

Akondroplazide baba yaşı: İleri baba yaşı kaçırır?

Süleyman Atar^{1,*}, Gizem Ürel Demir¹, Pelin Özlem Şimşek Kiper², Gülen Eda Utine³, Osman Koray Boduroğlu³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Profesörü
*İletişim: suleymanatar@hacettepe.edu.tr

SUMMARY: Atar S, Ürel Demir G, Şimşek Kiper PÖ, Utine GE, Boduroğlu OK. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Paternal age in achondroplasia: What is advanced paternal age? Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2019; 62: 7-9.

Achondroplasia is the most common genetic skeletal disease which causes disproportionately short stature and is characterized by rhizomelic shortness of the limbs. The relationship between Achondroplasia and advanced paternal age is shown in many studies. In this study, we calculated the fathers age at birth of 50 patients who were diagnosed with achondroplasia by clinical and radiological findings. The mean age of the fathers was 36.2 years and the median age was 36 years.

Key words: achondroplasia, advanced paternal age.

ÖZET: Akondroplazi orantısız boy kısalığına neden olan rizomelik ekstremite kısalığı ile karakterize en sık görülen genetik iskelet hastalığıdır. İleri baba yaşı ile olan ilişkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir. Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğine 2002-2018 yılları arasında başvurarak klinik ve radyolojik bulgular ile akondroplazi tanısı alan 50 hastanın doğum anındaki baba yaşı hesaplanmıştır. Çalışmamızda baba yaşının ortalama değeri 36,2 yıl, ortanca değer ise 36 yıl olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: akondroplazi, ileri baba yaşı.

Akondroplazi orantısız boy kısalığına neden olan rizomelik ekstremite kısalığı ile karakterize en sık görülen genetik iskelet hastalığıdır.¹ Otozomal dominant kalıtılır ve tam geçiş (penetrans) gösterir.² Sıklığı 1:15000-1:25000 arasında değişir ve %80'i sporadiktir.³ Dördüncü kromozomun kısa kolu (4p16.3) üzerinde yerleşik olan FGFR3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3) genindeki *missense* mutasyonlarla oluşur.^{4,5} FGFR3 mutasyonları kırık yapıdaki büyüme plağında kondrositleri etkileyerek, lineer büyümenin bozulmasına neden olur.⁶ FGFR3 genindeki farklı mutasyonların ilişkili olduğu diğer iskelet hastalıkları hipokondroplazi, SADDAN fenotipi (*severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans*), tanatoforik displazi, Muenke koronal sinostozis, Crouzon sendromu ve akantozis nigrikans'dır.^{7,8}

Doğumda gözlenen klinik ve radyolojik bulgular ile akondroplazi tanısının konulması olanaklıdır.⁹ Bulguları atipik olan hastalarda tanıdan kuşku duyulması durumunda FGFR3

mutasyonu bakılarak tanı doğrulanabilir.² Orantısız kısa ekstremiteli boy kısalığı ile birlikte, nispi makrosefali, frontal belirginlik ve burun kökü basıklığı izlenen karakteristik yüz, brakidaktili, el parmaklarında *trident* görünüm (3.ve 4. parmakların birbirinden ayrık durması sonucu oluşan üç parmaklı el görünümü), dirsek ekstansiyonunda kısıtlılık, özellikle erken çocukluk döneminde torakolomber bileşkede kifoz, genu varum ve eklem hiper mobilitesi başlıca klinik bulgulardır.⁹ Radyolojik bulgular arasında bütün yaşlarda uzun tübüler kemiklerde kısalık, erken yaşlarda proksimal femur veya humerusta bu bölgelerin azalmış anteroposterior çaplarına bağlı olarak kare veya oval radyolusen görünüm ve kaudal kanalda interpedinküler aralıktaki normal genişlemenin izlenmemesidir.⁹ Geç ve düzensiz epifizyel osifikasyonun izlendiği diz bölgesi dışında epifizyel osifikasyon genel olarak normaldir. Zeka ve beklenen yaşam süresi normale yakındır.²

