

BİR OLGU NEDENİYLE WALKER-WARBURG SENDROMU ve YENİ GÖRÜŞLER

Dr. Cavidan Nur SEMERCİ (*), Dr. Saliha ŞENEL(**), Dr. Nurullah OKUMUŞ (***), Dr. Beril TALİM (****), Dr. Çiğdem ÜNER (*****), Dr. İlhami GÖKTAŞ (*****), Dr. Neşe ONAT (**), Dr. Sevim BALCI (*****)

Gülhane Tıp Dergisi 45 (2) : 213 - 217 (2003)

ÖZET

Walker-Warburg sendromu serebral, serebellar, göz ve kas anomalileri ile karakterize, letal seyreden otozomal resesif bir hastalıktır. Bu makalede, aralarında 2. derece akraba evliliği olan anne ve babadan doğan ve hipotoni, tek taraflı mikroftalmi, çift taraflı katarakt, ön kamarada sığlaşma, kas biyopsisinde konjenital müküler distrofi, hidrosefali, tip II lizensefali, serebellar hipoplazi ve çok yüksek kreatin fosfokinaz düzeyi ile Walker-Warburg sendromu tanısı konulan bir olgu sunulmaktadır. Bu olgunun sunulmasındaki amaç, yenidoğan döneminde hidrosefali görülen vakalarda diğer sistem muayenelerinin ayrıntılı olarak yapılmasına dikkat çekmek, nedene yönelik ayırıcı tanının olgu kaybedilmeden yapılmasının, aileye verilecek genetik danışma açısından önemini vurgulamak ve moleküler çalışmalarla ilgili son gelişmeleri aktarmaktır.

Anahtar Kelimeler: Walker-Warburg Sendromu, Hidrosefali, Konjenital Müküler Distrofi.

SUMMARY

A Case with Walker-Warburg Syndrome and New Insights

Walker-Warburg syndrome is a lethal autosomal recessive disorder characterized by brain, eye and muscle abnormalities. In this paper a case of Walker-Warburg syndrome with of hypotonia, microphthalmia

- (*) Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi Genetik Uzmanı
(**) Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi Pediatri Uzmanı
(***) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Uzmanı
(****) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Uzmanı
(*****) Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Radyoloji Uzmanı
(*****) Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi Radyoloji Uzmanı
(******) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

Reprint Request: Dr. C.Nur SEMERCİ, Pamukkale Ü.Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD. Morfoloji Binası 20020, Kınıklı / DENİZLİ

Kabul Tarihi: 27.02.2003

bilateral cataract, immature anterior chamber, congenital muscular dystrophy on muscle biopsy, hydrocephaly, type II lissencephaly, hypoplasia of cerebellar hemispheres and extremely high serum creatinine phosphokinase, is presented. A careful physical examination is emphasized in the diagnosis of associated malformations in newborn infants who have hydrocephalus and the early diagnosis is essential for genetic counseling.

Key Words: Walker-Warburg Syndrome, Hydrocephalus, Congenital Muscular Dystrophy.

GİRİŞ

Walker-Warburg sendromu (WWS), serebral, serebellar, göz ve kas anomalileri ile karakterize, vakaların erken dönemde kaybedildiği otozomal resesif bir hastalıktır. İlk kez Walker 1942'de letal infantil lizensefaliyi tanımlamış, bundan 30 yıl sonra da Warburg, hidrosefali ve konjenital retinal ayrılmanın birlikte olduğu bir grup hasta bildirerek bu hastaların çoğunun 5 aylıktan önce kaybedildiğine dikkat çekmiş, 1975'de de Chemke ve ark akraba evliliği olan bir ailedeki iki olgu nedeniyle otozomal resesif kalıtımın varlığını ileri sürmüşlerdir. Daha sonra hidrosefali, agri (agyria), retinal displazi, ± ensefalosel birlikteliğini tanımlayan, H.A.R.D. ± E terimi kullanılmış (1,2), ayrıca cerebro-ocular dysplasia-muscular dystrophy (COD-MD) terimi de kullanılmış (3,4) ancak 1989'da Dobyns ve ark 42 olguyu içeren bir çalışma yaparak Walker-Warburg sendromu adını önermişler ve bu sendromun tanısı için tip II lizensefali, serebellar anomali, retinal anomali ve konjenital müküler distrofiden oluşan 4 kriterin gerekli olduğunu öne sürmüşlerdir (1,2).

