

Cockayne sendromu tanısı konan bir hastada klasik ve prenatal tiplerin örtüşen kliniği

Abdulkerim Kolkıran^{1,*}, Büşra Aydın², Süleyman Atar¹, Gizem Ürel Demir¹, Özlem Akgün Doğan¹, Ekim Taşkıran³, Pelin Özlem Şimşek Kiper⁴, Gülen Eda Utine⁵, Mehmet Alikışıfoğlu⁶, Koray Boduroğlu⁵

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Uzmanı, ²Tıbbi Genetik Biyolog, ³Tıbbi Genetik Doktora Öğretim Üyesi, ⁴Pediyatri Doçenti, ⁵Pediyatri Profesörü, ⁶Tıbbi Genetik Profesörü

*İletişim: kolkıran@hotmail.com

SUMMARY: Kolkıran A, Aydın B, Atar S, Ürel Demir G, Akgün Doğan Ö, Taşkıran E, Şimşek Kiper PÖ, Utine GE, Alikışıfoğlu M, Boduroğlu K. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Overlapping clinic of classic and prenatal types in a patient diagnosed with Cockayne syndrome. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2019; 62: 61-66.

Cockayne syndrome (CS) is a rare, multisystemic, neurodegenerative disease with clinical signs of growth and developmental delay, microcephaly, sensorineural hearing loss, cataract/retinopathy, dental anomalies and sensitivity to sunlight. CS has been due to damaged “nucleotide excision repair” and defects in mitochondrial functions together. Mutations in the *ERCC6* and *ERCC8* genes cause CS. CS is a clinical spectrum. The mild end of this spectrum is UV-sensitive syndrome, while the most severe end is prenatal type. Classic form, late-onset and adult-onset form, xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome constitute intermediate forms. Clinical diagnosis in CS patients can be confirmed by molecular methods such as microarray and whole exome sequencing. In this presented case, after a normal pregnancy, the patient had hearing loss, cataract, microcephaly, growth and developmental retardation and malnutrition in the first months. Homozygous splice site mutation was found in *ERCC6* gene. As the findings did not start during pregnancy, classical type features and prenatal type features together with rapid onset in early life were found together and suggested that there are no sharp boundaries between subgroups.

Key words: Cockayne syndrome, whole exome sequencing, *ERCC6* gene.

ÖZET: Cockayne sendromu (CS) seyrek görülen, klinik bulguları büyüme ve gelişme geriliği, mikrosefali, sensörinöral işitme kaybı, katarakt/retinopati, dental anomaliler, güneş ışığına duyarlılık olan multisistemik, nörodejeneratif bir hastalıktır. DNA tamir sistemi olan “nucleotide excision repair” sisteminde zedelenme ve mitokondrial işlev bozukluklarının birlikteliğiyle oluşur. *ERCC6* ve *ERCC8* genlerindeki mutasyonlar CS'ye neden olur. CS klinik bir spektrumdür. Bu spektrumun en hafif ucunda UV-duyarlı sendrom varken en ağır ucunda prenatal tip vardır. Klasik şekil, geç başlangıçlı ve erişkin başlangıçlı şekil, kseroderma pigmentosum-Cockayne sendromu ara formları oluşturur. CS hastalarında klinik tanının ardından mikrodizin ve tüm ekzom analizi gibi moleküler genetik yöntemlerle klinik tanı doğrulanabilir. Sunulan hastada normal bir gebeliği izleyen ilk aylarda işitme kaybı, katarakt, mikrosefali; sonraki izlemlerinde büyüme ve gelişme geriliği, malnütrisyon saptandı. *ERCC6* geninde homozigot *splice site* mutasyon bulundu. Bulguların gebelikte başlamamasıyla klasik tip özellikleri ve hayatın erken döneminde başlayıp hızlı ilerlemesiyle prenatal tip özellikleri birarada saptanmış ve altgruplar arasında keskin sınırların olmadığını düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Cockayne sendromu, tüm ekzom analizi, *ERCC6* geni.

