

Erişkin Tipi Polikistik Böbrek Hastasında Nadir Görülen Bir Translokasyon: 46,XX T(3;5)(P26::Q13), DER (5)(PTER→Q13)

A RARE TRANSLOCATION IN A PATIENT WITH ADULT TYPE POLYCYSTIC RENAL DISEASE:

46,XX T(3;5) (P26::Q13), DER(5) (PTER→Q13): A CASE REPORT

Dr. Hüseyin YÜCE,^a Dr. Ülkü ÖZBEY,^a Dr. Gülay GÜLEÇ CEYLAN,^a Dr. Halit ELVAS^a

^aTıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ELAZIĞ

Özet

Erişkin tip polikistik böbrek hastalığı (APKD); renal kistler, karaciğer kistleri ve kafa içi anevrizma gibi bulgularla kendini ortaya koyan otozomal dominant bir hastalıktır. Bu yazının amacı; hastalığın kalıtım modeli hakkında soyağacı analizleriyle değerlendirme yapmak ve APKD’de genetik danışmanlık sürecini vurgulamaktır. Olgunun, klasik sitogenetik analiz sonucunda karyotipi 46,XX, t(3;5)(p26::q13), der(5)(pter→q13) olarak saptandı. Bildiğimiz kadarıyla APKD nedeniyle incelenip, sitogenetik olarak t(3;5) saptanan literatürde bildirilmiş ilk olgudur. APKD’li olguda saptamış olduğumuz karyotipin, hastalığın etyopatogenezine katkıda bulunan bir faktör olabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Erişkin tip polikistik böbrek hastalığı, otozomal dominant kalıtım; kromozomal aberasyonlar; fenotip

Abstract

Adult type polycystic renal disease (APKD) is an autosomal dominant disease with cardinal symptoms like renal cysts, liver cysts and intracranial aneurysms. The aim of this study was to do pedigree analysis on the inheritance model of this disease and to emphasize the genetic counselling process in APKD. The conventional cytogenetic analysis of the patient revealed a karyotype of 46,XX, t(3;5)(p26::q13), der(5)(pter→q13). To our knowledge, this is the first case reported in the literature that was analyzed for APKD and determined to be t(3;5) cytogenetically. We suggest that the karyotype determined in the case with APKD may be a contributing factor for the ethiopathogenesis of the disease.

Key Words: Polycystic kidney, autosomal dominant; chromosome aberrations; phenotype

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:622-625

APKD; renal kistler, karaciğer kistleri ve kafa içi anevrizma gibi bulgularla kendini ortaya koyan otozomal dominant bir hastalıktır.¹ Bu hastalıktaki fenotipik değişkenlikler; glomerüler filtrasyondaki kayıp, son dönem böbrek yetmezliği ve hipertansiyon oluşumu yaşı, semptomatik ekstrarenal kistler ve kafa içi berry anevrizmasından kaynaklanan subaraknoid kanamalarından oluşur.¹ APKD, kronik böbrek yetmezliğinin

yaklaşık olarak %10’dan sorumludur.² Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ADPKD), insanlarda görülen en yaygın kalıtsal hastalıklardan biridir. Genel popülasyonda prevalansı %0.1-0.6.^{3,4} Son dönem böbrek hastalığının %5-10’undan sorumludur.^{3,5} En önemli yapısal değişiklik; her iki böbrekte yaygın kist oluşumlarıdır. Korteks ve medullada değişik çaplarda kistler dikkati çeker. Kistlerin intrarenal damarlara baskısı renin anjiyotensin-aldosteron (RAA) sisteminin uyarılmasına yol açar.⁵ RAA sistemi esansiyel hipertansiyonlu hastalara kıyasla polikistik böbrek hastalıklı hipertansif hastalarda daha fazla uyarılmaktadır. Kist baskısına bağlı artmış renin salınımı polikistik böbrek hastalığındaki hipertansiyonun erken gelişimini açıklayabilir.⁶

Geliş Tarihi/Received: 10.05.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 20.06.2006

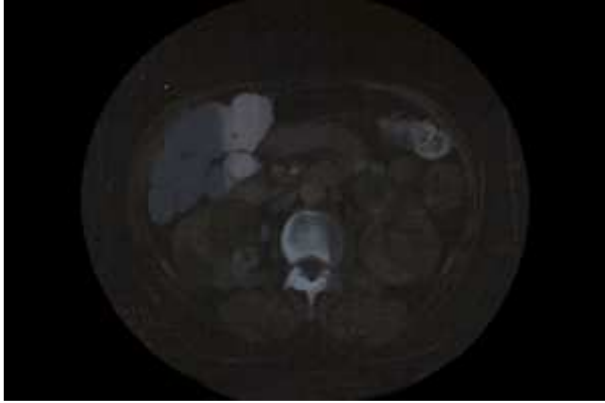
Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ülkü ÖZBEY
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, ELAZIĞ
uozbey76@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

