

Pedriatrik Cerrahide Sık Karşılaşılan Konjenital Anomalilere Genetik Yaklaşım

Asude Durmaz, Burak Durmaz, Emin Karaca, Orkan Ergün, Özgür Çoğulu

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Pedriatrik cerrahide sık karşılaşılan konjenital anomalilere genetik yaklaşım

Konjenital anomaliler, tüm doğumların %3-4'ünde görülen, perinatal mortalite ve morbidite nedeni olan önemli gelişimsel defektlerdir. Sıklıkla yenidoğan dönemi ve sonrasında bu anomalilerden biri veya daha fazlasının saptanması durumunda, öncelikle bunların sınıflandırılarak olası tedavi seçeneklerini hızlı bir biçimde gözden geçirmek gerekir. Bu aşamada Pedriatrik Cerrahi Anabilim Dalı çoğu zaman devreye girmekte ve bu anomalilerin düzeltilmesine katkıda bulunmaktadır. Genetik servisleri ise bu gibi olgularda dismorfolojik muayene ile olası bir genetik sendromun tanımlanmasının yanısıra özellikle daha sonra olacak gebeliklerdeki risklerin belirtildiği genetik danışmanlık sürecinde aileler için büyük öneme sahiptir. Bu derlemede, Pedriatrik Cerrahi alanında sık karşılaşılan konjenital anomaliler ve bunların genetik temelleri, tanı, tedavi ve prognoz açısından yeni yaklaşımların güncel literatür bilgileriyle sistematik bir şekilde sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Konjenital anomali, pedriatrik cerrahi, genetik, genetik danışmanlık

ABSTRACT

Genetic approach to common congenital anomalies in pediatric surgery

Congenital anomalies which occur 3-4% of births are developmental defects and are important cause of perinatal mortality and morbidity. When considering these anomalies in the newborn period or later, first they should be classified and possible treatment options should be reviewed promptly. At this stage, Pediatric Surgery Departments serve and contribute to the correction of these abnormalities. On the other hand, genetic services are important not only for the identification of genetic syndromes by dysmorphic examination but also for providing genetic counseling for families having possible risks and planning future pregnancies. In this review, the most common congenital anomalies in pediatric surgery were discussed as well as their genetic basis, diagnosis, prognosis and treatment options in the light of up-to-date literature.

Key words: Congenital anomaly, pediatric surgery, genetics, genetic counseling

Bakırköy Tıp Dergisi 2013;9:91-104

GİRİŞ

Konjenital anomaliler, prenatal dönemde oluşan değişiklikler olup, vücudun herhangi bir bölgesinde bulunabilir. Büyük bir kısmının intrauterin yaşamın ilk üç ayında oluştuğu bilinmektedir (1). Genetik ve çevresel faktörler, bu anomalilerin oluşumunda başlıca nedenler olarak gösterilmektedir. Bunun dışında gebelik sırasında kullanılan ilaçlar, kimyasal madde ve çevresel ajanlar nedeniyle olduğu düşünülen anomalilerin sayısı da gün

geçtikçe artmaktadır ve genetik durumları taklit edebilmektedir (2). Konjenital anomalili bir olguya yaklaşımda, iyi bir fizik muayene ve detaylı bir aile öyküsünün yanısıra geniş bir pedigrî analizinin yapılması ilk basamaklardır. Anomali sınıflandırmasında anomalinin sayısı, yeri ve tanımlaması (malformasyon, deformasyon, disrupsiyon, displazi, sekans, sendrom) önemlidir (3). Acil müdahale gerektiren anomaliler, Pedriatrik Cerrahi Anabilim Dalı tarafından izlenmekte ve gerektiği takdirde cerrahi müdahale ile bu anomaliler düzeltilmeye çalışılmaktadır. Klinik düzeyde karşılaşılan belirli anomaliler hakkında genetik temelleri bilmek, bu hastaları ve aileleri doğru yönlendirmek açısından büyük önem taşımaktadır. Bu derlemede, Pedriatrik Cerrahi Kliniğinde sık olarak karşılaşılan konjenital anomaliler, bu anomalilerin genetik temelleri, tanı, tedavi ve prognoz açısından yeni yaklaşımları ilgili resimlerle birlikte özetlenmiştir (Tablo 1).

