

TNFRSF11A (RANK) Gen Mutasyonu Saptanan Bir Ailede Prenatal Tanı: Bir Olgu Sunumu

Prenatal Diagnosis in a Family of TNFRSF11A (RANK) Gene Mutation Detection: A Case Report

Mutlu Karkucak, Demet Hafızoğlu*, Şebnem Özemri Sağ, Sevgen Tanır Başaranoğlu*, Orhan Görükmez, Şebnem Sara Kılıç*, Tuna Gülten, Tahsin Yakut, Yalçın Kimya**, Davut Gül***

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

***Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



Özet

Otozomal resesif osteopetrozis (ORO) genellikle infant veya çocukluk çağında ölüme yol açan ciddi bir hastalıktır. TNFSF11 geni tarafından kodlanan RANKL ve TNFRSF11A geni tarafından kodlanan RANK proteinleri osteoklast olgunlaşması için önemli olup bu genlerdeki mutasyonların ORO gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu yazıda aralarında akrabalık bulunan eşlerin 2 çocuğunda da TNFRSF11A geninde c.508 A→G homozigot mutasyonu (pArg170Gly) saptanmış. Bir sonraki gebelik sırasında CVS materyali üzerinde yapılan mutasyon analizinde, fetusta heterozigot mutasyon saptandı. Gebelik terme kadar devam etti ve sağlıklı bir erkek çocuk doğdu. Prenatal mutasyon analizi, mutasyonu bilinen hastalıklarda ebeveynin anksiyetesini rahatlatmak ve aileye genetik danışma vermek için önemlidir.(Güncel Pediatri 2014;2:123-6)

Abstract

Autosomal recessive osteoporosis (ARO) is a severe disease causing death usually at infancy or childhood. RANKL coded by TNFSF11 gene and RANK coded by TNFRSF11A gene are important proteins for osteoclast maturation and it is indicated that mutation on these genes plays an important role for ARO development. It is reported in this article that c.508 A→G homozygote mutation (pArg170Gly) is observed in TNFRSF11A gene of 2 children of consanguineous couple. Mutation analysis performed on CVS material during the next pregnancy revealed heterozygous mutation in the fetus. The pregnancy was continued to term and a healthy boy was delivered. Prenatal mutation analysis is important for diseases with known mutations to relieve parental anxiety and provide genetic counselling for the family. (The Journal of Current Pediatrics 2014;2:123-6)

Anahtar kelimeler

Mutasyon, TNFRSF11A geni, prenatal tanı

Key words

Mutation, TNFRSF11A gene, prenatal diagnosis

Geliş Tarihi/Received : 25.03.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 25.10.2013

DOI:10.4274/jcp.55265

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Mutlu Karkucak, Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 457 92 70
E-posta: mutlukarkucak@hotmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Otozomal resesif osteopetrozis (ORO) genellikle infant ve çocukluk çağında ölüme yol açan ciddi bir hastalıktır. Kemikte kırıklar, kemik yapısında sklerotik değişiklikler, kemik iliği yetmezliğine bağlı anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali, optik sinir tutulumuna bağlı görme kaybı gibi bulgular gösterebilir. Küratif tedavisi kemik iliği transplantasyonudur (1-4).

ORO, genel olarak osteoklasttan zengin ve osteoklasttan fakir formları içeren bir hastalık grubudur. Normal ya da artmış sayıdaki multinükleer osteoklastlarla karakterize olan osteoklasttan zengin formu, kemik resorpsiyonu işlevinde rol oynayan genlerdeki defektten dolayı oluşur. Olgun osteoklast olmayan osteoklasttan fakir formda ise yakın zamanda Guerrini ve ark. tarafından TNFSF11 geninde mutasyon tanımlanmasına kadar oluş mekanizması tam bilinmemektedir (5-8).

TNFSF11 geni tarafından kodlanan RANKL ve TNFRSF11A geni tarafından kodlanan RANK proteinleri osteoklast için önemlidir; çünkü TNFRSF11A -/- ve TNFSF11 -/- delesyonlu genotipi bulunan farelerde benzer fenotip olarak olgun osteoklast yokluğundan dolayı şiddetli osteopetrozis, immün yetmezlik, meme bezinde olgunlaşma kusurları ve diğer minor anomaliler gösterilmiştir (7,9,10).