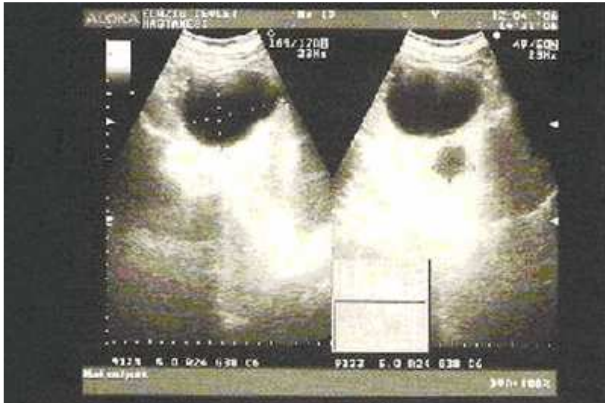
Bu yazının amacı; hastalığının kalıtım modelini soyağacı analizleriyle değerlendirmek ve APKD'de genetik danışmanlık sürecini vurgulamaktır.

Olgu Sunumu

Olgunun ilk şikayetleri; 6 yıl önce nefes darlığı, kollarında ve omuzlarında ağrı, ayaklarında yanma, üşüme, baş ağrısı, kalp çarpıntısı ve hipertansiyon şeklinde başlamıştır. Renal kolik nedeniyle incelenen 30 yaşındaki olguda böbrek ultrason ve bilgisayarlı tomografi (BT) incelemeleri sonucunda polikistik böbrek tanısı konmuştur (Şekil 1). Olgunun ultrason muayenesinde sağ böbrekte en büyüğü 62 ve 38 milimetre (mm) çaplı, sol böbrekte en büyüğü 83 ve 30 mm olmak üzere bilateral renal kistler tespit edilmiştir (Şekil 2A ve Şekil 2B). 1.70 cm boylarında olan olgunun fizik mu-



Şekil 1. Olgunun BT görünümü.

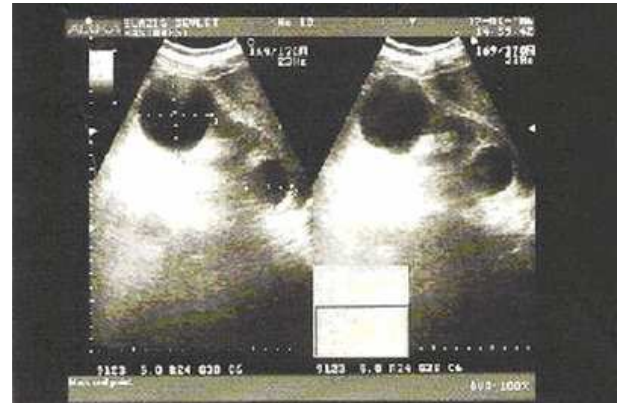


Şekil 2A. Olgunun sol böbrek USG görünümü.

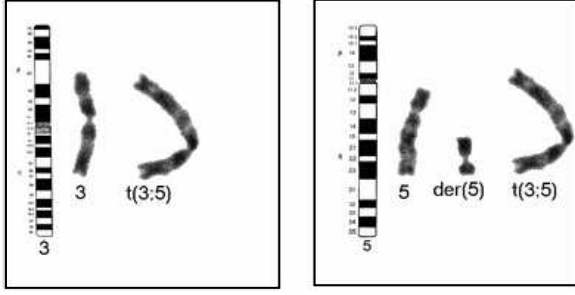
yenesinde başka bulguya rastlanmamıştır. Polikistik böbrek etiyolojisine yönelik bir inceleme endikasyonu ile laboratuvarımıza yönlendirilen olgunun kromozom analizi sonucunda 46,XX, t(3;5)(p26::q13), der(5)(pter→q13) karyotipi tespit edildi (Şekil 3). Çocuklarının, anne ve babasının karyotipleri normal bulundu. Soyağacı analizi sonucunda 6 kardeşi olan olgunun 28 yaşındaki kız kardeşinde, babasında, amcasında ve annesinin dayısında da polikistik böbrek hastalığının görülmesi otozomal dominant kalıtımla uyumludur (Şekil 4). Probandın 13, 11 ve 7 yaşlarında 2 erkek ve 1 kız olmak üzere 3 sağlıklı çocuğu bulunmaktadır.