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Burak Durmaz
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bornova, İzmir
Telefon / Phone: +90-232-390-4917

Elektronik posta adresi / E-mail address: burak.durmaz@ege.edu.tr

Geliş tarihi / Date of receipt: 27 Nisan 2012 / April 27, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Temmuz 2013 / July 25, 2013

Tablo 1: Derlemede özetlenen anomaliler ve sınıflandırılması

Baş ve boyun lezyonları	Konjenital tortikolis Tiroglossal duktus kisti Brankiyal yarık artıkları Kistik higroma	
Obstrüktif lezyonlar	Özefagus atrezisi Gastro-duodenal anomaliler Jejunal atrezisi Hirschsprung hastalığı Anüs imperforatus Intususepsiyon	Pilor stenozu Duodenal atrezisi
Herniler ve Abdominal Duvar Defektleri	Diafragma hernileri Prosessus vaginalis kalıntıları Kriptorşidizm Abdominal duvar defektleri	Konjenital diafragmatik herni İnguinal herni Omfalosele Gastrokizis
Gastrointestinal kanamalar	Meckel Divertikülü	
Pankreatik ve Bilier Bozukluklar	Koledok kistleri Bilier atrezisi Alagille Sendromu Kolelityazis	
Tümörler	Teratomlar Wilms tümörü Nöroblastom	

1. Baş ve Boyun Lezyonları

a. Konjenital tortikolis (KT)

Latince de bükülmüş boyun anlamına gelen tortikolis genellikle sternokleidomastoid kasının fibrozisi nedeniyle kısılması ve tek taraflı boynun eğilmesi ile karakterize, yenidoğanda 1/250 sıklıkta görülen bir anomalidir (4). Kasın kısa ve fibrotik olması nedeniyle baş laterale çekilir ve çene ile yüz, tutulan kasın karşı tarafına doğru döner. Tedavi edilmediği durumlarda fasiyel asimetri olarak bilinen kulağın ve ağız köşesinin aşağı doğru kayması, yanağın basılması ve göz çukurunun yerleşiminde sapma gibi kafatasında asimetri gelişebilir. Sternokleidomastoid kasının doğuştan yokluğu da KT'ye neden olabilir. Ayırıcı tanıda KT benzeri bir görünüme neden olabilen Klippel-Feil anomalisi, spinal kanal tümörleri ve göz bozuklukları akla gelmelidir. Yapılan bir çalışmada, makat prezentasyonunda doğan bebeklerin %18'inde kas dışı nedenlere bağlı tortikolis bildirilmiştir (5). Tortikolis, konjenital ya da doğum sonrası kazanılmış olabilir. Konjenital ise musküler ya da vertebral kaynaklıdır. Literatürde konjenital musküler tortikolis kalıtsal olduğuna dair çok az çalışma vardır. Bu durumun gelişimine neden olacak fetal malpozisyon, doğum travması ileri sürül-

mekle beraber sezeryan sonrası da konjenital tortikolisli olgular tarif edilmiştir (6). Engin ve arkadaşları 3 nesilde 5 ayrı bireyde KT bildirmiş ve otozomal dominant (OD) kalıtımın bu durumun gelişmesinden sorumlu olabileceğini ileri sürmüştür (7). Erken bebeklik döneminde fark edildiği takdirde fizik tedaviye iyi yanıt veren bir durum olmakla beraber fizik tedaviye yanıtız ya da geç başvuran hastalarda cerrahi tedavi (myektomi) gerekebilmektedir. KT'nin ikizlerde ve kardeşlerde gösterilmesi genetik geçiş desteklerken, farklı çalışmalarda %10-30 arası ailesel olarak görüldüğü bildirilmiştir (8,9). Sonuç olarak her ne kadar ailesel olgular görülse de çoğu zaman çevresel faktörlerle birlikte birden fazla genin etkilediği multifaktöriyel kalıtım gösteren klinik bir durumdur. Günümüzde, bu fenotipe yol açan sorumlu bir gen bildirilmemiştir.