Guerrini ve ark. (7) tarafından yapılan araştırmalarda, akraba evliliği bulunan ailenin hasta olan 2 çocuğunda da TNFRSF11A geninde c.508 A→G homozigot mutasyonu (pArg170Gly) saptanmıştır. İlk 2 çocuktaki mutasyon saptanmış olduğu için annenin üçüncü gebeliğinde prenatal mutasyon analizi ile genetik danışma vermeyi amaçladık.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Hasta Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda annenin 1. gebeliğinden doğan kız hastanın 2,5 yaşındayken progresif görme kaybı, nistagmus ve tekrarlayan pnömoni nedeniyle hastaneye yatırıldı. Hastanın fizik muayenesinde; baş çevresinin 97 persentilin üzerinde olduğu ve hepatosplenomegali tespit edildi. Kranial tomografisinde lateral ventriküllerin genişlediği, optik foraminanın ciddi derecede daraldığı görüldü. Tam kan sayımında orta düzeyde anemi ve trombositopeni vardı. İmmünojenik testlerinde; hipogamaglobulinemi ve tetanoz antikoru yanıtı düşük bulundu. T ve B lenfosit sayıları normaldi. Üç haftada bir düzenli IVIG başlandı. Altı ay süreyle prednizolon ve calcitriol tedavileri verildi. HLA uygun donörü olmadığından kemik iliği nakli yapılamadı. Beş yaşındayken nazal kavitedeki kemik yapının hipertrofisine bağlı ileri derecede solunum sıkıntısı olması nedeniyle trakeostomi açıldı.

Olgu 2

İkinci gebelikten olan erkek kardeş de 4 aylıkken görme kaybı, nistagmus, hipotoni mental-motor retardasyon, ekstremitelerde kırıkları ve kemik iliği yetmezliği bulguları ile osteopetrozis tanısı aldı. Yapılan VEP ve BERA incelemelerinde uyarı yavaşlaması gösterildi. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan hastaya hipogamaglobulinemisi nedeniyle 3 haftada bir IVIG tedavisi başlandı. Ancak hasta, 3 yaşındayken pnömoni nedeniyle kaybedildi.

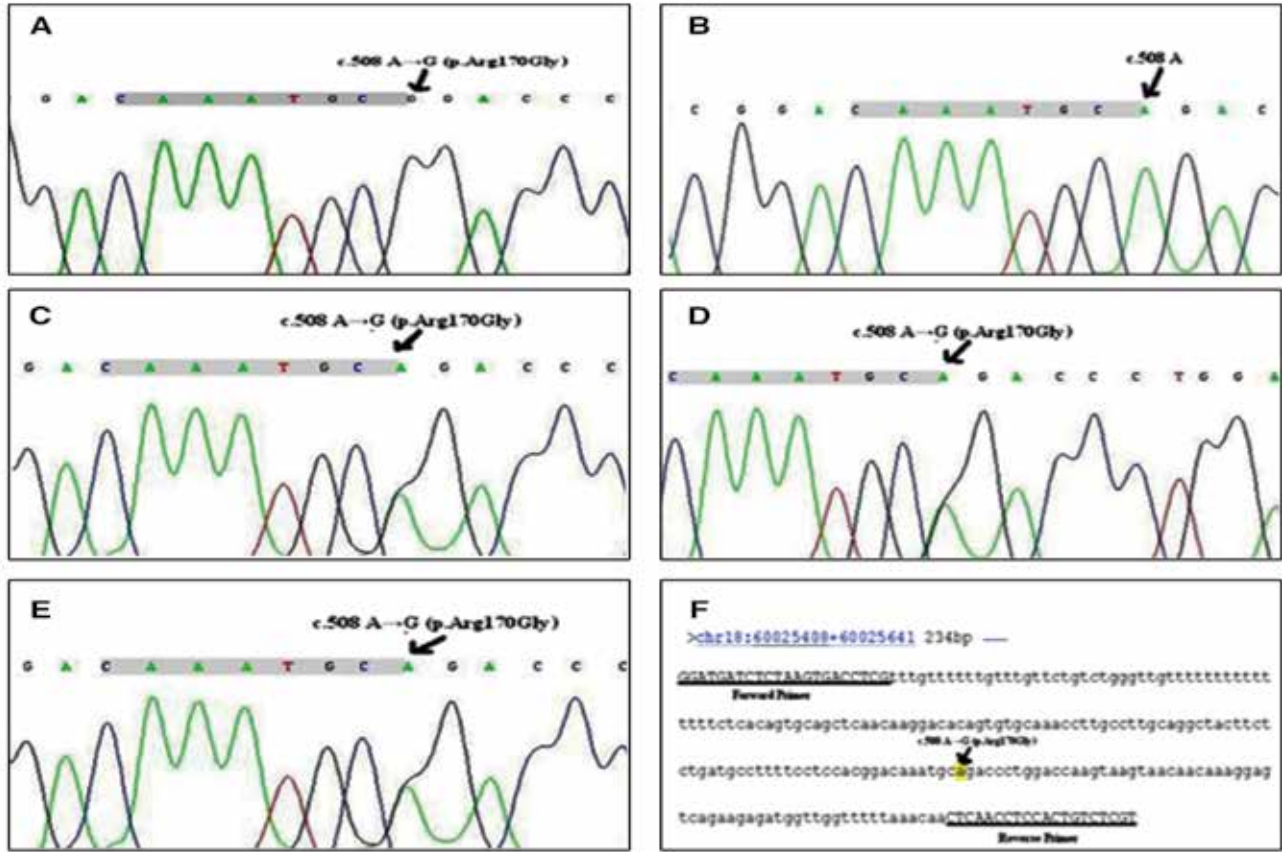
Guerrini ve ark. tarafından yapılan araştırmalarda, akraba evliliği bulunan ailenin osteopetrozis bulguları olan bu 2 çocuğunda da TNFRSF11A geninde c.508 A→G homozigot mutasyonu (pArg170Gly) saptanmıştı. Anne ve babanın ise heterozigot taşıyıcı olduğu bulunmuştu.