Tartışma

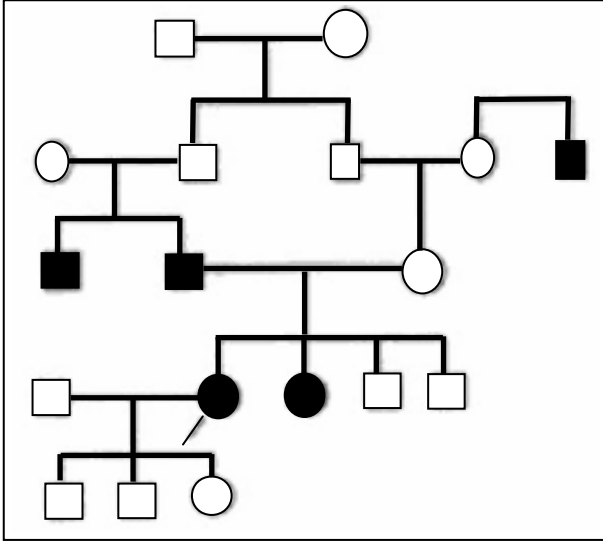
ADPKD genetik açıdan heterojenik bir hastalıktır. Bu hastalıktan sorumlu 2 gen bulunmaktadır. Bu genlerden polikistik böbrek hastalık tip 1 gen (PKD1), kromozom 16p13.3'te lokalizedir. Kodladığı protein polikistin-1'dir. Polikistik böbrek hastalık tip 2 gen (PKD2), kromozom 4q13-23'te yer almaktadır.³ Kodladığı protein polikistin-2'dir.^{5,7} ADPKD'nin ekstrarenal bulguları, kistik veya non-kistik olabilir. Epitelyal hiperplazi kist büyümesinde temel olaydır.¹ Epitelyal kist; karaciğer, yumurtalık, pankreas, dalak ve merkezi sinir sisteminde görülebilir. Karaciğer kistleri en sık görülen ekstrarenal bulgudur. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. Kadınlarda daha sık görülür. Hastalığın en önemli non-kistik ekstrarenal bulgusu, kardiyovasküler anormalliklerdir.³⁻⁵



Şekil 2B. Olgunun sağ böbrek USG görünümü.



Şekil 3. G-bantlamayla t(3;5) gösteren 3 ve 5 numaralı kromozomlar.



Şekil 4. APKD gösteren olgunun aile soyağacı.

Renal kistlerin %1-5'inden azı tüm nefronlardan kaynaklanır ve nefronun herhangi bir bölgesinden ortaya çıkabilir. Eğer ADPKD hastalarının tüm renal dokuları aynı germline mutasyonu kalıtıyorsa, neden kist oluşumu böbreğin belli bir bölgesinde gerçekleşmektedir, şeklinde bir soru akla gelebilir. Bu klinik bulgu için birkaç olasılık bulunmaktadır, son çalışmalar normal allelde somatik mutasyon oluşumunda 2 vuruş modelini desteklemektedir. Bu model ailesel kanser yatkınlık sendromlarının çoğunun patogenezinde de yer almaktadır. Qian ve ark. tek kistlerdeki hücrelerin monoklonal olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalarda, ADPKD'de kist oluşumu için en az 2 aşamanın gerekli olduğu öne sürülmüştür. İlk aşama, kalıtılan mutasyondur, 2. aşama ise somatik bir mutasyonun gerçekleşmesidir. Renal tübüler

epitelyal hücrelerdeki, PKD1 fonksiyonunun homozigot kaybı, doku oluşumunun bozulmasına yol açabilir. Bunun sonucunda hücreler kontrolsüz olarak çoğalır, fenotipleri değişir ve kistik yapıya dönüşürler. Bu da farklılaşmış matür nefron yapısının onarımında PKD1'in esas olduğunu ve renal kist oluşumunun neden bölgesel olduğunu açıklayabilir. Kist oluşumunda 2 vuruş mekanizması ADPKD tip 1'de ve kist oluşumunda da tanımlanmıştır.^{4,8} Polikistik hastalığının en yaygın semptomlarından biri ağrıdır. Ağrı sırt veya karında olabilir. Renal yetmezlik bu hastalığın en ciddi komplikasyonudur. ADPKD'li hastaların yaklaşık %45'inde, 60 yaşında geç başlangıçlı renal hastalık gelişir. Renal yetmezlik başlangıç yaşı, 2-80 arasında değişebilir. Renal yetmezliğin başlama yaşındaki bu değişkenlik, genetik mutasyon tipleriyle, hipertansiyon ve enfeksiyon varlığı gibi diğer faktörlerle ilgili olabilir.³ ADPKD'nin altında yatan patojenik mekanizmalar henüz açıklanamamıştır.⁹ Peltola ve ark., PKD1 geninde inversiyon, delesyonlar, nonsense ve missense mutasyonlar saptamışlardır.⁷ APKD gösteren ailenin soyağacı analizi ile olgumuzun hastalığı, aile içerisindeki olgulardan daha erken yaşta gelişmiştir. Dimitrakov ve ark. ADPKD'li 11 hastanın periferik kanından yapılan sitogenetik incelemeler sonucunda 2 hastada, 3q11-22'de delesyonlar bildirmişlerdir. Diğer ADPKD'li hastalarda herhangi bir kromozomal anormallik saptanamamıştır. Bundan dolayı tespit edilen kromozomal değişiklikler nonspesifiktir ve ADPKD'nin tanısında önemi azdır.¹⁰ Bunun aksine, daha önceki yıllarda de novo mozaik kromozom 5(q33-qter) parsiyel trizomili bir olguda APKD saptanmıştır.¹¹ Bildiğimiz kadarıyla APKD nedeniyle incelenip, sitogenetik olarak t(3;5) saptanan literatürde bildirilmiş ilk olgudur. Hastalığı neden olan 2 gen tanımlamıştır. PKD1 ve PKD2 genleri 4 ve 16. kromozomlarda lokalizedir. Bu olgu sunumunda bildirilen kromozomal anomaliler ise 3 ve 5. kromozomlar arasındadır. İki olguya ait bulgular değerlendirildiğinde, APKD'li olguda saptanmış olduğumuz karyotipin, belki henüz tanımlanmamış APKD hastalığına yol açan lokalizasyonda gen haritalamaya çalışan araştırmacılara yardımcı olabilir.