Cockayne sendromu (CS) seyrek görülen (2,7: 1.000.000), otozomal resesif (OR) kalıtım gösteren, multisistemik ve nörodejeneratif bir hastalıktır.¹⁻⁴ İlerleyici bir hastalık olan CS'nin bulguları zamanla ağırlaşır ve ölüme sonuçlanır.⁴⁻⁶ CS klinik bir spektrumdur.⁵ Bu spektrumun en hafif ucunda UV-duyarlı sendrom (UVSS) (PS600630) varken en ağır ucunda CS tip 2 (CS2) erken başlangıçlı/prenatal tip vardır. CS tip 1 (CS1) klasik şekil, CS tip 3 (CS3) geç başlangıçlı şekil, erişkin başlangıçlı şekil, kseroderma pigmentozum-Cockayne sendromu (XP-CS) ara şekilleri oluşturur.^{3,5-7} Serebro-okülo-fasiyo-skeletal sendrom 1 (COFS1; OMIM 214150) CS'nin prenatal şekli ile klinik olarak örtüşür.^{2,5}

CS, temel DNA tamir sistemi olan “nucleotide excision repair” (NER) sisteminde zedelenme ve mitokondrial işlev bozukluklarının birlikteliği ile oluşur.^{2,7-9} Ultraviyole veya radyasyonla karşılaşma sonucu oluşan DNA zedelenmesini düzeltmek, normal replikasyon veya transkripsiyonun devamını sağlamak NER sisteminin en önemli görevleridir.² CS nedeni olan mutasyonlar *ERCC6* (excision repair cross-complementing group 6 (CSB; OMIM 609413) ve *ERCC8* (excision repair cross-complementing group 8; CSA; OMIM 609412) genlerinde bulunur.^{2,7} CS hastalarının %65'inde *ERCC6* ile ilişkili mutasyonlar, %35'inde ise *ERCC8* ile ilişkili mutasyonlar tespit edilir.^{2,4,7}

Bu yazıda CS prenatal ve klasik tiplerinin her ikisine de uyan özellikleri olan ve *ERCC6* mutasyonu saptanan 32 aylık erkek hasta sunularak, prognostik özellikler tartışılmıştır.

Vaka Takdimi

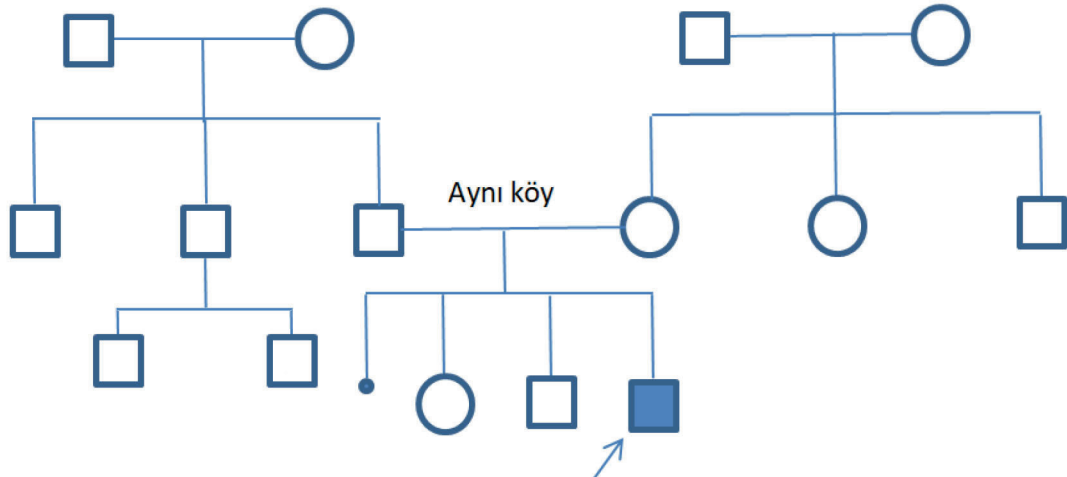
Yenidoğan işitme tarama testinden geçememesi ve dismorfik özellikleri nedeniyle ilk kez 2,5 aylık iken Çocuk Genetik kliniğimizde değerlendirildi. Gebelik izlemlerinde küçük bir bebek olduğu söylenmesi dışında normal bir gebelikten sonra, 33 yaşındaki sağlıklı baba ile 29 yaşındaki sağlıklı anneden 40. gebelik haftasında, sezaryen ile 2700 gr (3-10. persentil) doğduğu; hipoksik kalma, pozitif basınçlı ventilasyon öyküsü veya yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı olmadığı öğrenildi.