İleri baba yaşının akondroplazi üzerindeki etkisi

yüzyıl öncesinden bilinmektedir.¹⁰ 1982'de Stoll ve arkadaşları¹¹ tarafından akondroplaziye neden olan *de novo* patojenik varyantların ileri baba yaşı ile birlikteliği (özellikle 35 yaş üstü) gösterilmiştir. Aynı zamanda akondroplaziye neden olan *de novo* patojenik mutasyonların sadece babadan kalıtıldığı bildirilmiştir.¹² Etkilenmemiş ellili yaşlarındaki babaların *de novo* FGFR3 mutasyonu bulunduran çocuk sahibi olma riski, etkilenmemiş yirmili yaşlarındaki babalardan on kat yüksek bildirilmiştir.¹³ İleri baba yaşının yalnızca akondroplazide değil, Apert, Crouzon, Pfeiffer, Muenke, Costello and Noonan gibi tek gen hastalıklarında da etkisinin olduğu bilinmektedir.^{14,15}

2018 yılında Ceroni ve arkadaşların⁹ yayınladığı 39 hastanın değerlendirildiği makalede akondroplazi hastalarının baba yaşı ortalaması 37.2 yıl olarak bildirilmiştir. Literatüre baktığımızda ülkemizde bu konu ile ilgili bildirilmiş bir çalışma olmadığı görülerek, kliniğimizde akondroplazi tanısı alan ve izlenen hastaların doğum anındaki baba yaşının analiz edilerek güncel literatür ile birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Polikliniği'ne 2002-2018 yılları arasında başvurarak klinik ve radyolojik bulgular ile akondroplazi tanısı alan 58 hastanın arşiv dosyaları taranarak 51 hastanın baba yaşına ulaşılabildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 51 hastanın 50'si sporadikti. Bir hastanın babasında da akondroplazi bulguları olması nedeni ile dominant kalıtıldığı düşünüldü ve çalışma dışı bırakıldı. Sporadik olgularda konsepsiyondaki baba yaşı 22 ile 53 arasında değişiyordu. Baba yaşının ortalama değeri 36.2 yıl, ortanca değer ise 36 yıldır.

Tartışma

Son yıllarda, kadınlarda otuzlu ve kırklı yaşlardaki doğum oranları 1960'lı yıllardan bu yana en yüksek orana ulaşmıştır.¹⁶ Bu duruma paralel olarak baba yaşı da artmaktadır.¹⁷ İleri baba yaşı bir takım tıbbi problemleri de beraberinde getirmektedir.

De novo mutasyonlarla oluşan tek gen hastalıkları ile ileri baba yaşı ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. Akondroplazi ileri baba yaşı ile ilişkisi iyi bilinen bir örnektir.¹² Bununla birlikte Apert, Crouzon/Pfeiffer, Muenke, Costello and Noonan sendromları da ileri baba yaşı ile ilişkilendirilmiştir.^{14, 15} Yine şizofreni ve otizm ileri baba yaşı ile ilişkisi bildirilmiştir.^{18, 19}

Literatürde akondroplaziye neden olan *de novo* patojenik varyantların özellikle 35 yaş üstünde baba olan erkeklerde izlendiği gösterilmiştir.¹¹ Etkilenmemiş ellili yaşlarındaki babaların *de novo* FGFR mutasyonuna sahip çocuğa sahip olma riskinin etkilenmemiş yirmili yaşlarındaki babalardan on kat fazla olduğu bildirilmiştir.¹³ 2018 yılında Ceroni ve arkadaşların⁹ yayınladığı 39 olgunun değerlendirildiği makalede akondroplazi olgularının baba yaşı ortalaması 37.2 yıl, ortanca değer ise 34 yıl olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki 50 hastanın konsepsiyondaki baba yaşı ortalaması 36.2 yıl, ortanca değer ise 36 yıl olarak bulunmuştur. Bu sonuçların literatürde bildirilen ileri baba yaşı ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Literatürdeki bu çalışmalara dayanarak 35 yaş üzeri babaların çocuklarında akondroplazi ve FGFR2 ve FGFR3 ilişkili hastalıklar için riskin artmış olduğu konusunda bir görüş birliği bulunduğu görülmektedir.¹⁷