Bu makalede, anne-babası arasında 2. derece (kuzen) akraba evliliği olan, hipotonik, tek taraflı mikroftalmi, çift taraflı katarakt, ön kamarada sığlaşma, konjenital müküler distrofi, hidrosefali, tip II lizensefali, serebellar hipoplazi ve çok yüksek kreatin fosfokinaz düzeyi ile Walker-Warburg sendromu tanısı koyduğumuz bir günlük kız bebek sunulmakta ve bu sendromla ilgili güncel moleküler çalışmalar aktarılmaktadır.

OLGU SUNUMU

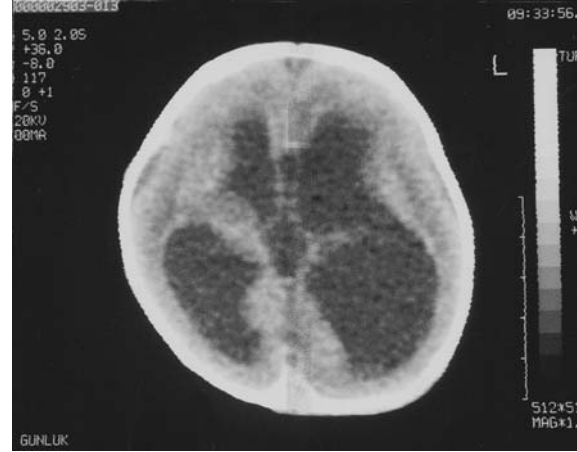
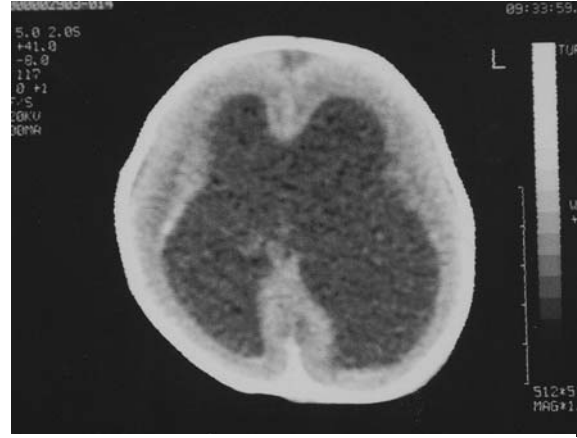
İlk gebeliği spontan abortus ile sonuçlanan 19 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden normal spontan vajinal yol ile 32 haftalık olarak doğan hastamız, pre-matürite ve vücutta yaygın ödem nedeniyle izleme alındı. Babası 24 yaşında ve anne-baba arasında 2. derece akrabalık vardı. Doğum ağırlığı 1620 g (%50), boyu 41 cm (%25), baş çevresi 32 cm (%97) idi. Fizik muayenesinde, vücutta yaygın ödem ve sklerama, hipotoni, bilateral katarakt, sağ göz miktoftalmik görünümde, sol göz propitotik, düşük kulaklar, uzun ve düz filtrum, derin tendon refleksleri hipoaktif olarak saptandı (Şekil - 1).



Resim-1: Hastanın genel görünüşü

Göz muayenesinde, sağ gözde miktoftalmik (tomografik değerlendirilmedi), sağ mikrokornea (kornea çapı 5 mm), sağ ön kamarada siğlaşma, katarakt, sol gözde proptozis, sol kornea saydamlığında azalma (kornea çapı 8 mm), sol ön kamarada silinme saptandı. Katarakt nedeniyle funduslar değerlendirilemedi, ancak tomografik incelemede retinada herhangi bir patoloji gözlenmedi.