ADPKD'nin genetik danışmanlığında aile içerisindeki taramaların önemi belirtilmelidir. Hipertansiyon bu hastalıktaki önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çocukların %30'unu, yetişkinlerin %60'ını etkilemektedir. Bu oran geç başlangıçlı renal hastalarda daha yüksektir.^{3,5} Hipertansiyonun tedavi edilmesi renal yetmezliğin ilerlemesini yavaşlatır.³ Polikistik böbrek hastalıklı hipertansif hastalarda oluşan hipertansiyon, RAA sisteminin daha fazla uyarılmasına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bu yüzden, hipertansiyonun hastalık prognozundaki önemi vurgulanmalı, koruyucu önlemler alınmalıdır. Ayrıca kafa içi anevrizmalara yatkınlık acil durumlar yaratabileceğinden bu tip olgularda anevrizma araştırmaları yapılmalı, uygun takip sürecine alınmalıdır. Olgular; kist varlığı, kistlerde büyüme ve sayıca artma yönünden belirli aralıklarla ultrason incelemeleriyle takip edilmelidir.

APKD heterogenetik özelliğe sahip bir hastalık olduğundan hastalıkla birlikte görülen farklı genetik bulguları etiopatogenez sürecine katkısı değerlendirilmelidir. Probandın aile içerisindeki diğer hasta bireylerden farklı olarak, daha ağır bir klinik tablo göstermesi ve hastalığının daha erken yaşta başlamasının, kendisinde saptanan t(3;5)'in değişken ekspressiviteden kaynaklanıp kaynaklanmadığını; ayrıca hastanın karyotipinin klinik tabloya katkısının ne derecede olduğunu açıklayabilmek için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Neophytou P, Constantinides R, Lazarou A, Pierides A, Deltas CC. Detection of a novel nonsense mutation and an intragenic polymorphism in the PKD1 gene of a Cypriot family with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Genet* 1996;98:437-42.
2. Manno M, Marchesan E, Tomei F, Cicutto D, Maruzzi D, Maieron A, et al. Polycystic kidney disease and infertility: Case report and literature review. *Arch Ital Urol Androl* 2005;77:25-8.
3. Al-Bhalal L, Akhtar M. Molecular basis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Anat Pathol* 2005;12:126-33.
4. Wu G, Somlo S. Molecular genetics and mechanism of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mol Genet Metab* 2000;69:1-15.
5. Ecker T, Schrier RW. Hypertension and left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:369-74.
6. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1091-6.
7. Peltola P, Lumiaho A, Miettinen R, Pihlajamaki J, Sandford R, Laakso M. Genetics and phenotypic characteristics of autosomal dominant polycystic kidney disease in Finns. *J Mol Med* 2005;83:638-46.
8. Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF, Germino GG. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. *Cell* 1996;87:979-87.
9. Thivierge C, Kurbegovic A, Couillard M, Guillaume R, Cote O, Trudel M. Overexpression of PKD1 causes polycystic kidney disease. *Mol Cell Biol* 2006;26:1538-48.
10. Dimitrakov D. High-resolution cytogenetic analysis of the peripheral blood lymphocytes of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Folia Med (Plovdiv)* 1993;35:35-8.
11. Kriplani A, Banerjee N, Jobanputra V, Kucheria K. Mosaic partial trisomy of chromosome 5 (q33-q ter) associated with fetal polycystic kidneys. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1998;47:125-9.