Anne ve baba arasında akrabalık yoktu, ancak aynı köyden oldukları öğrenildi. Hastamızın sağlıklı altı yaşında kız ve iki yaşında erkek kardeşleri vardı. Annenin ayrıca bir düşük öyküsü vardı (Şekil 1).

İki buçuk aylık iken yapılan ilk muayenesinde birinci aydan itibaren başladığı öğrenilen baş kontrolü ve sosyal gülümseme vardı. Boy 50.5 cm, vücut ağırlığı 3900 gr ve baş çevresi 34.5 cm ölçüldü; hepsi üçüncü persentilin altındaydı. Mikrosefalik görünüm, derin yerleşimli gözler, yukarı eğimli palpebral aralıklar, blefarofimozis, retrognati, alt ekstremitelerde tonus artışı vardı. Erkek görünümdeydi; testisler bilateral inguinal kanalda bulundu.

Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilateral katarakt, yetersiz miyelinizasyon, korpus kallozum inceliği saptandı. İntrakranial kalsifikasyon yoktu. Odyogramda çok ileri derecede işitme kaybı vardı. VEP-ERG-BAEP'de görsel ve işitsel yanıtlar elde edilemedi.

Hasta dört aylık iken konjenital katarakt



Şekil 1. Hastanın soy ağacı

nedeniyle ameliyat edildi. Konjenital katarakt ile ilişkili konjenital enfeksiyonlar için yapılan testler negatif bulundu. Galaktozemi için yapılan idrarda şeker kromotografisi, idrar ve kan aminoasitleri, tandem MS normal bulundu, metabolik hastalık olmadığı düşünüldü.

Sekiz aylık iken başını tutabildiği, destekli oturduğu, ancak desteksiz oturmadığı, işitme kaybı için işitme cihazı kullandığı ve implant takılması planlandığı ve konuşma terapisi başlandığı, hiç nöbetinin olmadığı görüldü. Boy 60 cm, vücut ağırlığı 5300 gr, baş çevresi 36 cm ölçüldü; tümü üçüncü persentilin altında bulundu.

Yirmi aylık iken nöbetinin olmadığı, özel eğitim aldığı, ekokardiyografinin normal olduğu, karaciğer işlev testlerinde yükseklik ve malnütrisyon nedeniyle izlendiği görüldü. TSH yükseklikleri malnütrisyona bağlandı. Santral hipotroidi ve düşük doz ACTH testi ile santral adrenal yetmezlik olmadığı görüldü. Üre ve ürik asit yüksekliği, hiperpotasemi, proteinüri nedeniyle değerlendirildi. Karın ultrasonografik incelemesi normal bulundu.

Boy 64 cm, vücut ağırlığı 4300 gr, baş çevresi 36 cm bulundu; tümü üçüncü persentilin altındaydı. Son bir yılda boyu 4 cm uzamıştı. Hiç ağırlık artışı olmadığı gibi 1 kg vermiş ve baş çevresi hiç büyümemişti. Brakisefali ve mikroretrognati izlendi. Gözler çok derin yerleşimli ve baş traksiyonda geriye düşüyordu. Tüm ekstremitelerde hipertonsite bulundu. Mikrosefali, büyüme ve gelişme geriliği, katarakt, sensorinöral işitme kaybı, derin yerleşimli gözler, blefarofimozis, korpus kallozum inceliği ile CS/COFS düşünüldü. Fotosensitivite yoktu. Mikrodizin analizi yapıldı ve normal bulundu.

Sık akciğer enfeksiyonu ve malnütrisyon nedeniyle yapılan yutma değerlendirmesinde oral

evre iletim süresinde uzama, yutma refleksinde gecikme, sıvı besinlerde sessiz aspirasyon izlendi. Kıvamlı gıdalarla aspirasyon izlenmedi, fakat kalıntıya bağlı yutma sonrası aspirasyon riski yüksek görüldü. Ağızdan beslenmeme ve yutma rehabilitasyonu önerildi. Ösefagus mide duodenum grafisinde gastroösefageal reflü (GÖR) görüldü. Üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemede ösefagus alt ucunda hiperemi, nazogastrik sondanın temas ettiği yerlerde hiperemi, duodenum ikinci kısma geçiş yerinde darlık ve ülser görüldü, darlık nedeniyle ikinci kısma geçilemedi.

