Key Words:** Wolf-Hirschhorn syndrome; cytogenetic analysis; electroencephalography

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(2):171-5**

**W**olf-Hirschhorn sendromu (MIM#194190), 4.kromozomun kısa kolundaki parsiyel delesyon (4p-) ile karakterize, konjenital malformasyon sendromlarının en iyi bilinenlerinden biridir.<sup>1</sup>

Ağır mental ve büyüme geriliği, mikrosefali, hipertelorizm, ekzoftalmus, geniş burun köprüsü ve/veya gaga şeklinde burun yapısı, kısa filtrum, mikrognatiyi içeren tipik yüz bulguları, orta hat defektleri bu sendromun karakteristik bulguları olup, diğer konjenital anomalilerle (konjenital kalp hastalığı, böbrek ve iskelet anomalileri) ve nörolojik bulgularla (hipotoni, epilepsi) birlikte de seyrebilmektedir.<sup>2</sup>

Bu çalışma, karakteristik WHS'li bir olgu ve dismorfik olgulara tanı koymakta ve/veya ayırıcı tanıda; detaylı klinik muayenenin önemini ve konvansiyonel sitogenetik tekniklere ek olarak, FISH tekniği gibi moleküler sitogenetik tekniklerin kullanılmasının etkinliğini vurgulamak amacıyla sunuldu.

## OLGU SUNUMU

Anne ve babası arasında 3. derece akrabalık olan 2 yaş 3 aylık kız olgu, ilk olarak 20 aylıkken ateşsiz nöbet geçirme nedeniyle hastanemizde takibe alınmıştı ve prenatal öyküsünde oligohidramniyoz dışında bulgusu yoktu. Natal öyküsünde 32 haftalık olarak C/S ile 1800 g olarak doğduğu, postnatal olarak ise prematürite nedeniyle 1 hafta küvözde kaldığı, 6 ay anne sütü aldığı, yürümesinin ve konuşmasının henüz başlamadığı bilinmekteydi. Hastanın yapılan fizik muayenesinde ise boyu 84 cm (10-25 p), kilosu 9 kg (<3 p), baş çevresi 43 cm (<3 p) idi. Hastamızda; büyüme-gelişme geriliği, "upsweep", ekzoftalmus, displastik kulaklar, geniş burun köprüsü, gaga şeklinde burun ucu, kısa filtrem, anteverte nostril ve balık ağzı şeklinde ağız yapısını içeren dismorfik yüz bulguları mevcuttu (Resim 1) (Tablo 1).

Hastanın nörolojik muayenesinde; uyaranlara cevabının çok zayıf olduğu, başını tutamadığı, destekli oturamadığı, konuşamadığı ve ağır hipotonisitesinin olduğu saptandı (Tablo 1). Refleksler üst ekstremitelerde hafif artmıştı ve babinski biletal pozitif. Hastanın nöbetleri oldukça stereotipik olup, genelde ayak veya kollarda ritmik şıçrama, yüzde seğirme, göz kıpma şeklinde idi. Elektroensefalografi (EEG) bulgularında ise zemin aktivitesi yaşına göre oldukça düzensiz izlenmiş olup, Non-Rem Evre II boyunca; uyku mekikleri, K kompleksleri ve verteks keskinleri izlenmemişti. Frontalde maksimum ve değişken posterior yayımlı orta amplitütlü, 2 Hz'lik frekansında periyodik bilateral keskin dalga deşarjları tüm trase süresince sık aralıklarla izlenmişti (Resim 2).

Olgunun laboratuvar tetkikleri incelendiğinde idrar tetkiki, hemogram ve biyokimyasal değerleri normal sınırlarda bulundu. Kranial manyetik rezonans görüntüleme özellikle sağ temporal



**RESİM 1:** Olgunun yüz görünümü ekzoftalmus, displastik kulaklar, geniş burun köprüsü, gaga şeklinde burun ucu, balık ağzı şeklinde ağız yapısı dikkat çekmektedir.

**TABLO 1:** Wolf Hirshhorn sendromu'nun klinik bulgularının görülme sıklıklarına göre olgumuzdaki bulgular ile karşılaştırılması.

