

MİKRODELESYON SENDROMLARI

Prof. Dr. Beyhan Tüysüz

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları & Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
beyhan@i.edu.tr

Kromozom analizi ile tanımlanamayan ve mikrodelsyon sendromları olarak isimlendirilen bir grup kromozomal hastalık vardır ki doğumsal malformasyonlar içinde önemli yer tutarlar; sıklığı 1000 canlı doğumda 1'dir. Mikrodelsyon sendromları içinde yer alan 22q delesyon sendromu ise 2000-4000 canlı doğumda 1 görülür ve Down sendromundan sonra en sık rastlanılan kromozomal bozukluktur. Bu grup hastalıklara Floresan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemi ile tanı konur, nadiren yüksek çözünürlü bantlama (HRB) yöntemi ile delesyon gösterilebilir. İlk kez 1980 yılında HRB 'nin pratiğe seçmesi ile Prader Willi sendromunda 15q11-13 bandında mikrodelsyonu olduğu ortaya çıkarılmıştır. Son 10 yılda FISH yöntemi ile 50'den fazla mikrodelsyon sendromu tanımlanmıştır.

Mikrodelsyon Nedir?

Kromozomal mutasyon tiplerinden biridir. Tek gen hastalıklarında, bozukluk moleküler metotla tanımlanan geni içi mutasyonları ile oluşurken, mikrodelsyonlar, komşu birkaç geni ortadan kaldırarak mutasyona neden olurlar. Bu nedenle mikrodelsyon sendromları contiguous gen sendromu olarak ta adlandırılırlar. Bu tip kromozomal delesyon moleküler genetik tekniklerle gösterilemeyecek kadar büyük, standart kromozom analizi ile mikroskopta görülemeyecek kadar küçüktür. Sitogenetik ile moleküler genetik arasında bir köprü oluşturan FISH metodu ile kritik bölgeye ait lokus spesifik proplar kullanılarak tanımlanırlar.

Kromozom analizinde band düzeyi 550 civarında ise 6 megabaz (6 milyon) bazlık DNA parçasına ait bozukluklar görülebilir. Mikrodelsyonlar 3 megabazdan küçüktür ve kromozom analizi ile görülemezler. FISH metodu ile 1-5 milyon bazlık DNA mutasyonları tanımlanabilir. Bir gen ortalama 100.000 bazdan oluşur ve 3 milyon bazlık bir mikrodelsyonda yaklaşık 30 gen bozulmuştur.

Nasıl Oluşur?

Mikrodelsyonlar genellikle sporadiktir. Nadiren (%1-10) anne/babadaki dengeli translokasyon sonucu ortaya çıkarlar. Sporadik olgular, yeni mutasyonla mayoz sırasında eşit olmayan krosingover sonrası mikrodelsyon veya duplikasyonların ortaya çıkması ile oluşurlar. Klinikte sıklıkla mikrodelsyon sendromları olarak karşımıza çıkarlar, mikroduplikasyon sendromları daha nadirdir.

Prenatal Tanıda Önemi Nedir?

Bu grup hastalıkların prenatal tanı için önemi;

sıklığı,

kromozom analizi ile tanımlanamaması,

%90 yeni mutasyonla ortaya çıkması,

ultrasonda görülebilecek intrauterin gelişme geriliği, kongenital kalp anomalisi gibi bazı malformasyonların varlığında bu hastalıkların akla getirilmesi, ve mental retardasyon olduğu için prenatal tanı gerektirmesidir.

Bu Hastalıklar Nelerdir?

Mikrodelesyonlar hemen hemen tüm kromozomlarda görülebilirler. 50 farklı mikrodelesyon sendromu tanımlanmıştır. En önemlileri, en sık görülen 22q11 delesyonu, William sendromu, Prader Willi ve Angelman sendromu'dur.

Klinik, delesyonun büyüklüğü ile değil, delesyon olan bölgedeki genlerin önemi ile ilişkilidir. Tek bir kromozom bölgesi delesyona uğradığı için dominant kalıtılan genlerle ilişkili klinik ortaya çıkar.

Delesyon özel bir tek gen bölgesinde ise klinik ona uygun olarak ortaya çıkar. Örneğin Angelman sendromlu hastalarda farklı patogenezeyle ortaya çıkan genetik bozukluk vardır (delesyonla ve nokta mutasyon gibi), nokta mutasyonu olan olgularda klinik delesyondan daha iyidir. Yanı sıra delesyon boyutunun zeka ve davranış fenotipi ile ilişkisi ortaya konmuştur, bu durumda delesyon bölgesinde yer alan genlerin multigenik etkisinden söz edilmektedir.

Bazı mikrodelesyon sendromları çok belirli bir fenotip gösterirler. Örneğin: Prader Willi sendromu gibi. Diğerleri örneğin 22qdel sendromu normal IQ ve boydan ağır fenotipe gidebilen farklılıklar gösterir.

22q11 delesyon sendromları: 22q11.2 bölgesinin delesyonu sonucunda DiGeorge sendromu (DGS), Velokardiofasial (Shprintzen) sendromu (VCFS), Konotrunkal anomali face sendromu, Cayler sendromu ve Opitz GBBB sendromu gibi farklı klinik fenotipler ortaya çıkabilir. Delesyona uğramış kromozom genellikle anneden alınandır. Bu grup hastalıkların klinik önemi olguların %75'nde Fallot tetralojisi, interrupted aortic arch tip B, trunkus arteriosus, aberran sol subklavian arter, sağ infundibular stenosis, ventriküler septal defekt gibi konotrunkal kongenital kalp anomali bulundusudur.