Yirmi dört aylık iken yapılan dördüncü kontrolde nöbetinin olmadığı, özel eğitim aldığı, üre, ürik asit, potasyum yüksekliği ve proteinüri için izlemde olduğu görüldü. Nazogastrik sonda ile beslenen hasta Nissen funduplikasyon ve gastrostomi öncesi değerlendirildi. Boy 64 cm, vücut ağırlığı 4300 gr, baş çevresi 36 cm bulundu; tümü üçüncü persentilin altında idi (Tablo I). Brakisefali, gözler derin yerleşimli, enoftalmus, mikroftalmi, yüksek damak, pektus karinatum, tüm ekstremitelerde hipertonsite bulundu. Fotosensitivite yoktu.

Otuz iki aylık iken ateş genel durum bozukluğu, pyelonefrit ve sepsis nedeniyle eksitus oldu. İdrar kültürü ve kan kültüründe *Klebsiella oxytoca* üredi.

CS klinik tanısı konulan hastaya moleküler genetik tanı konulabilmesi için hastaya tüm ekzom dizi analizi yapıldı. *ERCC6* geninde c.1821+1G>A homozigot *splice site* mutasyon bulundu. Sanger dizilemesi ile mutasyon doğrulandı. Anne ve baba aynı mutasyon için heterozigot saptanarak segregasyon tamamlandı.

Tartışma

CS belirti ve bulguları ortak, ancak fenotipik değişkenliği olan hastalıklar grubudur. Hastaların

Tablo I. Yaşına göre vücut ölçüleri ve SDS değerleri.

Yaş (ay)	Boy (cm)	SDS	Vücut ağırlığı (gr)	SDS	Baş çevresi (cm)	SDS
2.5	50.5	-3.0	3900	-2.3	34.5	-4.0
8	60	-4.1	5300	-3.8	36	-6.4
20	64	-5.6	4300	-9.0	36	-8.4
24	64	-6.4	4300	-10.5	36	-8.4

SDS: standart deviasyon sapması.

büyüme ve gelişme geriliği, mikrosefali gibi temel bulguları zaman içerisinde hızla ilerler ve oturma, yürüme, yutma, kendi kendini besleyebilme ve konuşma gibi kazanılmış beceriler kaybedilir.⁹ Belirti ve bulgulardaki değişkenlik hastalığı üç gruba ayırmaya yeterlidir.⁵ Ancak bu üç grup dışında XP-CS, erişkin başlangıçlı tip ve UVSS son zamanlarda sınıflamaya alınmış hastalıklardır.⁵⁻⁷

CS1/klasik tip'te prenatal dönemde ve doğumda büyüme normaldir. İlk iki yıldan sonra gelişim duraklar. Büyüme geriliği ve kazanılmış nörolojik fonksiyonlarda kayıp ile hastalık belirgin hale gelir. İlerleyici olarak görme, işitme, periferik ve santral sinir sistemi fonksiyonları ciddi olarak bozulur.^{6,7} Fotosensitivite şiddetli olabilir, ancak deri kanserlerine yatkınlık yoktur.⁷ Ortalama ölüm yaşı 16'dır.⁵

Spektrumun en ağır ucunda bulunan CS2/erken başlangıçlı tipteki hastalarda prenatal dönemde başlayan doğumda var olan büyüme geriliği vardır.^{6,7} Postnatal nöromotor gelişim basamaklarını kazanım yok veya çok azdır.^{6,7} Bu hastalarda ortalama ölüm yaşı beş yıldır.⁵ CS2 ile COFS/Pena-Shokeir sendromu tip 2 klinik olarak örtüşür.^{5,7} Konjenital katarakt, artrogripozis, erken postnatal dönemde eklemlerde ve vertebralarda kontraktürler görülebilir.

Hastamız sorunsuz bir gebelikten sonra normal bir doğum ağırlığı ile doğmuştur. Bir başka ifade ile prenatal bir etkilenme olmamıştır. Ancak gebelik izlemlerinde küçük bir bebek olduğu belirtilmiş ve ayrıca doğum ağırlığının sınırda normal (3-10. persentil) olması, doğum boy ve baş çevresinin bilinmemesi CS2 açısından kuşku uyandırmıştır. CS1 olduğu kabul edildiğinde ılımlı bir gidiş olması gerekirken, hastanın postnatal ilk birkaç ay sonunda yakınmalar başlamış ve 32 aylık iken ölümle sonuçlanan hızlı ve ağır bir hastalık tablosu

ile kaybedilmiştir.