Laboratuvar incelemelerinde kreatinin fosfokinaz 1663 U/l olarak saptanmış olup hastanın diğer biyokimyasal ve hematolojik parametreleri normaldi. Batın ultrasonografisinde karaciğer boyutlarında minimal artış, sol böbrek toplayıcı sisteminde hafif genişleme izlendi. Hastanın periferik kan kültürlerinden yapılan kromozom analizinde 46, XX normal kromozom kuruluşu saptandı. Bilgisayarlı beyin tomografisinde serebellar hemisferlerde hipoplazi, 3. ve lateral ventriküllerde genişleme, korpus kallozumda hidrosefaliye bağlı olabileceği düşünülen incelme, sisterna magna da genişleme, serebral sulkuslarda kaybolma (lizensefali) izlendi (Şekil - 2a,b).



Resim-2a-b: Bilgisayarlı beyin tomografisi incelemesinde aksiyal kesitlerde serebral sulkuslarda azalma (lizensefali) ve hidrosefali görülmektedir.

Kas biyopsisinde, lifler arasında hafif çap farkı, birkaç adet hafif bazofilik boyanan lif ve perimisyal bağ dokusunda fokal artma saptandı. Bu bulgular konjenital müsküler distrofi ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Otoakustik emisyon ile yapılan ve 3 kez tekrarlanan işitme değerlendirmesinde sağ kulaktan yanıt alınırken sol kulaktan yanıt alınamadı. Hasta 2 aylıkken hidrosefali nedeniyle opere edilirken eksitus oldu.

TARTIŞMA

Walker-Warburg sendromu göz ve beyin bulguları, konjenital müsküler distrofi ve çok yüksek kreatinin fosfokinaz düzeyi ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren ve letal seyreden bir hastalıktır. Tip II lizensefali, hidrosefali, serebellar hipoplazi,

mikroftalmi, gözde iridokorneal anomaliler, katarakt, retinada displastik değişiklikler ve konjenital müsküler distrofi bu sendrom için tanı koydurucu kriterlerdir (1,2,5,6,7).

Hastamıza, tip II lizensefali, hidrosefali, serebellar hipoplazi, katarakt, mikroftalmi, ön kamarada sığlaşma, konjenital müsküler distrofi bulguları nedeniyle WWS tanısı konmuş olup anne-baba arasında akrabalık olması da otozomal resesif kalıtımı desteklemiştir.

Klinik olarak birbirine çok benzeyen, konjenital müsküler distrofinin göz ve beyin anomalilerine eşlik ettiği ve bu güne kadar en iyi tanımlanmış olan Fukuyama tip Konjenital Müsküler Distrofi (FKMD) ile Muscle-Eye-Brain (MEB) hastalığı WWS'nun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken sendromlardır. Her üç sendrom da birbirine çok benzemekle birlikte göz ve beyin anomalileri özellik ve şiddet bakımından farklılık göstermektedir (2).

Klinik bulgular WWS'nda FKMD'ye göre daha ciddi seyretmekte ve hastalar erken dönemde kaybedilmektedir. FKMD sıklıkla Japonya'da gözlenmekte olup nöropatolojik değişiklikler konusunda yapılan karşılaştırmada ise septum pellucidum, korpus kallozum ve serebellar vermis agenezisinin WWS'lu hastalarda daha sık bulunduğu, buna karşılık FKMD'li hastalarda bu bulguların nadiren bulunduğu saptanmıştır (8).

