

ÇOKLU ORGAN YETMEZLİĞİ İLE BAŞVURAN BİR 22 q11.2 DELESYONU**Defne ENGÜR¹, Bilin ÇETİNKAYA ÇAKMAK¹, Ayvaz AYDOĞDU², Serap TETİK³, Berent DİŞÇİGİL⁴, Gökay BOZKURT⁵, Münevver KAYNAK TÜRKMEN¹****ÖZET**

22q11.2 delesyon sendromu, 4000-6000 canlı doğumda bir görülür. Klinik bulguları değişkenlikler göstermekle beraber, konjenital kalp hastalığı, damak anomalileri, dismorfik yüz görünümü, timus hipoplazisi, hipokalsemi ve öğrenme güçlüğü sıklıkla gözlenir. Otuz üç yaşındaki sağlıklı annenin, ikinci gebeliğinden, ikinci yaşayan olarak, 37. gebelik haftasında, sezaryen ile 3400 g ağırlığında doğan, solunum sıkıntısı nedeniyle ilk gününde ünitemize sevk edilen kız hastanın fizik muayenesinde vücudunda yaygın ödem ve kutis marmoratus mevcuttu. Kulakları düşük yerleşmişti. Ağız küçüktü ve ağladığında ağız kenarı sağa kayıyordu. İnlemesi, bilateral subkostal çekilmeleri, takipnesi, burun kanadı solunumu ve hepatomegalisi mevcuttu. Femoral nabızları zayıf olarak alınıyordu. Laboratuvar incelemelerinde hipokalsemi, metabolik asidoz, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, ürik asit yüksekliği hiperkalemi saptandı. Akciğer grafisinde timus gölgesi izlenmedi. Trombositopenisi ve periferik yaymasında dev trombositleri vardı. Parathormon düzeyi normaldi. Ekokardiyografik incelemesinde kesintili arkus aorta tip B saptanan olguya operasyon öncesi prostaglandin infüzyonu başlandı. FISH çalışmasında 22q11.2 delesyonu saptandı.

Kesintili arkus aorta olguları yenidoğan döneminde metabolik asidoz, hepatomegali, ödem, çoklu organ yetmezliği bulguları ile seyredebilir. Kesintili arkus aorta tanısı alan yenidoğanlarda, eşlik eden tipik yüz görünümü, timus yokluğu, hipokalsemi, trombositopeni ve dev trombositler gibi bulgular varlığında 22q11 delesyonu akla getirilmeli ve cerrahi ekip bu yönde bilgilendirilmelidir.

Anahtar sözcükler: Kesintili arkus orta, 22q11 delesyon, konjenital kalp hastalığı, yenidoğan

A 22 q11.2 Deletion Case with Multiorgan Failure**SUMMARY**

The 22q11.2 deletion syndrome is a genetic disorder seen in one out of every 4,000-6000 live births. The effects of the deletion can include a variety of physical findings, such as heart problems, cleft palate, facial dysmorphism, thymic hypoplasia, hypocalcemia, immune deficiency, developmental issues, including learning difficulties. The case was the second born child of 33 year old healthy mother by Caesarian section at 37 weeks of gestation. Birth weight of the baby girl was 3400 g. She was referred to our unit on her first day due to respiratory distress. She had diffuse edema, cutis marmoratus and low set ears. Her oral orifice was small and the mouth was pulled downward on one side while crying. She was tachypneic, grunting. She had cyanosis, retractions, nasal flaring and hepatomegaly. Femoral pulses were weak. She had hypocalcemia, metabolic acidosis, hyperuricemia, hyperkalemia, abnormal renal function tests. Thymic shadow was absent on chest x-ray. Thrombocytopenia and giant thrombocytes were seen on peripheral blood smear. PTH level was normal. Interrupted aortic arch type-B was detected by echocardiographic examination and prostaglandin infusion was started. 22q11.2 deletion was detected by FISH examination. Interrupted aortic arch cases may be present with metabolic acidosis, edema, hepatomegaly and multiorgan failure during newborn period. 22q11 deletion should be considered in interrupted aortic arch cases with accompanying features such as characteristic facial appearance, thymic aplasia, hypocalcemia, giant thrombocytes and surgical team should be informed.

