

Sekvenca kaudalne regresije i delecija 7q34-q36.3

Adriana Bobinec, Ana-Maria Ivankov, Marina Čule, Ivona Sansović, Ingeborg Barišić*

Sekvenca kaudalne regresije rijedak je poremećaj koji uključuje spektar kongenitalnih anomalija u rasponu od hipoplazije/ageneze lumbosakralnog dijela kralježnice do teških oblika sirenomelije, kod kojih su donji udovi spojeni. Ovaj poremećaj često prati i oštećenje leđne moždine, a mogu se javiti i malformacije mišićnokoštanog, gastrointestinalnog, genitourinarnog i živčanog sustava. Većina slučajeva je sporadična ili povezana s gestacijskim dijabetesom. Smatra se da nastaje tijekom embriogeneze kao posljedica poremećaja razvoja mezoderma. U regiji 7q36.3 nalazi se gen HLXB9 čije su se patogene varijante dosad povezivale isključivo s autosomno dominantno nasljednim oblikom sakralne ageneze ili Currarinovim sindromom. Prikazujemo prvi slučaj sekvence kaudalne regresije uzrokovan delecijom regije 7q34-q36.3, nastale iz majčine balansirane recipročne translokacije 46,XX,t(7;18)(q35;q23) te upućujemo na važnost gena HLXB9 u razvoju sakruma i pridruženih struktura.

Ključne riječi: sekvenca kaudalne regresije, ageneza sakruma, delecija 7q, HLXB9, Currarino sindrom, regija 7q34-q36.3, SHH, CMA

UVOD

Sekvenca kaudalne regresije (kaudalna displazija, kaudalna disgeneza, sindrom sakralne regresije) rijetka je kongenitalna anomalija distalnog dijela kralježnice, koja uključuje spektar anomalija u rasponu od hipoplazije/ageneze lumbosakralne kralježnice do najtežih oblika sirenomelije s pridruženim anomalijama gastrointestinalnog, genitourinarnog i živčanog sustava (1, 2). Rijetko su pridružene i druge malformacije iz aksijalnog mezodermnog spektra. Smatra se da nastaje tijekom ranog embrionalnog razvoja kao posljedica poremećaja u diferencijaciji kaudalnog mezoderma, što uzrokuje nastanak malformacija kaudalne regije (3). Sekvenca kaudalne regresije javlja se u 1/100 000 trudnoća (4). Većina slučajeva je sporadična ili se dovodi u vezu s gestacijskim dijabetesom (prisutan u oko 15-25% majki djece s ovim sindromom) (5). U ostale moguće rizične ili uzročne čimbenike ubrajaju se trauma, vaskularna disrupcija, teratogeni (retinoična kiselina, adriamicin) te genske mutacije (6). Geni za koje se sumnja da su povezani s ovim poremećajem su *VANGL1* (1p13.1) (7) i *FUZ* (19q13.33) (8), koji su povezani s anomalijama neuralne cijevi. Delecije regije 7q36, u kojoj se nalazi *homeobox* gen *HLXB9* (*MNX1*) kao i mutacije u navedenom genu, povezuju se sa sindromom Currarino (OMIM #176450) (9, 10). Prikazujemo prvi slučaj sekvence kaudalne regresije uzrokovan delecijom regije

7q34-q36.3 nastale iz majčine balansirane translokacije 46,XX,t(7;18)(q35;q23).

PRIKAZ BOLESNICE

Djevojčica s uputnom dijagnozom sekvence kaudalne regresije i složenom anomalijom oka pregledana je klinički u dobi od 19 mjeseci. Obiteljska anamneza: otac (38 god.) boluje od dijabetesa, majka (37 god.) i sestra (4,5 god.) su zdrave. Djevojčica je rođena iz treće trudnoće (druga trudnoća spontani pobačaj u petom tjednu gestacije), urednog tijeka do 36. tjedna kad je majka hospitalizirana zbog intrauterinog zastoja rasta i sumnje na gestacijski dijabetes. Djevojčica je rođena u 38. tjednu s porođajnom masom 2700 g (5.-10. c.), porođajnom dužinom od 46 cm (5. c.), opsegom glave od 33 cm (10. c.) i Apgarom 10/10. Dodatnom obra-

* Zavod za medicinsku genetiku i reproduktivno zdravlje, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb
Istraživanje provedeno u Zavodu za medicinsku genetiku i reproduktivno zdravlje, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Adriana Bobinec, Zavod za medicinsku genetiku i reproduktivno zdravlje, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, email: abobinec06@gmail.com

Primljeno/Received: 26. 10. 2016., Prihvaćeno/Accepted: 8. 11. 2016.