Klinik ve Laboratuvar Bulguları	Olgumuz	Görülme Sıklığı %
Karakteristik yüz bulguları	+	
Prenatal başlangıçlı gelişme geriliği	+	
Mental retardasyon	+	
Hipotoni	+	>%75*
Kasılmalar ve/veya karakteristik EEG bulguları	+	
Beslenme güçlüğü	+	
Deri bulguları (hemanjioma, kuru deri)	-	
İskelet anomalileri	?	
Kraniyofasiyal asimetri	-	
Pitozis	-	%50-75*
Anormal dişler	?	
Antikor yetmezliği	?	
Sağırılık	-	
Kardiyak anomaliler	-	
Optik sinir anomalileri	?	
Yarı damak/dudak	-	%25-50*
Genito üriner sistem anomalileri	?	
Beyin yapısal anomalileri	+	
Stereotipik hareketler	+	

Yüzdeler \* Battaglia & Carey 2000 yılındaki makaleden alınmıştır.

lobda belirgin yaygın serebral atrofi, normalden ince korpus kallozum ve bilateral hipokampal atrofi saptandı. Yüksek rezolüsyonlu bantlama (HRB; 550 bant ve üzeri) tekniği sonrası normal konstitüsyonel karyotip belirlendi (Resim 3). Bunun üzerine hastanın preparatına moleküler sitogenetik çalışma olarak, FISH tekniği uygulandı. FISH tekniğinde, 4. kromozomun kısa kolunun terminal kısmında 16.3 nolu bant bölgesinde yer alan, 165 kb'lık böl-



**RESİM 2:** Olgunun EEG'si: Tüm trase boyunca frontalde maksimum ve değişken posterior yayımlı orta amplitütlü, 2 Hz'lik periyodik bilateral keskin dalga deşarjları.

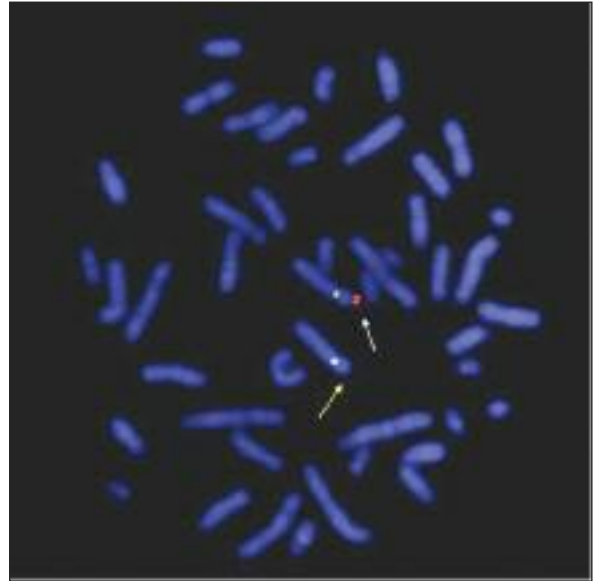


**RESİM 3:** Olgunun HRB tekniği sonrası analiz edilen metafaz plağında ve parsiyel karyotipinde 4. kromozomları oklar ile işaretlenmiştir: Her iki 4. kromozomunda da mikroskopik düzeyde delesyon görülmektedir.

geyi içeren Wolf-Hirschhorn kritik bölge (WHCR) loküs spesifik probu (kontrol bölgesi olarak 4p11-q11  $\alpha$ -satellit probu kullanıldı) ile hibridizasyon yapıldı. FISH analizinde 4. kromozomlardan birinde WHCR bölgesinde delesyon saptandı [46,XX.ishdel(4)(p16.3)(WHCR)] (Resim 4). Hasta mevcut klinik bulguları ve FISH analizi sonrası WHS (4p- delesyon) olarak değerlendirildi.

## TARTIŞMA

WHS, 4. kromozomun kısa kolundaki delesyon (4p16.3) ile karakterizedir. Hastalığın görülme insidansı 1/50.000 olup, kadın-erkek oranı ise 2/1'dir.<sup>3</sup> Prenatal başlangıçlı büyüme-gelişme geriliği (%25-66), mental retardasyon (%75), kasılmalar (%50-100), konjenital kalp defektleri (%31-45), sağırılık (%25), hipotoni (%90), genital (%30) ve renal anomaliler (%23) ile giden tipik kraniyofasiyal fenotip (%90) gibi geniş spektrumlu kliniğe sahip bir sendromdur.<sup>4</sup> Oldukça tipik olan kraniyofasiyal bulgular, mikrosefali, hipertelorizm, ekzoftalmus, belirgin glabella, displastik kulaklar, geniş ve/veya gaga şeklinde burun yapısı, kısa filtrum ve mikrog-natiyi içermekte olup tanı kriteri olarak da önemlidir. Bizim olgumuzda da bu tanı kriterlerinden, ekzoftalmus, displastik kulaklar ve gaga şeklinde burun yapısı mevcuttur (Resim 1) (Tablo 1). Daha nadir olarak olgularda genel olarak nazolakrimal obstrüksiyon, intraorbital kolobom kisti, foveal hipoplazi gibi göz bulguları, konjenital diafragmatik