Genetik linkage analiz yöntemi ile yapılan çalışmalarda FKMD, 9q31-33'e lokalize edilmiş (9), daha sonra yapılan mikrosatellit polimorfizm çalışmasında FKMD ile polimorfik mikrosatellit marker mfd220 arasında kuvvetli bir linkage disequilibriumu bulunduğu saptanmış ve muhtemelen FKMD ile WWS'dan, 9q31-33 bölgesindeki aynı gendeki mutasyonun sorumlu olduğu ileri sürülmüş ve FKMD ile WWS arasındaki klinik özelliklerdeki farklılığın pleiotropi ya da ekspresivite değişikliği ile açıklanabileceği bildirilmiştir (10).

MEB hastalığında ise karakteristik göz anomalisi olarak ilerleyici miyopi tüm vakalarda görülmekte olup retinal distrofi ve kataraktın da gözlendiği olgular bildirilmektedir. Ayrıca MEB hastalığı olan olgularda klinik seyir WWS'ndaki kadar ağır değildir (11). Yapılan moleküler çalışmalarda ise MEB hastalığı geni 1p32-34'e lokalize edilmiştir (12).

Baltacı ve ark, WWS tanısı koydukları bir olguda homozigot inversiyon 9 bulmuşlar ve bu hastanın hem anne hem de babasında heterozigot inversiyon 9 saptamışlardır (13). Polimorfizm olarak kabul edilen ve herhangi bir patolojiye neden olmayan 9 numaralı kromozomdaki bu perisentrik inversiyonun, hastadaki WWS fenotipi ile ilişkili mi yoksa raslantısal olarak mı bulunduğu ileri çalışmalarda belli olabileceğini

belirtmişlerdir (13). Diğer taraftan Karadeniz ve ark, dengeli de nova t(5;6)(q35;q21) taşıyıcısı WWS'lu bir olgu bildirmişler ve ilgili genin bu iki kırık noktasından birine lokalize olabileceği, WWS otozomal resesif geçiş gösterdiğinden dolayı da diğer alelde ayrı bir mutasyon olabileceği hipotezini ileri sürmüşlerdir (14). Ayrıca laminin alfa4 (lama4) geninin 6q21'ye lokalize edilmesinin de bu olgunun önemini artırdığını belirtmişlerdir.

Son zamanlarda yapılan linkage analiz çalışmalarında ise klinik olarak birbirine çok benzeyen bu üç sendrom için farklı aleller olduğu ortaya çıkmıştır (15). Fukutin olarak adlandırılan gendeki mutasyon FKMD'ye yol açarken (16), POMGnT1 (O-mannosid N-asetilglukozaminiltransferaz'ı kodlayan gen) olarak adlandırılan gendeki mutasyonun ise MEB hastalığına yol açtığı bulunmuştur (17).

Daha sonra ise akraba evliliği olan 10 WWS'lu olguda yapılan linkage analiz çalışmasında WWS için en azından 3 lokus bulunduğu saptanmıştır. FKMD'den sorumlu Fukutin ile MEB hastalığından sorumlu POMGnT1 genlerinin protein glikolizasyonundan sorumlu olduğundan yola çıkarak, akraba evliliği olan 15 ailede yapılan çalışmada, ailelerden 5'inin O-mannosiltransferaz 1(POMT1) için homozigot olduğu bulunmuştur. Akraba evliliği olmayan WWS'lu 30 hastada yapılan sekanslama çalışmasında ise 6'sında mutasyon bulunmuştur. POMT1 mutasyonu olan bu hastalarda yapılan immunohistokimyasal çalışmada MEB hastalığı ve WWS'ndaki O-mannosilasyon etkisinin, nöronal migrasyonun moleküler temelini anlaşılmasına yardımcı olacağı ileri sürülmüştür (18).

WWS'lu hastalarda immunohistokimyasal çalışmalar da önemli olup Voit ve ark'nın WWS'lu 5 hastanın iskelet kasında yaptıkları çalışmada MEB hastalığında eksik olan laminin-alfa2 zincir ekspresyonunu göstermişler (19), Kükner ve ark da laminin-alfa2 zincirinin korunduğu WWS'lu bir hasta bildirmişlerdir (20). Böylece klinik olarak ayırıcı tanı yapılamayan olgularda immunohistokimyasal ve moleküler çalışmalarla ayırıcı tanı yapmak mümkün olacaktır.