Key words: Interrupted aortic arch, 22q11 deletion, congenital heart defects, newborn

22q11.2 delesyon sendromu, tanımlanmış en sık kromozomal delesyon sendromudur. 4000-6000 canlı doğumda bir görülür. Klinik bulguları değişkenlikler göstermekle beraber, konjenital kalp hastalığı, damak anomalileri, dismorfik yüz görünümü, timus hipoplazisi, hipokalsemi ve öğrenme güçlüğü sıklıkla gözlenir. Bu olgularda ilerleyen yaşlarda davranışsal bozukluklar ve nöropsikiyatrik hastalıklara yatkınlık olabilir.

22q11.2 delesyonlu olguların %75'inde kardiyovasküler bir anomali vardır. En sık gözlenen

kardiak anomaliler; Fallot tetralojisi, trunkus arteriosus, kesintili arkus aorta (KAA) tip B, perimembranöz ventriküler septal defekt (VSD) ve aortik ark anomalileridir^{1,2}.

Bu makalede kliniğimize çoklu organ yetmezliği tablosunda başvuran, kesintili arkus aorta, hipokalsemi, akciğer grafisinde timus yokluğu, trombositopeni, periferik yaymada dev trombositler ve tipik yüz bulguları olan, genetik analizinde 22q11.2 delesyonu saptanan bir yenidoğan sunulmuştur.

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

⁴Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

⁵Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

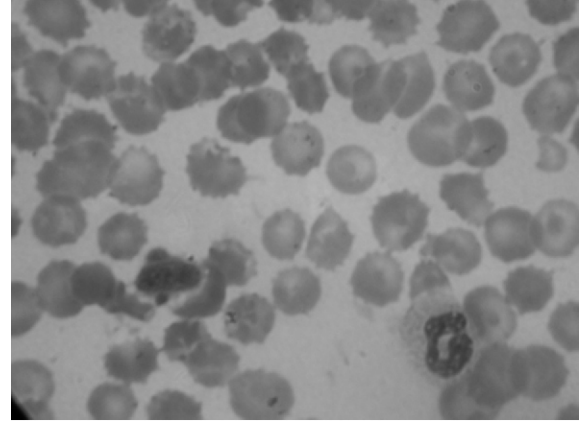
OLGU SUNUMU

Otuz üç yaşındaki sağlıklı annenin, ikinci gebeliğinden, ikinci yaşayan olarak, 37. gebelik haftasında, sezaryen ile 3400 g ağırlığında doğan, solunum sıkıntısı nedeniyle 24. saatinde ünitemize sevk edilen kız hastanın öyküsünden anne baba arasında akrabalık olmadığı, annenin gebeliğinin ilk haftalarından itibaren düzenli izlemlerinin yapıldığı, vitamin ve demir tedavisi dışında başka bir ilaç kullanmadığı ve gebeliğinde herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirmediği ve 3 yaşındaki kız kardeşinin sağ ve sağlıklı olduğu öğrenildi. Epikrizinden, doğduğunda ağlamasının zayıf olması ve hipotonisitesinin gözlenmesi nedeniyle izleme alındığı, izleminde solunum sıkıntısının arttığı, genel durumunun giderek bozulduğu, vücudunda yaygın ödem geliştiği, tremorunun gözleendiği ve kalsiyum tedavisi verildiği öğrenildi. Olgu ünitemize kabul edildiğinde, genel durumu kötüydü. Vücudunda yaygın ödem ve kutis marmoratus mevcuttu. Vücut ağırlığı 3270 g (75-90 persentil), boy 47 cm (2550 persentil) ve baş çevresi 35 cm (75-90 persentil) idi. Ön fontanel 2x2 cm açıklıkta, kulakları düşük yerleşimli, kulak kepçesinde kıvrım artışı ve kılınma vardı. Ağız küçüktü ve ağladığında ağız kenarı sağa kayıyordu. İnelemesi, bilateral subkostal çekilmeleri, takipnesi (72/dk), burun kanadı solunumu mevcuttu. Mezokardiak odakta 2/6 sistolik üfürümü vardı, femoral nabızları zayıf olarak alınıyordu. Karın bombeliği artmış, barsak sesleri hipoaktifti. Karaciğeri kosta altında midklavikular hatta 3 cm sert olarak ele geliyordu. Dış genital organlar kız görünümündeydi.