**RESİM 4:** Olgunun 4p16.3'deki Wolf-Hirschhorn kritik bölgeyi (WHCR) içeren loküs spesifik prob (WHCR: kırmızı renk, kontrol olarak kullanılan 4. kromozom sentromer bölgesi:yeşil renk) ile yapılan floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi: Sarı ok delesyon olan 4. kromozomu işaret etmektedir.

herni, diş anomalileri ve uyku problemleri görülebilmektedir.<sup>5-8</sup>

WHS'nin infant dönemindeki en önemli problemleri; olgumuzda da mevcut olan prenatal başlangıçlı büyüme gelişme geriliği, hipotoni, beslenme güçlüğü ve sık geçirilen enfeksiyonlardır.<sup>2</sup> Ayrıca sendromun yaşamın ilk yılındaki mortalite oranı %35 olup bunun en önemli nedeni ise kon-

jenital kalp hastalıklarıdır.<sup>9</sup> Olgumuzda kalp anomalisi saptanmaması prognozu açısından önemlidir.

Olguların %50-85'inde epilepsi ve EEG anormallikleri bildirilmektedir.<sup>2</sup> Nöbetlerin başlangıç yaşı 3 ile 23 ay arasındadır ve genellikle yüksek ateşin tetiklediği unilateral tonik-klonik tarzda ya da jeneralize tonik-klonik tarzdaki nöbetlerdir. Daha nadir olarak birkaç olguda tonik spazmlardan ve miyoklonik nöbetlerden de söz edilmektedir.<sup>10</sup> Tedaviye dirençli olan epilepsileri durdurmak oldukça zor olmakla birlikte düzenli tedavi edilmiş olguların %33 ünde 2 ila 13 yaşları arasında nöbetlerin durduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup> Karakteristik EEG bulgularında diffüz, tipik olmayan yavaş keskin dalga deşarjları olguların %70'inde saptanmaktadır.<sup>11</sup> Bizim olgumuzda da frontalde maksimum ve değişken posterior yayıllı orta amplitütlü, 2 hz'lik periyodik bilateral keskin dalga deşarjları tüm trase süresince izlenmektedir ve bu bulgu klinik tanının konması açısından önemlidir. Yapısal santral sinir sistemi anomalileri olguların 1/3'ünde görülmektedir. En sık bildirilen anomaliler ise olgumuzda da belirlenen korpus kallozum anomalileri, serebral ve serebellar atrofilerdir.<sup>2</sup>

Bu delesyon sendromunda tanı, %60-70 oranında konvansiyonel sitogenetik yöntemler ile (Giemza-Tripsin bantlama veya HRB) konulabilmekle beraber daha yüksek oranlarda (%95) Wolf-Hirschhorn kritik bölgesini (WHCR) içeren spesifik prob ile yapılan FISH analizi veya Array Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (array CGH) yöntemi ile konulabilmektedir.<sup>12</sup> Olgumuzda HRB tekniği delesyonu belirlemede yeterli olmamış, klinik tanıyı takiben yapılan FISH analizinde WHCR bölgesinde delesyon gösterilmiştir.

Maas ve ark., WHS'li hastalarda genotip-fenotip ilişkisi ile ilgili 21 hastanın değerlendirildiği bir çalışma sunmuşlardır.<sup>12</sup> Bu hastaların 8'inde 4. kromozomdaki delesyon mikroskop düzeyinde gösterilebilmişken, diğer 13'ünde moleküler sitogenetik (FISH) ve moleküler tekniklerle (array CGH) mikrodelesyon tespit edilebilmiştir. 4. kromozomun kı-