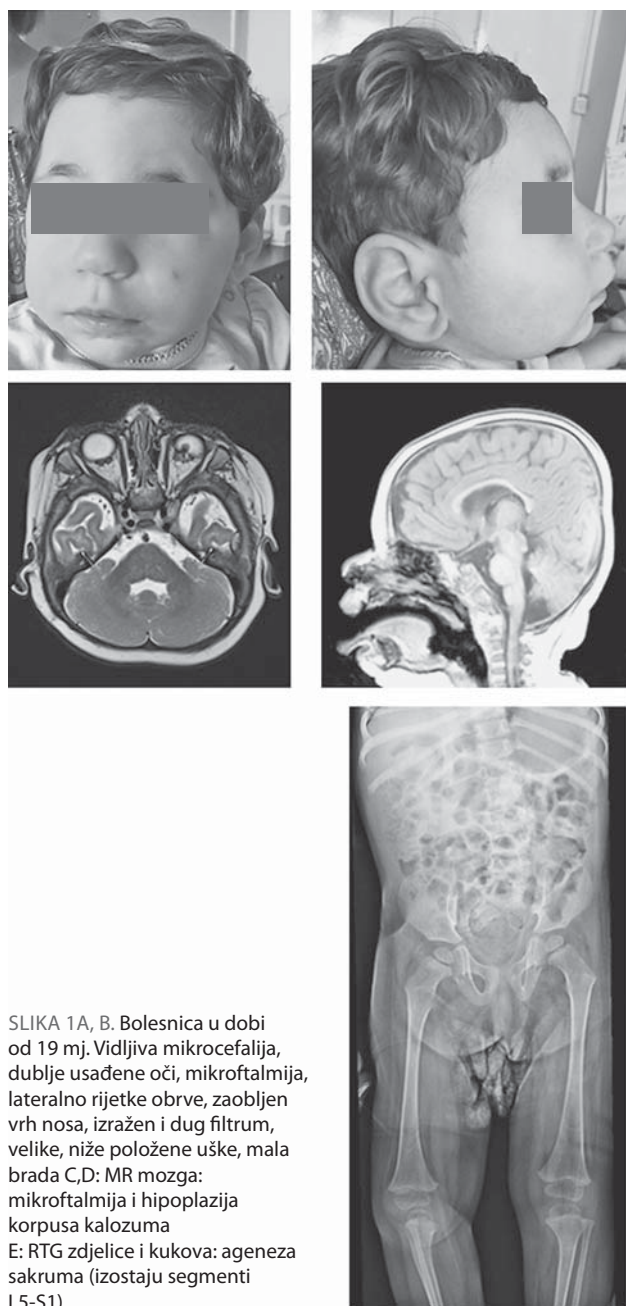
dom nakon poroda utvrđena je složena anomalija oka: mikrokorneja, mikroftalmus, obostrani opsežni kolobomi očnih živaca i koreoretine, što je jače izraženo na lijevom oku. Nalaz magnetske rezonancije mozga pokazao je mikrocefaliju i brahicefaliju, hipotrofiju korpusa kalozuma, manje bulbuse nepravilna oblika i smanjenog volumena, osobito lijevog, obostrano prisutne male kolobome u području papile očnog živca, nepravilan položaj leće lijevog oka, hipoplaziju obaju očnih živaca i hijazme. Presjek kroz kralježnicu pokazao je disgenezu sakruma s posljedičnim razvojem siringomijelije u gotovo čitavoj meduli, displastičan segment S1 te izostanak sakralnih i kockicealnih segmenata. Kod prijma u dobi od 19 mjeseci uočeno je: tjelesno zaostajanje (tjelesna masa iznosila je 7900 g (<3.c.), tjelesna dužina 72 cm (<3.c.), a opseg glave 41,5 cm (<3.c.)), dismorfija lica (dublje usađene oči, manji očni rasporci, lateralno rjeđe obrve, zaobljen vrh nosa, izražen i dug filtrum, velike i niže položene uške, mikrognatija), konvergentni strabizam, manji defekt septuma ventrikula srca, neurogeni mokraćni mjehur, kronična opstipacija, skolioza slabinske kralježnice, kontraktura koljena (desno koljeno 30°, lijevo 10-15°), hiperekstenzija palčeva na stopalima. Bolesnica je imala i promjenjivi tonus, umjereno razvojno zaostajanje te usporen razvoj govora (Slika 1).