Tüm genom sekansından elde edilebilir veriler kullanılarak, insan genomu mutasyon oranının her jenerasyonda nükleotid başına $\sim 1.1 \times 10^{-8}$ olduğu tahmin edilmektedir.²⁰ Toplumda 80.000 canlı doğumda bir görülen Apert sendromu için bu oran 10^{-5} - 10^{-6} iken, Akondroplazi için bakıldığında mutasyon oranının 10^{-4} - 10^{-5} aralığında olduğu ve bu oranın ileri baba yaşı ile birlikte arttığı görülmüştür.¹⁴

İleri baba yaşına sahip çiftlere genetik danışma verebilmek için spesifik rehberler henüz yoktur. Belirli bir gende mutasyon oluşma hızını belirleyen çeşitli faktörlere bağlı olarak, *de novo* mutasyonlara yol açan ileri baba yaşı farklı hastalıklarda birbirinden farklı olabilir. Bu ortalama yaşları ve etki eden faktörleri belirlemek için daha fazla çalışmalara gereksinim vardır. Akondroplazi için bizim toplumumuzda yapılmış geniş çalışmalar bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız, yabancı literatürle uyumlu olarak akondroplazi için ileri baba yaşının 35 olduğunu desteklemiştir.

KAYNAKLAR

1. Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1995; 59: 209-217.
2. Pauli RM, Legare JM. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/?report=classic>.
3. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis and therapy. *Dev Dyn* 2017; 246: 291-309.
4. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994; 78: 335-342.
5. Velinov M, Slaugenhaupt SA, Stoilov I, Scott CI Jr, Gusella JF, Tsipouras P. The gene for achondroplasia maps to the telomeric region of chromosome 4p. *Nat Genet* 1994; 6: 314-317.
6. Richette P, Bardin T, Stheneur C. Achondroplasia: From genotype to phenotype. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 125-130.
7. Spranger J. Bone dysplasia 'families'. *Pathol Immunopathol Res* 1988; 7: 76-80.
8. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 1-18.
9. Ceroni JRM, Soares DCQ, Testai LC, et al. Natural history of 39 patients with Achondroplasia. *Clin (Sao Paulo)* 2018; 73: e324.
10. Shinde DN, Elmer DP, Calabrese P, Boulanger J, Arnheim N, Tiemann-Boege I. New evidence for positive selection helps explain the paternal age effect observed in achondroplasia. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 4117-4126.
11. Stoll C, Roth MP, Bigel P. A reexamination on parental age effect on the occurrence of new mutations for achondroplasia. *Prog Clin Biol Res* 1982; 104: 419-426.
12. Wilkin DJ, Szabo JK, Cameron R, et al. Mutations in fibroblast growth-factor receptor 3 in sporadic cases of achondroplasia occur exclusively on the paternally derived chromosome. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 711-716.
13. Risch N, Reich EW, Wishnick MM, McCarthy JG. Spontaneous mutation and parental age in humans. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 218-248.
14. Arnheim N, Calabrese P. Understanding what determines the frequency and pattern of human germline mutations. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 478-488.
15. Goriely A, Wilkie AO. Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: Causes and consequences for human disease. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 175-200.
16. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System 2006; 55: 1-18.
17. Bhandari A, Sandlow JI, Brannigan RE. Risks to offspring associated with advanced paternal age. *J Androl* 2011; 32: 121-122.
18. Torrey EF, Buka S, Cannon TD, et al. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: How important is it? *Schizophr Res* 2009; 114: 1-5.
19. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, et al. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1268-1276.
20. Roach JC, Glusman G, Smit AF, et al. Analysis of genetic inheritance in a family quartet by whole-genome sequencing. *Science* 2010; 328: 636-639.