sa kolundaki terminal bölgeyi de kapsayan 8.8-37 Mb gibi konvansiyonel sitogenetik düzeyde tanımlanabilecek büyük delesyonlarda, prenatal ve postnatal gelişme geriliği, tipik yüz görünümü, epilepsi, mikrosefali, şiddetli mental ve psikomotor retardasyon ve musküler hipotoni tanımlanmaktadır.<sup>12</sup> Terminal büyük mikrodelesyonların tersine, interstisyel mikrodelesyonlarda klinik daha iyi seyretmektedir. 1.8 ile 14.8 Mb büyüklüğünde interstisyel delesyon belirlenen iki hastada, büyüme-gelişme daha normal sınırlarda değerlendirilmiştir. 2.7-14.8 Mb'lık delesyonu olan çocukta epilepsi yoktur ve zekası çok az etkilenmiş olarak rapor edilmiştir, sadece desteksiz oturma, yürüme ve konuşmada hafif gerilik bildirilmektedir. Terminal daha küçük delesyonda- 1.4 Mb'lık terminal delesyon- da intrauterin gelişme geriliği ve kısa boy tanımlanmaktadır. Özellikle terminal bölgenin 0.3-1.4 Mb'lık küçük delesyonları, intrauterin gelişme geriliği, postnatal büyüme gelişme geriliği ve mikrosefali ile ilişkilendirilmektedir.<sup>12</sup> Bizim olgumuzda konvansiyonel tanı sınırlarındaki interstisyel mikrodelesyonlar HRB bantlama tekniği ile ekarte edilmekle beraber, yaklaşık 10 Mb altındaki delesyonların HRB ile gösterilebilmesi mümkün olmaktadır. Kullanılan FISH probu 165 kb'lık bir bölgeye hibridize olmaktadır ve olguda prenatal dönemde başlayan ve devam eden büyüme gelişme geriliğinin ve dismorfik yüz görünümüne eşlik eden EEG bozukluğunun olması, fenotip-genotip ilişkisi açısından değerlendirildiğinde daha çok terminal bölgeyi de içine alan mikrodelesyonu düşündürmektedir.

Olgumuzda mevcut muayene bulguları ve tetkikleri ile saptanmayan fakat WHS'de oldukça sık görülen sağrlık açısından takibi önerilmiş olup bu çalışma, olgulara tanı koymakta ve/veya ayırıcı tanı; detaylı klinik muayenenin ve laboratuvar tetkiklerinin öneminin yanı sıra, konvansiyonel sitogenetik tekniklere ek olarak, FISH gibi moleküler sitogenetik tekniklerin kullanılmasının etkinliğini de göstermesi açısından anlamlıdır.

## KAYNAKLAR

1. Zollino M, Di Stefano C, Zampino G, Mastroiacovo P, Wright TJ, Sorge G, et al. Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 2000;94(3):254-61.
2. Battaglia A, Carey JC, Viskochil DH, Cederholm P, Opitz JM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS): a history in pictures. *Clin Dysmorphol* 2000;9(1):25-30.
3. Lurie IW, Lazjuk GI, Ussova YI, Presman EB, Gurevich DB. The Wolf-Hirschhorn syndrome. I. Genetics. *Clin Genet* 1980;17(6):375-84.
4. 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(7):519-26.
5. Battaglia A, Carey JC, Wright TJ. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Adv Pediatr* 2001;48(1):75-113.
6. Basgul A, Kavak ZN, Akman I, Basgul A, Gokaslan H, Elcioglu N. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-) in association with congenital diaphragmatic hernia, cystic hygroma and IUGR. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33(2):105-6.
7. Tutunculer F, Acunas B, Hicdonmez T, Deviren A, Pelitli V. Wolf-Hirschhorn syndrome with posterior intraorbital coloboma cyst: an unusual case. *Brain Dev* 2004;26(3):203-5.
8. Çoğulu Ö, Ülger Z, Çankaya T, Gündüz C, Özkinay F. [Wolf-Hirschhorn syndrome: A case report]. *Ege Journal of Medicine* 2001;40(1):63-5.
9. Shannon NL, Maltby EL, Rigby AS, Quarrell OW. An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality. *J Med Genet* 2001;38(10):674-9.
10. Battaglia A, Carey JC. Seizure and EEG patterns in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Brain Dev* 2005;27(5):362-4.
11. Zankl A, Addor MC, Maeder-Ingvar MM, Schorderet DF. A characteristic EEG pattern in 4p-syndrome: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2001;160(2):123-7.
12. Maas NM, Van Buggenhout G, Hannes F, Thienpont B, Sanlaville D, Kok K, et al. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH). *J Med Genet* 2008;45(2):71-80.