WWS'nun fenotipik spektrumu oldukça geniştir. Beyin, göz ve kas bulgularının yanısıra yarı dudakdamak, küçük penis, inmemiş testis, renal displazi ve imperfore anüs, "microtia", oditor kanal yokluğu, iletim tipi işitme kaybı, hidrosefali ve anorşi bulunan WWS'lu olgular bildirilmiştir (1,4,21,22,23,24). Bizim olgumuzda ise 3 kez tekrarlanan otoakustik emisyon testinde sol kulaktan yanıt alınamamıştır.

Otozomal resesif kalıtım gösteren bu sendromda tekrarlama riski %25 olup, prenatal ultrasonografi ile erken dönemde sadece santral sinir sistemi malfor-

masyonları tespit edilebilmektedir (6,22,25,26). Prenatal olarak WWS'nun izole hidrosefaliden ayırıcı tanısı güçtür. Balcı ve ark. WWS'lu hastalardaki serum kreatinin fosfokinaz düzeyindeki yükseklikten yola çıkarak, WWS tanısı konmuş çocuğu olan bir hastanın sonraki gebeliğini, prenatal ultrasonografi ile beraber kord kanında kreatinin fosfokinaz düzeyini ölçerek takip etmişler ve hastanın sağlıklı bir bebek doğduğunu gözlemişlerdir (27). Ancak literatürde bu konuda yapılmış kontrollü çalışma olmadığından, moleküler yöntemlere göre daha kolay olan kord kanı kreatinin fosfokinaz düzeyinin prenatal tanı yöntemi olarak kullanılabilmesi henüz mümkün olmayıp bu konuda yapılacak kontrollü çalışma ve yayınlara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir.

Sonuç olarak, hidrosefalinin bulunduğu yenidoğanlarda özellikle göz muayenesinin ayrıntılı olarak yapılıp, hastaların WWS açısından değerlendirilmeleri, göz, kas, beyin bulgularının birarada bulunduğu, otozomal resesif geçiş gösteren ve letal seyreden bu sendromun, FKMD ve MEB hastalığından ayırıcı tanısının yapılması açısından önem kazanmakta ve ailelere verilecek genetik danışmanın da yönünü belirlemektedir.