b. Tiroglossal duktus kisti

Embriyonik olarak dil kökünden gelişen foramen çekumun aşağı doğru tiroid kartilajın ve trakeanın önünde tiroid bezini oluşturmak üzere ilerlediği tiroglossal traktüsün daha sonra kaybolmayıp kistik dilatasyonu sonucu oluşan bir durumdur. Boyun orta hatta dil ile birlikte hareket eden kistik kitle ile karakterizedir. Genellikle infrahyoid yerleşimlidir, ancak dil kökünden sternal

çentiğe kadar herhangi bir konumda oluşabilir. Birden fazla nesilde çok sayıda etkilenmiş olgunun gözlemlendiği ailelerde tiroid kanseri, tiroidit ya da hipotirodizm gibi tiroid hastalıkları ile birlikteliği bildirilmiştir (10). Greinwald ve arkadaşlarının toplam 7 aileden 21 olguda yaptıkları çalışmada, hem OD hem de otozomal resesif (OR) kalıtım şekli gösterilmiş olup kalıtım şekline göre tanı yaşının değişken olduğu bildirilmiştir. Olguların tanı yaşları OD kalıtım için 10'lu yaşlar, OR kalıtım için 5'li yaşlar civarındadır (11). Buna karşın 50'li yaşlarda da tanı konan olgular vardır (12). Sonuç olarak ailesel olgularda sıklıkla OD kalıtım ve olguların çoğunun kadın cinsiyetinde olduğu vurgulanmaktadır.

c. Brankial yarık artıkları (kist, sinus, fistül)

Genellikle sternokleidomastoid kasın ön kenarında bulunan, boyunda anormal kitle ile belirti veren bir durumdur. Cilt duvarına açılabilir ya da kist şeklinde kalabilirler. Brankiyo-okülo-fasiyal sendrom, hemifasiyal mikrozomi, brankiyootik displazi gibi bazı sendromların bulgularına eşlik edebilirler. Yaklaşık %10'u ailesel olarak bildirilmiştir (10).

d. Kistik Higroma

Boyun, aksilla ya da damar cidarında bulunan lenfatik dokudan kaynaklanan kistik oluşumdur. İzole ya da bir sendromun bulgusu olarak görülebilir. Parvovirüs, 5. hastalık gibi viral etkenler ya da alkol kullanımına bağlı çevresel faktörlerle gelişebileceği gibi Turner sendromu, trizomi 13-18-21 gibi kromozom hastalıklarında veya Noonan sendromu, multipl pterygeum sendromu, Fryns sendromu gibi tek gen hastalıklarında da saptanabilir. Bütün bunların dışında OR olarak kalıtılan izole olgular da bildirilmiştir (13). Ayrıca, arka arkaya 3 fetüste otozomal resesif kalıtım düşündürecek şekilde kistik higroma tarif edilmiştir (14). Bazı durumlarda hidrops ya da fetal kayıplara neden olabilirler. Bu gibi durumlarda mutlaka Turner sendromu ya da gonadal disgenezi araştırılmalıdır. Kistik higroma septalı (%38.6) ya da septasız (%61.4) olabilmektedir. Septasızların büyük bir kısmından trizomi 21 (%25) septallılardan ise Turner sendromu (%21.1) sorumludur. Kistik higromalı olguların yaklaşık %40.3'ünde kromozomal anomali görülmektedir (13). Septasız olanlarda en sık olarak görülen ek anomali kalp anomalisiyken (%20), septallılarda en sık saptanan ek anomali ise nonimmün

hidrops fetalisdir (%54) (13). Gerek genetik bir anomaliye sekonder gelişenler gerekse izole olgularda prognoz kötü seyreder.

