

# WARBURG CİNOTTİ SENDROMU: DDR2 geninde De novo Mutasyon

AYAN HÜSEYİNZADE<sup>1</sup>, ABDULLAH ÇİM<sup>1</sup>, PETER BAUER<sup>2</sup>, SERDAR CEYLANER<sup>3</sup>, MEHTAP ABAY<sup>4</sup>, EMEL ALTUNSOY<sup>1</sup>, GÖZDE GÜVERCİN ALDEMİR<sup>1</sup>, DURAN CANATAN<sup>1,5</sup>

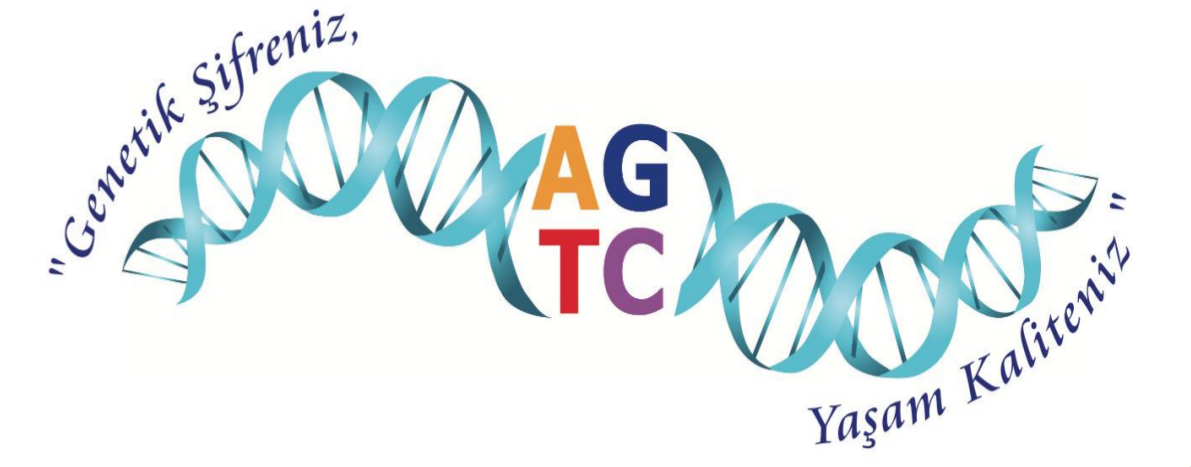
1: Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi- Antalya

2. Centogene Genetik Tanı Merkezi –Rostock-Almanya

3. İntergen Genetik Araştırmalar Merkezi- Ankara

4. Talya Tıp Merkezi-Antalya

5. Antalya Bilim Üniversitesi- Antalya



## Giriş

Warburg-Cinotti Sendromu (WRCN) (MIM#618175), kromozom 1q23 bölgesinde, diskoidin domain reseptörü 2 (DDR2) genindeki aktive edici varyantların neden olduğu otozomal dominant paternle kalıtılan nadir bir hastalıktır [1]. Warburg ve arkadaşları, 2006 yılında ilerleyici kornea vaskülarizasyonu, keloid oluşumu, kronik deri ülserleri, derialtı yağ dokusunun kaybı, parmaklarda fleksiyon kontraktürleri ve akro-osteoliz bulguları olan bir sendrom bildirdiler [2]. Cinotti ve arkadaşları, 2013 yılında artropati ile birlikte polifibromatozis, şiddetli konjonktival fibrozis, dişeti büyümesi, pigmente keloid yapısı ve belirgin yüz hatlarıyla bir olgu rapor ettiler [3]. Xu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, dört aileden etkilenmiş altı bireyde DDR2 geninde, aktive edici iki mutasyondan, p.Leu610Pro veya p.Tyr740Cys, bir tanesi bulundu, ve bu ilerleyici, fibrotik durumun Warburg-Cinotti sendromu olarak tanımlanması önerildi [1]. Burada, ülkemizde ilk defa tanımlanan WRCN olgusunu sunmayı amaçladık.

## Olgu ve Yöntem

22 yaşında kadın hasta, el ve ayaklarında hareket kısıtlılığı ve şekil bozukluğu şikayeti ile merkezimize başvurdu. Aralarında akrabalık olmayan anne-babanın 3. çocuğu olarak, zamanında ve normal doğum ile dünyaya gelmişti. Öyküsünde, doğumundan 15 gün sonra ensede kitle farkedilmiş ancak zamanla bu kitle kaybolmuş. İlerleyen yıllarda özellikle son beş yılda el ve ayaklarında hareket kısıtlılığı geliştiği bilgisi alındı. İki yıl önce ellerindeki hareket kısıtlılığı için ameliyat edildi, ancak şikayetleri tekrar etti. Göz kapaklarında da yapışıklık ortaya çıkan hasta merkezimize başvurdu.