U sklopu genetičke obrade kod bolesnice su napravljeni kariotipizacija GTG metodom i kromosomski *microarray* (engl. *chromosomal microarray*, CMA). Nalaz dobiven GTG pruganjem upućivao je na 46,XX,del(7)(q35), tj. na strukturni kromosomski poremećaj (Slika 2). CMA analiza potvrdila je monosomiju regije 7q34-q36.3 (7:142328008-159124131) (UCSC hg19/NCBI Build 37), veličine 16,8 Mb, ali je otkrivena i duplikacija u regiji 18q23 (18:76929981-78012829) (UCSC hg19/NCBI Build 37) veličine 1,1 Mb (Slika 3). Kako bismo utvrdili podrijetlo nastanka ove nebalansirane recipročne translokacije, analizirali smo kariotip roditelja. Majčin nalaz potvrdio je postojanje balansirane recipročne translokacije: 46,XX,t(7;18)(q35;q23) te smo zaključili da je djevojčica nebalansiranu translokaciju 46,XX,del(7)(q35),t(7;18)(q35;q23) mat naslijedila od majke koja je zdrava nositeljica.

RASPRAVA

Duplikacija u regiji 18q23 kod bolesnice zahvaća gene *CTDP1* i *TNXL4A* koji se prema bazama podataka *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) i *DECIPHER (Database of genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources)* smatraju patogenima. Pretraživanjem dostupne literature i baza podataka nismo pronašli dokaz koji bi upućivao na patologiju ove promjene, pa kliničko značenje ove duplikacije ostaje nejasno.

Monosomija regije 7q34-q36.3 kod bolesnice zahvaća ukupno 150 gena od kojih je 21 patogen prema bazama poda-

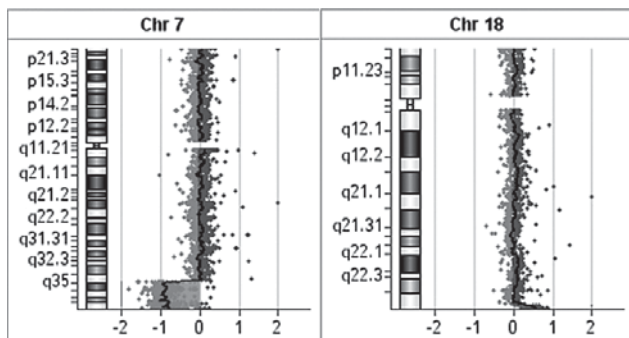


SLIKA 1A, B. Bolesnica u dobi od 19 mj. Vidljiva mikrocefalija, dublje usađene oči, mikroftalmija, lateralno rijetke obrve, zaobljen vrh nosa, izražen i dug filtrum, velike, niže položene uške, mala brada C,D: MR mozga: mikroftalmija i hipoplazija korpusa kalozuma E: RTG zdjelice i kukova: ageneza sakruma (izostaju segmenti L5-S1).

taka OMIM i DECIPHER (Slika 4). Vjerujemo da je delecija ove regije glavna odgovorna za tešku kliničku sliku djevojčice u kojoj se posebno ističu ageneza sakruma i njene posljedice, mikrocefalija i kompleksna anomalija oka. Kod bolesnika sa sakralnom agenezom često su prisutne skolioza (33/38), strukturne i funkcijske abnormalnosti gastrointestinalnog (23/38), genitourinarnog (24/38) te kardiovaskularnog sustava (8/38). Najčešći deformitet donjih udova je dislokacija/subluksacija kuka, dok su kontrakture nogu zabilježene u tri slučaja (11). Klinička slika naše bolesnice poklapa se s ovim rezultatima, jer su kod nje prisutni znakovi blaže skolioze slabinske kralježnice te kontrakture koljena. Ona ima i manji



SLIKA 2. Terminalna delecija dugog kraka kromosoma 7 otkrivena metodom GTG pruganja.