2. Obstrüktif Lezyonlar

a. Özefagus atrezisi

Özefagus devamlılığının trakea ile bağlantılı ya da bağlantısız olacak şekilde konjenital olarak kesilmesi durumudur. Yaklaşık olarak 2500 canlı doğumda bir görülür. Olguların %50'sinde VACTERL (Vertebral anomaliler, anal atrezi, kardiyovasküler anomaliler, trakeoözofajiyal fistül, özefagus atrezisi, renal anomali, ekstremité defekti) birlikteliği olduğu gibi başka ek anomaliler de aranmalıdır (15). Kardeşlerde tekrarlama riski %1 olarak bildirilmiştir (16). Prenatal dönemde mide kabarcığının 18. haftada görülmemesi ve polihidramniyoz olması durumunda şüphelenilir. Büyük kısmı sporadik ve non-sendromik olup bunların az bir kısmı kromozom anomalileri ile birlikte görülür. Her ne kadar ikizlerde daha sık görüle de ailesel/sendromik olgular çok nadir olup sıklığı %1'in altındadır. Olguların %29'unda ventriküler septal defekt (VSD) ya da Fallot tetralojisi gibi kardiyovasküler sistem (KVS) anomalisi, %14'ünde anorektal malformasyon, %10'unda vertebral anomaliler, %6'sında solunum sistemi anomalileri görülür. İzole atrezili olgularda ek anomali %65 ve H tip fistülü olgularda %10 kadardır (17). CHARGE (kolobom, kalp defektleri, koanal atrezi, büyüme ve gelişme geriliği, genital hipoplazi, kulak anomalileri veya sağırılık), VACTERL, Potter's sendromu, SCHISIS asosiyasyonu (nöral tüp defekti, yarı damak veya dudak, omfalosel, diafragmatik herni gibi anomalilerden 2 veya daha fazlasının birarada bulunması) gibi durumların bir bulgusu olabileceği gibi yaklaşık olarak %6 olguda trizomi 18 ve 21 veya 13q, 22q11, 17q, 22q23.3 delesyonları ile birlikteliği bildirilmiştir (17,18). Olguların %86'sında distal trakeoözofajiyal fistül (TÖF), %7'sinde fistülsüz ve %4'ünde atrezisiz TÖF vardır. %2 olguda proksimal ve %1 olguda proksimal atrezi ve distal TÖF bulunur (17).

Günümüze kadar özefagus atrezisi (ÖA) ile ilişkilendirilen 3 gen bildirilmiştir. Bunlar NMYC (Feingold sendromu), SOX2 (Anoftalmi-özefajiyal-genital sendrom) ve CHD7 (CHARGE sendromu) genleridir. Hayvan modellerinde HOX genlerinin ekspresyonlarının düşük bulunması nedeniyle bu genlerin de konjenital diafragma hernisi ve ÖA gelişiminde rolü olabileceği belirtilmiştir. (19). ÖA gelişimi ile

ilgili en çok çalışılan genlerden biri SHH (sonic hedgehog) genidir. Mutant SHH farelerde deneysel ÖA/TÖF gelişmiştir.