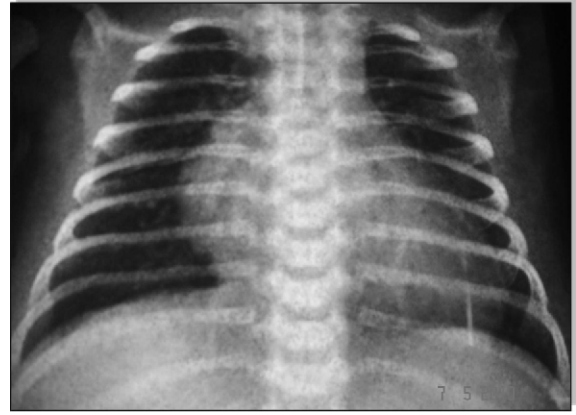
Akciğer grafisinde pulmoner vaskularitede azalma vardı, timus gölgesi izlenemedi. Olgu mekanik ventilatörde izleme alındı. Kan gazı incelemesinde metabolik asidozu vardı. Hemogramında, ortalama trombosit hacmi 9.8 fl idi. Periferik yaymasında dev trombositleri vardı. Kan biyokimyasında BUN:72 mg/dl, kreatinin:1,6 mg/dl, ürik asit:10.7 mg/dl, AST: 884 İU, ALT: 3690 İU, glukoz: 55 mg/dl, K: 6,6 mmol/l, kalsiyum: 8,1 mg/dl, ALP: 193 U/L, PTH: 3 pg/ml idi. Üre, kreatinin, ürik asit yüksekliği, hiperkalemi, idrar çıkışının olmaması, yaygın ödemi nedeniyle böbrek yetmezliği düşünüldü. Renal ultrasonografide patoloji saptanmadı. 10 cc/kg serum fizyolojik infüzyonu yapıldı, 100 cc/kg/gün olacak şekilde total parenteral nütrisyon, furosemid ve allopürinol tedavileri başlandı. Bikarbonat ve kalsiyum desteği verildi. Karaciğer fonksiyon testlerinde ve pıhtılaşma testlerinde bozulma olan olguya taze donmuş plazma verildi.

Ekokardiyografik incelemesinde kesintili arkus aorta (KAA) tip B, 6 mm VSD, 1cm sol sağ şanlı sekundum ASD, 3 mm sağ sol şanlı PDA saptandı. Hafif mitral yetmezlik ve sistolik işlevlerde bozulma vardı (FS %25). Olguya PGE1 ve dopamin infüzyonu başlandı. İzleminde diurezi arttı ve periferik dolaşımı

düzeltilti, ödemi azaldı. Olgu, kesintili arkus aorta tip B tanısıyla operasyon için sevk edildi.



Resim 1. Periferik yaymada dev trombositler.



Resim 2. Akciğer grafisinde timus yokluğu.

TARTIŞMA

Kardiak nöral krest hücreleri, 4-6. gebelik haftasında, arka beyinden faringeal arklara doğru göç eder. Göç eden hücrelerin doğru yapılanması 22q11.2' deki genler tarafından kodlanan sinyaller yardımıyla gerçekleşir. Özellikle TBX-1 geni, kesintili arkus aorta tip B de dahil olmak üzere, 22q11.2 delesyonlu olgularda görülen çeşitli bulgulardan sorumludur³.

22q11.2 delesyonlu olguların %75-81'inde kardiyovasküler bir anomali vardır. Bununla beraber, kardiak anomalinin ağırlığı bireyler arasında farklılık göstermektedir. En sık gözlenen kardiak anomaliler; Fallot tetralojisi, trunkus arteriosus, kesintili arkus aorta tip B, perimembranöz VSD ve aortik ark anomalileridir. Aortik ark anomalileri tek başına olabileceği gibi kalbin diğer yapısal anomalileri ile beraber de gözlenebilir⁴. 22q11.2 delesyonlu 343 olgunun incelendiği bir çalışmada, kardiak anomali sıklığı %77 olarak saptanmış, en sık görülen kardiak anomaliler, Fallot tetralojisi (%30), VSD (%17), KAA tip B (%15) olarak bulunmuştur⁵. Ancak, konjenital kalp hastalığı tanısı alan pediatrik popülasyona

bakıldığında, Fallot tetralojisi tanısı alan 8 hastadan birinde 22q11.2 delesyonu saptanırken, kesintili arkus aorta tip B tanısı alan 2 hastadan birinde bu delesyon vardır⁴. Van Mierop'a göre KAA olgularının %68'inde 22q11.2 delesyonu saptanmıştır⁵.