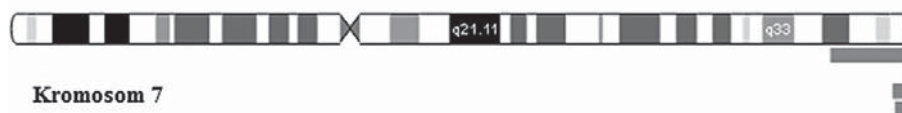
SLIKA 3. Rezultati analize CMA-a u bolesnice: monosomija regije 7q34-q36.3 veličine 16,8 Mb i trisomija regije 18q23 veličine 1,1 Mb, prikazano u logaritamskoj ljestvici.

defekt septuma ventrikula srca, neurogeni mokraćni mjehur te kroničnu opstipaciju kao posljedicu nerazvijenog sakruma.

U regiji 7q36.3 nalazi se gen *Hedgehog-Gli* signalnog puta, *SHH*, važan za pravilnu diferencijaciju tkiva tijekom embrionalnog razvoja, posebno za pravilno formiranje mozga i leđne moždine, aksijalnog kostura i udova (12). Smatra se da monosomija gena *SHH* može uzrokovati autosomno dominantnu holoprocencefaliju-3 (HPE3) (MIM #142945) (13). Postoje i fenotipski blaže varijante HPE-a 3, za koje se vjeruje da su isto tako uzrokovane varijacijama u genu *SHH*, primjerice: mikrocefalija, hipoplazija korpusa kalozuma, hipotelorizam, mikroftalmija i kolobom oka (MIM #611638), hipoplazija središnjeg dijela lica, rascjep nepca te anomalije sjekutića (MIM #147250) (14, 15, 16). Stoga se može pretpostaviti da je haploinsuficijencija *SHH* glavna odgovorna za mikrocefaliju, hipotrofiju korpusa kalozuma, mikroftalmiju, obostrane kolobome papila očnih živaca i korioretine te hipoplaziju obaju očnih živaca u naše bolesnice. Uzrok mikrocefalije i

razvojnog zaostajanja kod djevojčice mogla bi biti i haploinsuficijencija gena *DPP6* (7q36.2), koja se povezuje s mikrocefalijom i autosomno dominantnim intelektualnim poteškoćama 33 (OMIM #616311). Protein *DPP6* gradi transmembranske kanale u neuronima važne za prijenos kalija. Mutacije *DPP6* mogu narušiti funkciju ovih kanala, što može rezultirati elektrofiziološkim abnormalnostima u neuronima i smanjenjem njihove proliferacije (17, 18). Istraživanja na miševima pokazala su da jedinke s mutacijom gubitka funkcije u genu *DPP6* imaju smanjenu masu mozga i veće poteškoće s učenjem u odnosu na zdrave jedinke (19). Kod ljudi s istom mutacijom opisani su simptomi mikrocefalije i razvojnog zaostajanja (19). Gen *CNTNAP2* (7q35-q36) kodira transmembranski protein važan za pravilnu komunikaciju između živčanih i glija stanica te grupiranje kalijevih kanala u mijeliniziranim aksonima (20). Heterozigotne varijante ovog gena čimbenik su rizika za neurorazvojne poremećaje (21, 22). U petero bolesnika s izoliranom heterozigotnom delecijom *CNTNAP2* opisane su govorne poteškoće, konvulzivne krize, srednje do teško razvojno zaostajanje te dismorfne crte lica (23). Ovi rezultati upućuju na to da bi i haploinsuficijencija gena *CNTNAP2* u naše bolesnice mogla pridonijeti njenom fenotipu.

Premda dosad još nije bilo opisa sekvence kaudalne regresije uz deleciju 7q34-q36.3, terminalne delecije regije 7q36, točnije varijacije gena *HLXB9*, povezuju se sa sindromom Currarino (OMIM #176450) (9). Currarino sindrom se nasljeđuje autosomno dominantno, a obilježava ga kombinacija simptoma koji su zajedno „Currarino trijada“, koju čine anorektalna malformacija, parcijalna ageneza sakruma i presakralna masa (anteriorna meningocele i/ili presakralni teratom) (2). Specifičnost sindroma Currarino je i očuvan prvi kralježak sakruma koji se prikazuje kao 'hemisakrum', dok segmenti S2-S5 obično izostaju (24). Da je gen *HLXB9* presudan u patogenezi sakralnih defekata, govore opisi slučajeva delecija u regijama 7q34-q36.2, raspona veličine od 2,4 do 12,7 Mb, koji ne zahvaćaju ovaj gen i u kojih sakralne anomalije nisu zabilježene (22). Naša bolesnica nema tipičnu trijadu simptoma karakterističnu za sindrom Currarino, nego potpunu agenezu sakruma i siringomijeliju. Iako su se u literaturi delecije gena *HLXB9* dosad isključivo povezivale s nastankom sindroma Currarino (10), te se negirala uloga *HLXB9* u nastanku ostalih varijanti kaudalne regresije (25), primjer naše bolesnice dokazuje suprotno. Ovo je prvi opi-