Annenin son gebeliğinde CVS ile prenatal tanı planlandı. CVS materyaline Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yapılan kromozom analizinde normal karyotip saptandı. Mutasyon analizi için CVS materyali, anne-baba, hasta olan büyük kardeş ve kontrol için alınan bir bireyin kanlarından DNA izole edildi. TNFRSF11A geninde c.508 A→G mutasyon analizi için Applied Biosystems 3130 Genetic Analyzers cihazında yürütülen ürünlerin bilgileri "Sequencing Analysis" programında analiz edildi. Yapılan mutasyon analizinde hasta kardeş TNFRSF11A geninde c.508 A→G homozigot mutasyon saptanırken anne, baba ve fetüste ise c.508 A→G mutasyonunu heterozigot olarak taşıdığı bulundu. Ayrıca normal allel varlığı göstermek için mutasyonu taşımadığı düşünülen bireylerden mutasyon analizi yapıldı ve normal genotipte bulundu (Resim 1, 2).

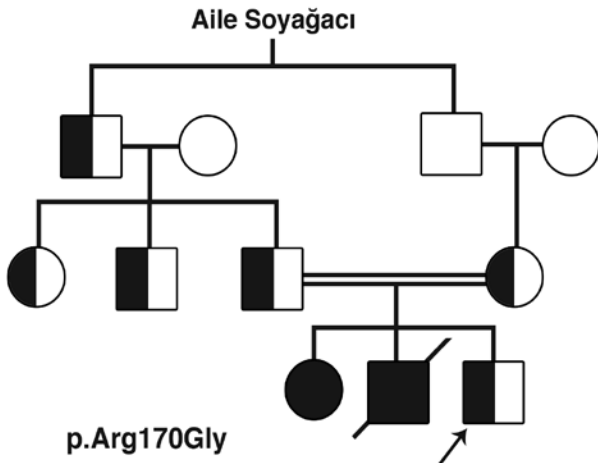
Tartışma

Osteopetrozis, kemik hastalıklarının heterojen bir grubudur. Son yüzyılın başında ilk kemik araştırmacıları tarafından kalıtım geçişi açısından otozomal dominant ve otozomal resesif olarak ayrılmıştır. Resesif formun fenotipi daha şiddetli olurken dominant form ise hafif veya asemptomatik olarak tanımlanmıştır (6,8).

Güncel sınıflamada ise genel olarak osteoklasttan zengin ve osteoklasttan fakir olmak üzere iki formu vardır. Osteoklasttan zengin ORO formda bilinen beş gen rol oynamaktadır (CA-II, TCIRG1, C1CN7, OSTM1 ve PLEKHM). Bu genler, olgun osteoklastın kemik/hücre arayüzünün asidifikasyonu



Resim 1. TNFRSF11A geninin c.508 A→G mutasyonu DNA dizi analizi ile gösterimi. A) Hasta Kardeş c.508 A→G mutasyonu homozigot mutant genotip. B) Normal kontrol olgunun c.508 A→G homozigot wild genotip C) Fetüsün c.508 A→G heterozigot genotip. D) Anne c.508 A→G heterozigot genotip. E) Baba c.508 A→G heterozigot genotip F) DNA dizi analizi için kullanılan primerler ve mutasyon noktasının gösterimi



Resim 2. Aile soyağacı. Siyah ile boyalı olanlar etkilenmiş bireyler. Yarı siyah ile boyalı olanlar heterozigot mutasyon taşıyan bireyler olup içi beyaz olanlar ise mutasyon analizi yapılmayan bireylerdir (Guerrini ve ark. Am J Hum Genet. 2008;83:64-76 makalesinden modifiye edilmiştir)

veya resorbsiyon maddesinin hücre içi işlenmesi ile ilişkili fonksiyonlarında rol oynarlar. Yakın zamanda tanımlanan osteoklasttan fakir ORO formda ise hem RANKL hem de RANK kaynaklı mutasyonlar suçlanmaktadır (6).