Fizik muayenede gözlerde miyopi ve astigmatizma tespit edildi. Sağ ön segmentte epibleferon, limbal inferior 180 derecelik alanda superficial neovaskülarizasyon (pannus), sol ön segmentte, limbal (nazal kısımda daha yoğun) 360 derecelik alanda superficial neovaskularizasyon (pannus) tespit edildi. Sağ ve sol arka segmentler normaldi. Göz hastalıkları uzmanı tarafından tedavisi düzenlenerek takibe alındı. Olgunun sağ bacağına hipertrofi (hemihipertrofi) saptandı (bacak çevresi; sağ: 40 cm, sol:37 cm). Ekstremiteler ve cilt muayenesinde, ellerinde birden fazla eklemde fleksiyon kontraktürleri ve dirseklerde kontraktürler saptandı. Ayak 5. parmağı gelişmemişti. Ayaklarda ödem vardı, plantar derisi kalındı ve plantar yüzeyde yaralar tespit edildi (Şekil). Solunum, kardiyovasküler, nörolojik ve gastrointestinal sistem ve diğer muayeneleri normal idi.



## Sonuç

Laboratuvar bulgularında tam kan sayımı normal, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Antinükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikor (ASMA), anti-nötrofil stoplazmik antikor ve indirek floresan antikor (IFA) değerleri negatifti. Kompleman değerleri normaldi. Kromozom kuruluşu 46, XX olarak saptanmış, array tabanlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) testi normal olarak rapor edilmişti.

Merkezimizde hastanın tüm ekzom analizi (WES) ve kopya sayısı değişiklikleri (CNV) analizi yapıldı. Hastanın WES analizinde, DDR2 geninde (NM\_001014796.1) c.2219A>G mutasyonu heterozigot olarak saptandı. Protein dizisinde p.(Tyr740Cys) değişikliğine sebep olan mutasyon daha önce literatürde yayınlanmış ve American College of Medical Genetics tavsiyelerine göre Sınıf 3, klinik önemi belirsiz mutasyon WRCN sendromu ile ilişkilendirilmektedir. Aile taramasında anne-babada ve kardeşlerde mutasyona rastlanmadı ve *de novo* mutasyon olduğu belirlendi. Genetik danışma verildi ve düzenli aralıklarla göz ve dahiliye poliklinik kontrol muayenesi önerildi.

## Tartışma

WRCN'nin tanınması ve teşhisi, bu nadir durumu anlamaya yönelik ilk adımdır. Etkilenen bireylerden alınan fibroblastlarda DDR2 fosforilasyonunun arttığı, ve bu gendeki mutasyonların, kısa uzuv-el tipi spondilometapifizyal displaziye neden olduğu belirtilmiştir. WRCN'nin ilk belirtileri çocuklukta hafif dermatolojik bulgular olarak ortaya çıkabilir ve bulgular yetişkinlik boyunca ilerleyicidir. Tedavide, Xu ve arkadaşlarının uyguladığı, intralezyonel steroid enjeksiyonu minimal yanıt oluşturdu. Lezyon rezeksiyonu sonrası çoğunlukla nüks etti. Protein kinaz inhibitörü dasatinib'in fibroblastlarda DDR2 otofosforilasyonunu önlediği bulundu ve bir tedavi yaklaşımı olarak önerildi [1]. Bu çalışmada WES ile tanı konulan WRCN hastalığının patogenezi, klinik bulguları ve tedavi yaklaşımı hakkında farkındalık oluşturduk.

## Kaynaklar

- Xu L, Jensen H, Johnston JJ, Di Maria E, Kloth K, Cristea I, Sapp JC, Darling TN, Hurn LA, Tranebjaerg L, et al: Recurrent, Activating Variants in the Receptor Tyrosine Kinase DDR2 Cause Warburg-Cinotti Syndrome. *Am J Hum Genet* 2018, 103:976-983.
- Warburg M, Ullman S, Jensen H, Pedersen H, Kobayashi T, Russell B, Tranebjaerg L, Richard G, Brondum-Nielsen K: Blepharophimosis, corneal vascularization, deafness, and acroosteolysis: a "new" syndrome? *Am J Med Genet A* 2006, 140:2709-2713.
- Cinotti E, Ferrero G, Paparo F, Papadia M, Faravelli F, Rongioletti F, Traverso C, Di Maria E: Arthropathy, osteolysis, keloids, relapsing conjunctival pannus and gingival overgrowth: a variant of polyfibromatosis? *Am J Med Genet A* 2013, 161A:1214-1220.