SLIKA 4. Shematski prikaz delecija regije 7q35-qter u bolesnika s aplazijom/hipoplazijom sakruma (DECIPHER).

sani slučaj sekvence kaudalne regresije uzrokovan haploinsuficijencijom gena *HLXB9*, koji dodatno upućuje na njegovu važnost u razvoju sakruma i pridruženih struktura kao i na činjenicu da delecije/varijacije *HLXB9* nisu vezane isključivo za sindrom Currarino.

Sekvenca kaudalne regresije zahtijeva multidisciplinsko praćenje i liječenje, a prognoza bolesti ovisi o stupnju oštećenja kralježnice i pridruženim malformacijama. Liječenje se temelji na ublažavanju postojećih simptoma, jer je primarna patologija ireverzibilna. Bitno je naglasiti važnost pravodobne genetičke analize u dijagnostici ovakvih poremećaja, kako bi se utvrdila etiologija i obitelji navrijeme pružila točna genetička informacija i razmislile raspoložive reproduktivne opcije.

Kratice:

CMA	– kromosomski <i>microarray</i> (engl. <i>chromosomal microarray</i>)
CS	– Currarino sindrom
DECIPHER	– baza podataka kromosomskih promjena i fenotipova u ljudi uporabom izvora Ensembl (engl. <i>Databases of genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources</i>)
HPE	– holoprozencefalija
OMIM	– baza podataka mendelski naslijeđenih bolesti (engl. <i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>)
SKR	– sekvenca kaudalne regresije

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- Duhamel B. From mermaid to anal imperforation: The syndrome of caudal regression. *Arch Dis Child.* 1961;36:152-5.
- Jones KL, Jones MC, Del Campo M. Caudal dysplasia sequence. In: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 7th ed. Elsevier Saunders; 2013:823.
- Suzuki K, Economides A, Yanagita M, Graf D, Yamada G. New horizons at the caudal embryos; coordinated urogenital/reproductive organ formation by growth factor signaling. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19:491-6. doi: 10.1016/j.gde.2009.08.004.
- Orioli IM, Amar E, Arteaga-Vazquez J, et al. Sirenomelia: an epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;15:157C:358-73. doi: 10.1002/ajmg.c.30324. 2011.
- Lynch SA, Yiming W, Strachan T, Burn J, Lindsay S. Autosomal dominant sacral agenesis: Currarino syndrome. *J Med Genet.* 2000;37:561-6. doi: 10.1136/jmg.37.8.561.
- Semba K, Yamamura Ki. Etiology of caudal regression syndrome. *Human Genet Embryol.* 2013;3:107. doi: 10.4172/2161-0436.1000107.
- Kibar Z, Torban E, McDearmid JR, et al. Mutations in *VANGL1* associated with neural-tube defects. *New Eng J Med.* 2007;356:1432-37. doi: 10.1056/NEJMoa060651.
- Seo JH, Zilber Y, Babayeva S, et al. Mutations in the planar cell polarity gene, *Fuzzy*, are associated with neural tube defects in humans. *Hum Mol Genet.* 2011;20:4324-33. doi: 10.1093/hmg/ddr359.
- Ross AJ, Ruiz-Perez V, Hagan DM, et al. A homeobox gene, *HLXB9*, is the major locus for dominantly inherited sacral agenesis. *Nat Genet.* 1998;20:358-61. doi:10.1038/3828.
- Belloni E, Martucciello G, Verderio D, et al. Involvement of the *HLXB9* homeobox gene in Currarino syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000; 66:312-19. doi: 10.1086/302723.
- Balioğlu MB, Akman YE, Ucpunar H, et al. Sacral agenesis: evaluation of accompanying pathologies in 38 cases, with analysis of long-term outcomes. *Childs Nerv Syst.* 2016; 32:1693-702. doi: 10.1007/s00381-016-3022-5.
- Chiang C, Litingtung Y, Lee E, et al. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking Sonic hedgehog gene function. *Nature.* 1996;383:407-13. doi: 10.1038/383407a0.
- Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, et al. Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nature Genet.* 1996;14:357-60. doi:10.1038/ng1196-357.
- Pavone P, Ruggieri M, Lombardo I, et al. Microcephaly, sensorineural deafness and Currarino triad with duplication-deletion of distal 7q. *Eur J Pediatr.* 2010;169:475-81. doi: 10.1007/s00431-009-1061-6.
- Heussler H, Suri M, Young I, Muenke M. Extreme variability of expression of a Sonic Hedgehog mutation: attention difficulties and holoprosencephaly. *Arch Dis Child.* 2002;86:293-6. doi: 10.1136/adc.86.4.293.
- Horn D, Tönnies H, Neitzel H, et al. Minimal clinical expression of the holoprosencephaly spectrum and of Currarino syndrome due to different cytogenetic rearrangements deleting the sonic hedgehog gene and the *HLXB9* gene at 7q36.3. *Am J Med Genet.* 2004;128A:85-92.
- Kim J, Nadal MS, Clemens AM, et al. Kv4 Accessory Protein DPPX (DPP6) is a critical regulator of membrane excitability in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol.* 2008;100:1835-47. doi: 10.1152/jn.90261.2008.
- Sun W, Maffie JK, Lin L, Petralia RS, Rudy B, Hoffman DA. DPP6 establishes the A-type K(+) current gradient critical for the regulation of dendritic excitability in CA1 hippocampal neurons. *Neuron.* 2011;71:1102-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.08.008>.
- Liao C, Fu F, Li R, et al. Loss-of-function variation in the *DPP6* gene is associated with autosomal dominant microcephaly and mental retardation. *Eur J Med Genet.* 2013;56: 484-9. doi:10.1016/j.ejmg.2013.06.008.
- Poliak S, Gollan L, Martinez R, et al. *Caspr2*, a new member of the neuroligin superfamily, is localized at the juxtaparanodes of myelinated axons and associates with K+ channels. *Neuron.* 1999;24:1037-47. doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81049-1.