Akraba evliliği bulunan bir ailenin osteopetrozis bulguları olan iki çocuğunda da TNFRSF11A geninde c.508 A→G homozigot mutasyonu (pArg170Gly) daha önce Guerrini ve ark. tarafından saptanmıştı (7). Anne ve babanın ise bu mutasyonu heterozigot olarak taşıdığı bulundu. Üçüncü çocuğa gebe olan ailenin otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalık sebebiyle hastalıklı çocuk doğurma riski $\frac{1}{4}$ 'tür. Ailenin iki tane hastalıklı çocuk öyküsü bulunması, yeni gebede riskin yüksek olması ve anne 2,5 aylık gebe olması açısından olgu önem arz etmektedir. İnvaziv bir girişimin yapılması (CVS), yurt dışı sebebiyle maliyet ortaya çıkması, gebeliğin ilerlemesi ve doğacak çocuğun

sağlıklı olup olmaması ailede endişeye sebebiyet vermekteydi. Ayrıca yeni doğacak çocuk için aileye verilecek genetik danışma açısından mutasyon analiz sonucunun bilinmesi önemlidir. Bu sebeple CVS materyalinden mutasyon analizi planlandı.

Hastalığın şiddeti ve ailelere etkisi göz önüne alındığında prenatal tanı çok önem kazanmaktadır. Önceden bilinen mutasyonu bulunan gebelerde prenatal tanı genetik danışmaya büyük katkı sağlar ve sonraki gebeliklere yol gösterici olur. Ayrıca mutasyon sonucu ağır klinik bulgulara neden olan hastalıkların saptanması aileler adına ve yurtdışında çalışılan mutasyonları kendi imkanlarımızla çalışabilmemiz ülkemiz adına önemlidir.

Özet olarak burada TNFRSF11A (RANK) gen mutasyonu taşıyan bir ailede prenatal tanı yaptık. Prenatal tanı hastalığın erken saptanmasına yardımcı olup gebelik anksiyetesini azaltmak ve aileye daha iyi bir genetik danışma verme açısından önemlidir.

Kaynaklar

- Gerritsen EJ, Vossen JM, van Loo IH, Hermans J, Helfrich MH, Griscelli C, Fischer A. Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics* 1994;93:247-53.
- Abdel-Al YK, Shabani IS, Lubani MM, al-Ghawabi MA, Ibrahim MD, al-Mohtaseb S, et al. Autosomal recessive osteopetrosis in Arab children. *Ann Trop Paediatr* 1994;14:59-64.
- Steward CG, Pellier I, Mahajan A, Ashworth MT, Stuart AG, Fasth A, et al. Working Party on Inborn Errors of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Severe pulmonary hypertension: a frequent complication of stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis. *Br J Haematol* 2004;124:63-71.
- Phadke SR, Fischer B, Gupta N, Ranganath P, Kabra M, Kornak U. Novel mutations in Indian patients with autosomal recessive infantile malignant osteopetrosis. *Indian J Med Res* 2010;131:508-14.
- Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med* 2004;351:2839-49.
- Villa A, Guerrini MM, Cassani B, Pangrazio A, Sobacchi C. Infantile malignant, autosomal recessive osteopetrosis: the rich and the poor. *Calcif Tissue Int* 2009;84:1-12.
- Guerrini MM, Sobacchi C, Cassani B, Abinun M, Kilic SS, Pangrazio A, et al. Human osteoclast-poor osteopetrosis with hypogammaglobulinemia due to TNFRSF11A (RANK) mutations. *Am J Hum Genet* 2008;83:64-76.
- Sobacchi C, Frattini A, Guerrini MM, Abinun M, Pangrazio A, Susani L, et al. Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. *Nat Genet* 2007;39:960-2.
- Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, Rohrbach K, Brasel K, De Smedt T, et al. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev* 1999;13:2412-24.
- Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med* 2004;351:2839-49.