

ARID1B Geninde Yeni Bir Anlamsız Mutasyon : Coffin-Siris Sendromu

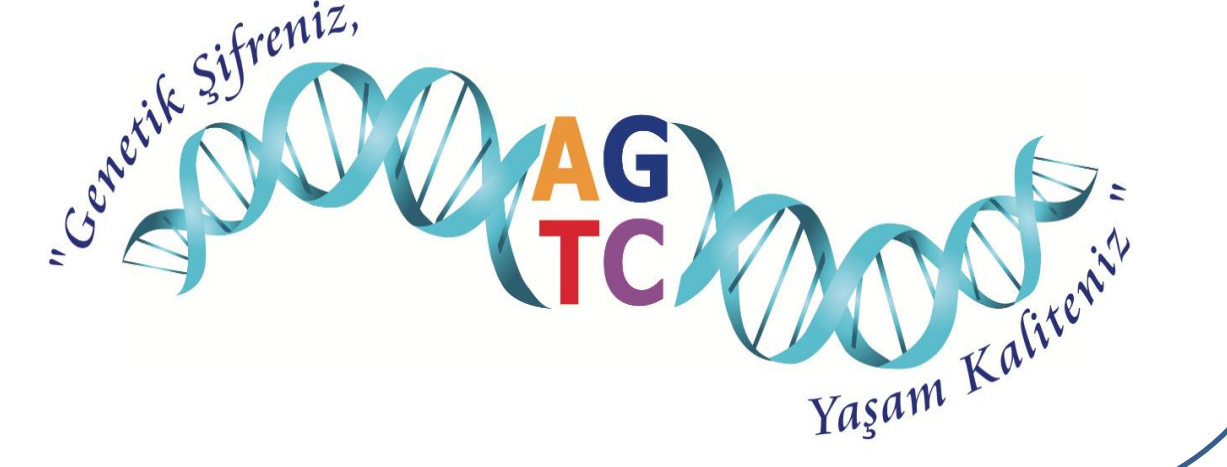
ABDULLAH ÇİM¹, PETER BAUER², SERDAR CEYLANER³, EMEL ALTUNSOY¹,
GÖZDE GÜVERCİN ALDEMİR¹, AYAN HÜSEYİNZADE¹, DURAN CANATAN^{1,4}

1: Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi- Antalya

2.Centogene Genetik Tanı Merkezi –Rostock-Almanya

3. İntergen Genetik Araştırmalar Merkezi- Ankara

4. Antalya Bilim Üniversitesi- Antalya



Giriş

Coffin-Siris sendromu (CSS) nadir görülen konjenital malformasyon sendromlarından biridir. Yenidoğan döneminde konjenital anomalilerin belirgin olmaması ve farkedilmemesine rağmen, CSS tanısında birçok özellik tarif edilmiştir [1]. Genetik değerlendirmede, farklı genlerde CSS'ye neden olan patojenik mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu nedenler, CSS heterojen genetik bir hastalıktır ve hastalık fenotipine uygun hastaların tamamında genetik neden aydınlatılamamıştır [1]. Burada CSS tanısı konulan olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu ve Yöntem

Olgumuz, ailenin birinci gebeliğinden, zamanında ve normal vajinal yolla doğan erkek bebek; doğumdan sonra aspirasyon pnömonisi nedeniyle tedavi görmüş, anne sütü almamış, zorunlu aşıları tam yapılmıştı. Olgu, 21 günlük iken pilor stenozu tanısı konulmuş ve opere edilmişti. Olgumuz 7 yaşında, zihinsel gelişim geriliği, otistik davranışlar, büyüme geriliği, motor gelişim geriliği, kaba yüz görünümü, hipertrikoz ve eklemlerde gevşeklik yakınması ile merkezimize başvurdu. Fizik muayenede, özellikle konuşmada güçlük, zihinsel gelişim geriliği, 5. el veya ayak parmağında tırnaklarında hipoplazi, hipertrikoz ve, kaba yüz görünümünde, kalın kaşlar, belirgin kiprikler, düzleşmiş burun köprüsü, kısa burun, geniş burun ucu, açıklığı yukarı bakan burun delikleri, geniş burun tabanı, kalın burun kanatları, geniş filtrum, geniş ağız, ince üst dudak vermillion ve kalın alt dudak vermillion tanımlandı (Şekil).