21. Gregor A, Albrecht B, Bader I, et al. Expanding the clinical spectrum associated with defects in CNTNAP2 and NRXN1. *BMC Med Genet.* 2011;12:106. doi:10.1186/1471-2350-12-106.
22. Sehested LT, Møller RS, Bache I, et al. Deletion of 7q34-q36.2 in two siblings with mental retardation, language delay, primary amenorrhea, and dysmorphic features. *Am J Med Genet.* 2010;Part A 152A:3115-19. doi: 10.1002/ajmg.a.33476.
23. Rush ET, Stevens JM, Sanger WG, Olney AH. Report of a patient with developmental delay, hearing loss, growth retardation, and cleft lip and palate and a deletion of 7q34-36.1: Review of distal 7q deletions. *Am J Med Genet.* 2013;Part A 161A:1726-32. doi: 10.1002/ajmg.a.35951.
24. Castriota-Scandenbeg A, Dallapiccola B. Abnormal skeletal phenotypes from simple signs to complex diagnosis. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005. doi: 10.1007/3-540-30361-8.
25. Merello E, De Marco P, Mascelli S, et al. HLXB9 homeobox gene and caudal regression syndrome. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76:205-9. doi: 10.1002/bdra.20234.

SUMMARY

Caudal regression sequence and deletion of 7q34-q36.3 region

A. Bobinec, A. Ivankov, M. Čule, I. Sansović, I. Barišić

Caudal regression sequence is a rare congenital disorder that involves a spectrum of congenital anomalies ranging from agenesis of the lumbosacral spine to the most severe cases of sirenomelia with lower extremity fusion. This disorder is often accompanied by damage to the spinal cord and various malformations of musculoskeletal, gastrointestinal, genitourinary and nervous systems. Most cases are sporadic or associated with gestational diabetes. It is believed that caudal regression sequence occurs during embryogenesis as a result of disturbance in mesoderm development. To date, pathogenic variants of HLXB9 gene in the 7q36.3 region were associated exclusively with the autosomal dominant form of sacral agenesis or Currarino syndrome. We report the first case of caudal regression sequence caused by deletion of 7q34-q36.3 region, inherited from mother with balanced reciprocal translocation: 46,XX,t(7;18)(q35;q23), and highlight the important role of HLXB9 gene in development of sacrum and associated structures.

Keywords: caudal regression sequence, sacral agenesis, 7q deletion, HLXB9, Currarino syndrome, 7q34-q36.3 region, SHH, CMA