Bizim olgumuzun ekokardiyolojik incelemesinde KAA tip B, VSD, ASD, PDA saptandı. KAA, transvers ark'ta ya da aortik istmusta tam kesinti ya da açık olmayan fibröz yapı ile karakterizedir. Aortik arktaki kesintinin yerine göre 3 tipe ayrılır. Tip A da, kesinti, sol subklavian arterin distalinde, en sık gözlenen tip B de kesinti sol kommon karotid ve sol subklavian arter arasında, en nadir formu olan tip C de ise innominate ve sol kommon karotid arterler arasındadır⁶. KAA, çeşitli kardiak anomalilerle beraber izlenebilir, çoğu olguya izole VSD eşlik eder^{2,4}.

KAA olguları, yenidoğan döneminde, metabolik asidoz, hepatomegali, ödem, çoklu organ yetmezliği bulgularıyla seyredebilir⁷. Bizim olgumuzda da yaygın ödem, metabolik asidoz, böbrek yetmezliği, karaciğer enzim yüksekliği, pıhtılaşma testleri bozukluğu vardı.

KAA yenidoğan döneminde duktusa bağımlı bir konjenital kalp hastalığıdır ve cerrahi girişim yapılmadığı zaman mortalitesi oldukça yüksektir⁸. Operasyon öncesi tedavinin hedefleri, vücudun alt bölümünün perfüzyonunun sağlamak, böbrek fonksiyonlarını düzeltmek, asidozu azaltmak, duktus düzeyinde pulmoner/sistemik rezistans oranını artırmak olmalıdır. Prostoglandin, mekanik ventilasyon ve dopamin infüzyonu tedavinin temelini oluşturur⁸. Bizim olgumuzda da mekanik ventilasyon ve dopamin tedavisine ekokardiyografik inceleme sonrası PGE1 infüzyonu eklendi. Bu tedavilerle, genel durumu düzelen olgu cerrahi için sevk edildi.

Operasyon öncesi 22q 11.2 delesyonu tanısı henüz kesinleşmemiş KAA'lı olgular için, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve periferik yayma incelemeleri izlemde yol gösterici olabilir. Naqvi ve ark. çalışmasında kardiak cerrahi yapılacak 166 hastada MPV ve 22q11.2 delesyonu araştırılmış, 22 çocukta delesyon saptanmıştır⁹. Delesyon saptanan grupta ortalama MPV saptanmayanlara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (10.9 fL ve 8.6 fL, p<0.001). KKH olan çocuklarda 10'un üzerinde saptanan MPV değerinin 22q11.2 delesyonu için özgüllüğünün %89.7 olduğu belirtilmiştir⁹. Bu bulgu, cerrahi sırasında verilecek kan ürünlerinin, ölümcül olabilen, transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığını önlemek için ışınlatılması kararında etkili olabilir ve hipokalsemik nöbetlerin önlenmesi için serum kalsiyum düzeylerinin yakından izlenmesi açısından klinisyenleri uyarabilir. Bizim olgumuzda MPV değerinin 9.8 fL olarak bulunmasına karşın, periferik yaymasında dev trombositler gözlenmiştir. Daha önce merkezimizde izlenmiş, trombositopenisi ve dev trombositleri olan bir başka 22q11.2 delesyonlu olguda, MPV değeri 10.9 olarak saptanmıştır¹⁰. Bu tür

olgularda MPV değerinin periferik yayma bulgularıyla beraber değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Olgumuzda ağlarken ortaya çıkan yüz asimetrisi vardı. Bu bulgunun depressör anguli oris kasında hipoplazi nedeniyle geliştiği düşünüldü. Akçakuş ve ark. tarafından depressör anguli oris kasında hipoplazi olan bir 22q11 delesyon olgusu bildirilmiştir¹¹. Literatürde 22 q11 delesyonlu olguların %2-33 'üne bu bulgunun eşlik ettiği bildirilmektedir¹².