Ailenin ikinci gebeliğinden üç yaşındaki kız çocuğu sağlıklı idi. Olgunun babasından onam formu alındıktan sonra, periferik kan örneği özel karta işlenerek, tüm ekzom analizi çalışılması amacıyla laboratuvara gönderildi.

Sonuç

Hastada, ARID1B geninde (NM_001346813.1) novel anlamsız bir heterozigot mutasyon [c.5455A>T, p.(Lys1819*)] saptandı. Protein dizisinin, erken gelen "dur" kodonu ile kırılmasına neden olan bu değişiklik, American College of Medical Genetics tavsiyelerine göre klinik önemi belirsiz bir değişim olarak sınıflandırıldı ve klinik bulgular ile birlikte otozomal dominant geçişli CSS tanısını konuldu. Aile taraması yapıldı, anne, babası ve kardeşinde bu mutasyon saptanmadı, *de novo* mutasyon olarak kabul edildi. Aileye genetik danışma verildi. Olgunun gelişimsel takibinin yapılması, beslenme ve eğitim desteği verilmesi, görme, duyma muayenelerinin düzenli yapılması tavsiye edildi.

Tartışma

CSS otozomal dominant kalıtım göstermektedir, ve olgularda tespit edilen mutasyonlar çoğunlukla *de novo* oluşmaktadır. Eğer aile bireylerinde mutasyon tespit edilirse, hastalık oluşumunu önlemek amacıyla prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanı seçenekleri düşünülmelidir. CSS ile ilişkili bulunan gen ürünlerinin bir çoğu, kromatin yeniden düzenlenmesinde rol alan protein kompleksinin alt birimleridir [2]. Bugüne kadar CSS ile ilişkilendirilmiş genler arasında ARID1B (CSS1), ARID1A (CSS2), SMARCB1 (CSS3), SMARCA4 (CSS4), SMARCE1 (CSS5), ARID2 (CSS6), DPF2 (CSS7), SMARCC2 (CSS8), SMARCD1 (CSS11) ve BICRA (CSS12) bulunmaktadır. Bunun yanında transkripsiyon faktörleri SOX11 (CSS9) ve SOX4 (CSS10) gen mutasyonları da CSS'ye neden olmaktadır (MIM#135900). SMARCA2 ve PHF6 genlerinde oluşan mutasyonların da CSS'ye benzer bulguları olan farklı sendromlara neden olduğu bildirilmiştir [3, 4]. ARID1B geninde oluşan kırılma mutasyonları genellikle patojenik olarak kabul edilmektedir [5]. Bizim olgumuzda kırılma mutasyonu olmasına rağmen klinik önemi belirsiz değişiklik (Class 3, Variant of Uncertain significance) olarak sınıflandırıldı. Tespit edilen mutasyon, hastanın kliniği, dismorfik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde CSS tanısını desteklemektedir. Bu çalışma ile CSS sendromu olgularında, ARID1B mutasyonu olanların klinik bulgularının tanımlanmasına katkı sağladık.

Kaynaklar

1. Vergano SS, Deardorff MA: **Clinical features, diagnostic criteria, and management of Coffin-Siris syndrome.** *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014, **166C**:252-256.
2. Kosho T, Okamoto N, Coffin-Siris Syndrome International C: **Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A.** *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014, **166C**:262-275.
3. Wieczorek D, Bogershausen N, Beleggia F, Steiner-Haldenstatt S, Pohl E, Li Y, Milz E, Martin M, Thiele H, Altmüller J, et al: **A comprehensive molecular study on Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes identifies a broad molecular and clinical spectrum converging on altered chromatin remodeling.** *Hum Mol Genet* 2013, **22**:5121-5135.
4. Kosho T, Miyake N, Carey JC: **Coffin-Siris syndrome and related disorders involving components of the BAF (mSWI/SNF) complex: historical review and recent advances using next generation sequencing.** *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014, **166C**:241-251.
5. Santen GW, Aten E, Vulto-van Silfhout AT, Pottinger C, van Bon BW, van Minderhout IJ, Snowdowne R, van der Lans CA, Boogaard M, Linssen MM, et al: **Coffin-Siris syndrome and the BAF complex: genotype-phenotype study in 63 patients.** *Hum Mutat* 2013, **34**:1519-1528.