Yakınmaların 3-4 yaşlarında başladığı ve on yaş civarında klinik bulguların belirginleştiği, büyümesi ve bilişsel yeteneklerin CS1'den (klasik tip) daha az etkilendiği, CS3 (geç başlangıçlı tip) tanımlanmıştır.^{5,7} Ortalama yaşam süresi 30 yıldır.⁵ Zihinsel ve nörolojik etkilenme çok az olabilir veya hiç olmayabilir. Malnutrisyon ön plandadır.¹⁰

XP-CS'de, erken başlangıçlı deri kanserleri, deri atrofisi, telenjektazi gibi XP'ye ait deri bulguları ile malnutrisyonun eşlik ettiği şiddetli boy kısalığı, mikrosefali, serebral ve serebellar atrofi, ataksi, spastisite, işitme kaybı, hiporefleksi/arefleksi, zihinsel yetersizlik ve hipogonadizm gibi CS'ye ait özellikler birlikte bulunur.^{7,11} CS'nin tipik yüz, iskelet bulguları ile santral sinir sistemi demiyelinizasyonu veya kalsifikasyonu XP-CS alt tipinde görülmez.² XP'ye ait yedi komplemantasyon grubundan herhangi birisi ile görülebilirken, en sık grup G (XPG) ve grup D (XPD) ile beraber görülür.¹¹ Bir çalışmada hastaların %80.9'u bu iki grupta saptanmıştır.¹¹

Bazı hastalarda 40 yaşlarında başlayan ataksi, demans ve işitme kaybı ile seyreden erişkin başlangıçlı tipte zihinsel etkilenme yoktur.⁴ UVSS ise nörolojik disfonksiyonun ve zihinsel etkilenmenin olmadığı, deri kanseri riski artmadan fotosensitivite ile karakterizedir. UVSS1-2-3 olmak üzere üç tip vardır. Sırasıyla ERCC6, ERCC8 ve UVSSA geninde homozigot mutasyonlar sonucu görülür.⁶

CS tanısı klinik olarak konulabilir. Klasik tanı kriterleri kullanılacağı gibi modifiye kriterlerde kullanılabilir (Tablo II). Klinik olarak major kriterlerin tümü ve minör kriterlerden üç tanesi olmalıdır.⁴ Hastamızda mikrosefali, postnatal büyüme ve gelişme geriliği, konjenital katarakt, sensörinöral işitme kaybı, enoftalmus, kaşeksi ve şiddetli boy kısalığı ile klinik olarak tüm

Tablo II. CS için klasik ve modifiye tanı kriterleri.^{4,9}

Major kriterler	Büyüme geriliği	Gelişme geriliği	Mikrosefali (sadece modifiye tanı kriteri)		
Minör kriterler (modifiye)	Fotosensitivite	Katarakt/Pigmenter retinopati	SNİK	Enamel hipoplazisi	Enoftalmi
Minör kriterler (klasik)	Fotosensitivite	Katarakt/Pigmenter retinopati	SNİK	Diş çürükleri	Kaşeksi, şiddetli boy kısalığı

SNİK: sensörinöral işitme kaybı.

major ve üç minör kriterin sağlanması ile klasik ve modifiye tanı kriterlerine göre CS tanısı konuldu. CS'li hastalarda sıklıkla görülen fotosensitivite yoktu.

Santral sinir sisteminin görüntülemesinde kalsifikasyon, beyin atrofisi ve demiyelinizasyon görülebilir. Hastamızın beyin MRG'de yetersiz miyelinizasyon, korpus kallozum inceliği saptandı. İntrakranial kalsifikasyon yoktu.⁵

Beslenme çoğunlukla CS'li hastalarda zorluklar içerir. Bunun nedeni çoğunlukla ciddi düzeyde olan GÖR'dür. Beslenmenin düzeltilmesi için tüp gastrotomi yapılabilir.⁸ Hastamızda beslenme güçlüğü nedeniyle yapılan endoskopik değerlendirmede GÖR saptanmış, tüp gastroskopi ve reflü cerrahisi planlanmıştır.