KAA tip B tanısıyla operasyon için sevk edilen olgumuzda eşlik eden bulguları nedeniyle ile 22q11.2 delesyonu olabileceği düşünülerek, cerrahi ekip bilgilendirildi, cerrahi sırasında ışınlatılmış kan ürünleri kullanılması sağlandı, Operasyondan sonra sonuçlanan FISH çalışması ile tanımız doğrulandı.

22q11.2 delesyonu, çoğunlukla de novo olarak görülmesine karşın, ebeveynlerde karakteristik fenotipik özellikler bulunmadan delesyon olabilir ya da somatik mozaikizm gözlenebilir. Bu nedenle bir çocukta 22q11 delesyonu saptandığında ebeveynlerinin de incelenmesi ve bir sonraki gebelik için prenatal tanı imkanı sunulması gerekmektedir¹³. Olgumuz genetik bölümünce izleme alındı. Aileye genetik danışmanlık verildi.

SONUÇ: Kesintili arkus aorta tip B tanısı alan yenidoğanlarda, eşlik eden tipik yüz görünümü, timus yokluğu, hipokalsemi, trombositopeni ve dev trombositler gibi bulgular varlığında, 22q11 delesyonu mutlaka akla getirilmelidir. Cerrahi ekibin bu yönde bilgilendirilmesi, bu olgulara cerrahi sırasında verilecek kan ürünlerinin ışınlatılması ve cerrahi sonrasındaki izlem planı açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O'Leary LA, Wong LY, Elixson EM, Mahle WT, Campbell RM. A Population-based study of the 22q11.2 deletion: Phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112:101-7.
2. Goldmuntz E, Driscoll DA, Emanuel BS, McDonald-McGinn D, Mei M, Zackai E, Mitchell LE. Evaluation of potential modifiers of the cardiac phenotype in the 22q11.2 deletion syndrome. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:125-9.
3. Takao A, Nakazawa M, Shimizu N, Matsuoka R. Role of *TBX1* in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003;362(9393):1366-73.
4. Earing M, Ackerman MJ, Driscoll DJ. Cardiac Phenotype in the chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Pediatr Cardiol* 2002;15:119-23.
5. Van Mierop LH, Kutsche LM. Interruption of the aortic arch and coarctation of the aorta: Pathogenetic relations. *Am J Cardiol* 1984;54:829-34.
6. Fujii I, Ueno Y, Kurano R, Goto Y. Interrupted aortic arch type C associated with DiGeorge syndrome in 22q11.2 deletion: First case detected in Japan. *Pediatr Int* 2005;47:698-700.
7. Tokel K, Varan B, Saygılı A, Tarcan A, Gürakan B,

- Mercan S. Multiorgan failure due to coarctation of the aorta: Management and outcome of five neonates. *Pediatric Emergency Care* 2002;18:E8-10.
8. Mishra PK. Management strategies for interrupted aortic arch with associated anomalies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:569-76.
 9. Naqvi N, Davidson SJ, Wong D, Cullinan P, Roughton M, Doughty VL, Franklin RC, Daubeney PE. Predicting 22q11.2 deletion syndrome: A novel method using the routine full blood count. *Int J Cardiol* 2011;150(1):50-3.
 10. Türkmen M, Unuvar T, Tosun A, Aydoğdu A, Ulucan H, Giray Ö. 22q 11 delesyonu, Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:320-3.
 11. Akçakuş M, Güneş T, Kurtoğlu S, Cetin N, Ozkul Y, Narin N, Atabek ME, Uğraş R. Asymmetric crying facies associated with congenital hypoparathyroidism and 22q11 deletion. *Turk J Pediatr* 2004;46:191-3.
 12. Shapira M, Borochowitz ZU. Asymmetric crying facies. *NeoReviews* 2009;10:e502-9
 13. Mc Donald-Mc Ginn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:69-74

YAZIŞMA ADRESİ

*Uzm. Dr. Defne ENGÜR
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji
Bilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE*

E-Posta : defneka@hotmail.com

Geliş Tarihi : 31.05.2011

Kabul Tarihi :19.08.2011