KAYNAKLAR

1. Dobyns WB, Kirkpatrick JB, Hittner HM, Roberts RM, and Kretzer FL. Syndromes with lissencephaly II: Walker-Warburg and cerebro-oculo-muscular syndromes and a new syndrome with type II lissencephaly. *Am J Med Genet*; 22: 157-195, 1985.
2. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet*; 32: 195-210, 1989.
3. Heggie P, Grossniklaus HE, Roessmann U, Chou SM, Cruse RP. Cerebro-ocular dysplasia-muscular dystrophy syndrome. Report of two cases. *Arch Ophthalmol*; 105: 520-524, 1987.
4. Towfighi J, Sassani JW, Suzuki K, Ladda RL. Cerebro-ocular Dysplasia-Muscular Dystrophy (COD-MD) syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)* .65: 110-123, 1984.
5. Whitley CB, Thompson TR, Mastro AR, Gorlin RJ. Warburg syndrome: lethal neurodysplasia with autosomal recessive inheritance. *J Pediatr*; 102: 547-551, 1983.
6. Rodgers BL, Vanner LV, Pai GS, Sens MA. Walker-Warburg syndrome: report of three affected sibs. *Am J Med Genet*; 49: 198-201, 1994.
7. Kükner Ş, Gürer Y, Öztürk A, Akçayöz A. İki kardeşle Walker-Warburg sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*; 39: 337-343, 1996.
8. Kimura S, Sasaki Y, Kobayashi T et al. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and the Walker-Warburg syndrome. *Brain Dev*; 15: 182-191, 1993.
9. Toda T, Segawa M, Nomura Y et al. Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q31-33. *Nature Genet*; 5: 283-286, 1993.
10. Toda T, Yoshioka M, Nakahori Y, Kanazawa I, Nakamura Y, and Nakagome Y. Genetic identity of Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and Walker-Warburg syndrome. *Ann Neurol*; 37: 99-101, 1995.
11. Santavuori P, Somer H, Sainio K et al. Muscle-eye-brain disease (MEB). *Brain Dev*; 11: 147-153, 1989.
12. Cormad B, Avela K, Pihko H et al. Assignment of the muscle-eye-brain disease gene to 1p32-p34 by linkage analysis and homozygosity mapping. *Am J Med Genet*; 64: 126-135, 1999.
13. Baltacı V, Örs R, Kaya M, Balcı S. A case associated with Walker Waeburg syndrome phenotype and homozygous pericentric inversion 9: coincidental finding or aetiologic factor? *Acta Paediatr*; 88: 579-583, 1999.
14. Karadeniz N, Zenciroğlu A, Gürer Y, Karadeniz Y, Topaloğlu H. De nova translocation t(5;6)(q35;q21) in an infant with Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet*; 109: 67-69, 2002.
15. Cormand B, Pihko H, Bayes M et al. Clinical and genetic distinction between Walker-Warburg syndrome and muscle-eye-brain disease. *Neurology*; 56: 1059-1069, 2001.
16. Yoshida A, Kobayashi K, Many H et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. *Dev Cell*; 1(5): 717-724, 2001.
17. Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M et al. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature*; 23;394(6691): 388-392, 1998.
18. Beltran-Valero De Bernabe D, Currier S, Steinbrecher A et al. Mutations in the O-Mannosyltransferase gene *Pomt1* give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet*; 4:71(15), 2002.
19. Voit T, Sewry CA, Meyer K et al. Preserved merosin M-chain (or laminin-alfa2) expression in skeletal muscle distinguishes Walker-Warburg syndrome from Fukuyama muscular dystrophy and merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Neuropediatrics*; 26: 148-155, 1995.

20. Kükner Ş, Gürer Y, Saatçi I, Akçören Z, Topaloğlu H. Laminin alfa2 chain (merosin m) is preserved in the Walker-Warburg syndrome. *Neuropediatrics*; 27: 279-280, 1996.
21. Burto BK, Dillard RG, Weaver RG. Walker Warburg syndrome with cleft lip and cleft palate in two sibs. *Am J Med Genet*; 27:537-541, 1987.
22. Crowe C, Jassani M, Dickerman L. The prenatal diagnosis of Walker-Warburg syndrome. *Prenat Diagn*; 6: 177-185, 1986.
23. Gershoni-Baruch R, Mandel H, Miller B, Sujou P and Braun J. Walker-Warburg syndrome with microtia and absent auditory canals. *Am J Med Genet*; 37: 87-91, 1990.
24. Özalın F, Balcı S, Tekinalp G et al. Supplement to *Madinische Genetici (Excepta Medica Abst.)* 1997; 9: 29-30. A severe case of Walker-Warburg syndrome with hydrencephalus, cataract, glaucoma, microphthalmia and anorchia in a one day old male infant. Supplement to *Madinische Genetici (Excepta Medica Abst.)*; 9: 29-30, 1997.
25. Chitayat D, Toi A, Babul R et al. Prenatal diagnosis of retinal nonattachment in the Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet*; 8:56(4): 351-358, 1995.
26. Gasser B, Lindner V, Dreyfus M et al. Prenatal diagnosis of Walker-Warburg syndrome in three sibs. *Am J Med Genet*; 76(2): 107-110, 1998.
27. Balcı S. Kişisel görüşme, 2002.