CS hastalarında klinik tanı konduktan sonra moleküler yöntemlerle ERCC6 ve ERCC8 genlerindeki mutasyonlara bakılarak klinik tanı doğrulanabilir. Mutasyonların %75'ini oluşturan küçük intragenik delesyonlar/insersiyonlar, *missense*, *nonsense*, *splice site* mutasyonlar sekans analizi ile tespit edilebilir.⁷ Mutasyonların %25'ini oluşturan ekzon veya tüm gendeki delesyon ve duplikasyonlar ise sekans analizi ile tespit edilemezler.⁷ Bunlar için *multiplex ligation dependent probe amplification* (MLPA) veya mikrodizin yapılmalıdır.⁷ Moleküler testler ile klinik tanıyı desteklemek için hastamızda yapılan mikrodizin normal bulunması üzerine yapılan tüm ekzom dizi analizinde ERCC6 geninde c.1821+1 G>A daha önce bildirilmemiş, muhtemel patojenik homozigot *splice site* mutasyon saptandı.

Genel bir kural olarak CS'nin ağırlığı, büyüme, motor ve bilişsel becerilerin kazanım durumu, yaşam süresi birbirleri ile ilişkilidir. Daha ciddi etkilenmiş hastalar daha kısa boylu, daha az beceri kazanmış ve daha kısa yaşam süresine sahip olanlardır. Daha hafif etkilenmiş hastalar ise daha uzun boylu, daha fazla beceri kazanmış ve daha uzun bir yaşam beklentisi olanlardır.⁵ Erken dönemde görülen sensörinöral işitme kaybı hastalığın ağır gideceğinin belirtisidir.⁸ CS'li hastalarda ateroskleroz nedeniyle gelişen hipertansiyon nedeniyle böbrek fonksiyonları bozulabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu kötü prognozla ilişkilidir ve hastanın yakın zamanda kaybedileceğinin belirtisidir.⁸ Üç yaşından önce katarakt görülmesi CS için en önemli prognostik faktörlerdendir ve bu hastaların yedi yaşından önce kaybedilme olasılığı yüksektir.⁸

Ayırıcı tanıda büyüme geriliğine neden olan endokrin, metabolik, gastrointestinal ve kromozom hastalıkları, intrakranial kalsifikasyona neden olabilen konjenital enfeksiyonlar (rubella, toksoplazma), Cornelia de Lange sendromu, Dubowitz sendromu, Seckel sendromu, fotosensitivite, saç ve deride incelleme belirgin ise kseroderma pigmentosum ve Bloom sendromu, prematüre yaşlanma sendromları (Hutchinson-Gilford progeria, Werner, Rothmund-Thompson sendromu), erken başlangıçlı pigmenter retinopati varsa mitokondrial hastalıklar ve peroksizomal biogenez bozuklukları (Zellweger sendromu) düşünülmelidir.⁷ Doğumda mikrosefali, mikrokornea ve katarakt olan MICRO sendromu CS2/COFS'a benzeyebilir. Hızlı ilerleyen nörodejenerasyonun olmaması, DNA NER tamir sisteminin normal olması ile ayrılır.⁷ XP-CS'li hastalarda kırılğan saç ve tırnaklar olmaması ile trikotiyodistrofiden ayırt edilebilir.⁵ Hastamızda fotosensitivite ve saç bulgusu olmaması, progresif büyüme ve gelişme geriliği olması, konjenital enfeksiyonlara yönelik yapılan değerlendirmenin ve metabolik değerlendirmenin normal olması ile ayırıcı tanıda sayılan hastalıklar düşünülmemiştir.

CS olan hastalarda tedavinin temel amacı ilerlemenin önlenmesi ve olası komplikasyonların rehabilite edilmesidir. Gelişme geriliği için özel eğitim programları, yürüyüş anormallikleri ve yürümenin devamı için fizik tedavi ve yardımcı araçlar, beslenme yetersizliği için tüp gastrotomi takılması, spastisite ve tremor için tıbbi tedavi, işitme kaybının tedavisi, katarakt ve diğer göz komplikasyonlarının tedavisi, kutanöz fotosensitivite için güneş koruyucuların kullanımı, lens ve retinaı korumak için güneş gözlükleri kullanılması gerekir; eklem kontraktürleri için fizik tedavi, diş çürüklerini azaltmak için diş bakımı yapılmalıdır.⁷

CS tanısı alan bir kişide hastalığın derecesini belirlemek için iskelet grafileri ve beyin MRG çekilmeli, büyüme ve gelişme değerlendirilmeli, diş kontrolleri, ERG ile birlikte oftalmolojik değerlendirme, işitme testi, karaciğer ve böbrek işlev testleri, demiyelinizan nöropati için sinir iletim çalışmaları yapılmalıdır.⁷ Hastamızda tüm bu değerlendirmeler yapılmış ve gerekli takip ve tedaviler planlanmıştır.