Ayrıca olguların %69 Velofarengeal yetersizlik, %70 dismorfik yüz, %77 timus hipoplazisi (azalmış T cell), %50 hipoPTH (hipokalsemi), %70-90 öğrenme sorunları, gelişimsel gerilik bulunur.

22q11.2 bandında de 3 Mb'lık bir bölge delesyona uğramıştır. Bu bölgede 25-30 adet gen vardır. Bunlardan bazıları tanımlanmıştır: TBX1, UFD1L, GPIIb3.....

Mikrodelesyon %94 de novo ortaya çıkar , bu durumda sonraki gebelik için risk yoktur.

Olguların %5–10 kalıtsaldır, bu durumda bir sonraki çocuk için risk %50'dir.

Williams sendromu: 7.ci kromozomun q11.2 bölgesindeki mikrodelesyon sonucu ortaya çıkar. Sıklığı değişik çalışmalarda canlı doğumda 1/7500 ve 1/20.000 oranında olarak bildirilmiştir.

Olguların %75'nde supravavuler aort stenozu vardır, hafif mental retardasyon ve davranış bozukluğu, tipik peri yüzü, hiperkalsemi, hiperkalsiüri olguların çoğunda bulunur.

Mikrodelesyonun boyutu değişkenlik göstermekle birlikte kritik bölgedeki bazı genler tanımlanmıştır: ELN, LIMK1, GTF2I, LIMK1 (lim kinase 1), GTF2I (transkripsiyon faktörü).....

Çoğunlukla yeni mutasyonla ortaya çıkar.

Angelman (Mutlu çocuk sendromu); Anneden kalıtılan kromozomun 15q11-13 bölgesindeki mikrodelesyon sonucu ortaya çıkar. Ağır mental gerilik, epilepsi, spontan gülme atakları tipik bulgularıdır.

Farklı genetik patogeneze ile ortaya çıkar;

%70 Mikrodelesyon (Anneden gelen kromozomda)

%3-5 Paternal Uniparental disomi: Homolog iki kromozomun aynı ebeveynden gelmesi

%2-4 Tek gen mutasyonu UBE3A Geni

%7-9 İmprinting center mutasyonu

%10-20 Bilinmiyor

Mikrodelesyon genellikle sporadik, tekrarlama riski yok ancak eğer imprinting center veya UBE3A genini içeren mikrodelesyon annede varsa %50 oranında sonraki gebelik için risk var, Uniparental disomi sporadiktir.

Kromozomların anne veya babadan geçişine göre farklı fenotipin ortaya çıkmasına *Genomik İmprinting* denir. Angelman ve Prader Willi sendromlarında aynı kromozomun aynı bölgesinde genlerde problem vardır. Ancak anneden gelen kromozomdaki delesyon Angelman sendromuna yol açarken babadan gelen kromozomdaki

delesyon Prader Willi sendromuna neden olmaktadır. Bunun nedeni Angelman sendromunda babadan gelen kromozom metillenmiştir yani üzerindeki genlerin klinik ekspresyonu yoktur, bu durumda anneden gelen kromozomda mikrodelesyon varsa veya her iki kromozomda babadan alınmışsa (*Uniparental disomi*) hastalık ortaya çıkmaktadır. Prader willi sendromunda ise bunun tam tersi bir durum söz konusudur.

Prader Willi sendromu: Babadan kalıtılan kromozomun 15q11-13 bölgesindeki mikrodelesyon sonucu ortaya çıkar. Sıklığı canlı doğumda 1/10.000 kadardır. Klinik bulguları:

hipotoni, obezite, hafif-orta mental gerilik, inmemiş testis, küçük el ve ayaklar, hipogonadotropik hypogonadizm dir. Angelman sendromu gibi farklı genetik heterojenite gösterir. Olguların

%70 mikrodelesyon (Babadan gelen kromozomda)

%25-30 Maternal uniparental disomi

%1-5 İmprinting center mutasyonu vardır.

Mikrodelesyonlar ve uniparental disomi sporadik tir ancak imprinting center mutasyonunda %50 tekrarlama riski vardır.

Subtelomerik mikrodelesyonlar: Yukarıda bahsedilen tipik kliniği olan sendromlardan başka, son yıllarda mental retardasyonu olan olgularda subtelomerik proplarla yapılan FISH çalışmalar sonucunda ciddi idiyopatik mental retarda olguların %5'inde subtelomerik mikrodelesyon saptanmıştır. Bu olguların %50 sinde parental translokasyon bulunmuştur, bu durumda sonraki gebelikler için tekrarlama riski çok yüksektir.

Sonuç olarak mikrodelesyon sendromlarının genetik danışma için önemi; hemen hemen tüm mikrodelesyon sendromlarının genomik imprinting, UPD, imprinting center, translokasyon, gen mutasyonu, farklı boyda delesyon (Williams) gibi genetik heterojenitenin yanı sıra klinik heterojenite (22qdel sendromları) göstermesi ve bu farklı durumların gerek tanı açısından gerekse risk hesaplaması açısından genetik danışmanı çok zorlamadır.

Prenatal tanı açısından önemi ise ultrasonografide gelişim geriliği, ciddi malformasyonlar (Özellikle kongenital kalp anomalileri) varlığında ve kromozom analizinin normal sonuç verdiği durumlarda akla gelmesi gerektiğidir.