Hastamız, katarakt için erken dönemde ameliyat edilmiştir. İşitme kaybı için işitme

cihazı takılarak, kohlear implant planlanmış ve konuşma terapisi başlanmıştır. Gelişme geriliği için fizik tedavi ve özel eğitim verilmiştir. Malnütrisyon ve beslenme için yutma testi ve üst gastrointestinal endoskopisi yapılarak tıbbi tedavi verilmiştir. Yakınmalar düzelmeyince gastrostomi ile birlikte reflü cerrahisi planlanmış, ancak yapılamadan hasta kaybedilmiştir.

CS otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Hastanın anne ve babası zorunlu heterozigottur. Bu kişiler asemptomatiktir. Hastanın kardeşlerinde %25 homozigot etkilenmiş, %50 sağlıklı taşıyıcı, %25 homozigot sağlıklı olma olasılığı vardır.¹² CS1 ve 2 olan hastalarda gebelik görülmez, ancak CS3'lü birkaç kadında fertilitate bildirilmiştir. Ailede risk altındaki bireylere de taşıyıcılık açısından test yapılmalı, genetik danışma verilmeli ve gebelik planı olanlara preimplantasyon genetik tanı olasılığı sunulmalıdır.⁷

Hastamızda prenatal ve klasik tiplerin her ikisine de uyan özellikleri olması, kötü prognoz belirtisi olan yenidoğan döneminde başlayan işitme kaybı, erken dönemde katarakt ve böbrek fonksiyon bozukluğunun olması, GÖR ve ağır malnütrisyon varlığı, 32 aylık iken erken ölümün nedeni olarak düşünülebilir. Hastamıza klinik bulgularla tanı konmuş ve moleküler genetik tanısı da tüm ekzom dizi analizi ile doğrulanmıştır.

CS'li hastalara klinik ve moleküler genetik tanı konularak olası komplikasyonlara karşı gerekli izlem ve tedavileri planlanmalı ve aileye genetik danışma verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet* 1992; 42: 68-84.
2. Kou Y, Shboul M, Wang Z, et al. Novel frame shift mutation in ERCC6 leads to a severe form of Cockayne syndrome with postnatal growth failure and early death: a case report and brief literature review. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11636.
3. Sanchez-Roman I, Lautrup S, Aamann MD, Neilan EG, Østergaard JR, Stevnsner T. Two Cockayne syndrome patients with a novel splice site mutation-clinical and metabolic analyses. *Mech Ageing Dev* 2018; 175: 7-16.
4. Laugel V. Cockayne syndrome: the expanding clinical and mutational spectrum. *Mech Ageing Dev* 2013; 134: 161-170.
5. Natale V. A comprehensive description of the severity groups in Cockayne syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2011; 155A: 1081-1095.
6. Özkınay FF, Işık E, Atik T. DNA tamir mekanizması bozukluğu nedeniyle oluşan hastalıklar. İçinde: Yurdakök M (ed). *Yurdakök Pediatri* Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2017: 2113-2125.
7. Laugel V, Cockayne Syndrome. *GeneReview*, December 28, 2000; Updated: June 14, 2012.
8. Karikkineth AC. , Scheibye-Knudsen M, Fivenson E, Croteau DL., Bohr VA. Cockayne syndrome: clinical features, model systems and pathways. *Ageing Res Rev* 2017; 33: 3-17.
9. Wilson BT, Stark Z, Sutton RE, et al. The Cockayne Syndrome Natural History (CoSyNH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care. *Genet Med* 2016; 18: 483-493.
10. Czeizel AE, Marchalkó M. Cockayne syndrome type III with high intelligence. *Clin Genet* 1995; 48: 331-333.
11. Natale V, Raquer H. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 65.
12. Utine GE. Kalıtım kalıpları ve risk hesabı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2017; 38: 505-520.