b. Pilor stenozu

İnfanıl hipertrofik pilor stenozu (PS), yaşamın 2-6. haftalarında bulgu veren ve en sık gastrointestinal obstrüksiyon yapan bir anomalidir (Resim 1). Yaklaşık 1000 canlı doğumda 1 görülür (20). Projektil kusma, gastrik peristaltizmin dışarıdan görülmesi ve palpasyon (zeytin bulgusu) ile tanı konur. Kadın/erkek oranı 1:4'tür. Görülme sıklığı bakımından toplumlar arası belirgin bir farklılık göze çarpar. En sık beyaz Amerikalılarda görülürken, Asyalılarda daha az sıklıktadır (20). Tekrarlama riski erkek kardeşlerde %10, kız kardeşlerde %1.5-2 civarındadır (21). PS'nin en çok görüldüğü sendromlardan biri Smith-Lemli-Opitz Sendromu (SLOS)'dur. Buna karşın birden fazla nesilde otozomal dominant geçiş gösteren izole çok sayıda olgu tarif edilmiştir (22). PS'nin gelişim mekanizması çoğu zaman multifaktöriyel kalıtım eşik modeli ile açıklanabileceği gibi OD düşük penetranslı tek gen kalıtımı da tarif edilmiştir. Yine de kalıtım mekanizması tam olarak belirlenmemiştir. Danimarka'da etkilenmiş ailelerde yapılan geniş bir çalışmada %87 kalıtsallık oranı tespit edilmiştir (23). Patogenezinde nitrik oksit sentaz 1 (NOS1) ekspresyon eksikliği suçlanmaktadır (24). Nitrik oksit (NO), gastrointestinal sistemde salınımı ile myenterik (Auerbach) pleksusta düz kas gevşemesine yol açan major inhibitör, adrenerjik ve kolinerjik olmayan bir nörotransmitterdir. Yapılan çalışmalarda 12q'da NOS1 geni promotör bölge polimorfizmi ile PS ilişkili bulunmuştur (25). Ayrıca 16p13-p12 (IHPS2), 11q14-q22 (IHPS3), Xq23 (IHPS4) loküsleri de PS ile ilişkili diğer bölgelerdir (10). Sonuç olarak



Resim 1: Pilor stenozu, makroskobik görünüm

PS'lu olgularda NOS1 gen ekspresyonu ve mutasyonlarının çalışılmasında yarar olduğu vurgulanmaktadır.

c. Duodenal atrezi

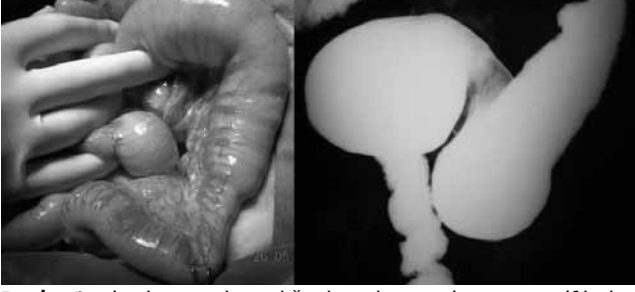
Duodenum lümeninin tam obliterasyonu ile sonuçlanan, 6000-10000 canlı doğumda bir görülen gelişimsel bir anomalidir. Erkek/kız oranı 1 olup, %30-52'si izole olgudur. Dolayısıyla böyle olgularda başka bir anomali varlığının da araştırılmasında yarar vardır. Olguların %20-30'unda Down sendromu, %20-25'inde kalp anomalisi ile birlikte görülür (26). Malrotasyon, anüler pankreas, bilier atrezi, koledok kisti sıklıkla eşlik eden diğer anomalilerdir. Mevcut anomalinin derecesine bağlı olarak (atrezi ya da stenoz) hemen doğum sonrası bulgu verebileceği gibi aylar hatta yıllar sonra safralı kusma şeklinde ya da büyüme geriliği şeklinde bulgu verebilir. Geniş bir kohort çalışmasında olguların %52'sine doğum öncesinde prenatal ultrason ile "double-bubble" bulgusu ile tanı konulduğu bildirilmiştir (27). Vasküler yetersizlik, nöral hücre göçü bozukluğu ve solid yapıdan kanalize oluncaya kadarki bozukluklar bu durumun gelişmesinde sorumlu tutulsa da günümüzde etioloji tam anlamıyla aydınlatılmamıştır.

d. Jejunal atrezi

Duodenal atrezi gibi, bu anomaliye de eşlik eden anomaliler bildirilmiştir. Yenidoğandaki en sık bağırsak obstrüksiyonu nedenidir. Jejunal atrezi görülen olgularda normal popülasyona göre 210 kat artmış kistik fibrosis bulunma olasılığı vardır (28). Bununla birlikte kistik fibrozis özellikle mekonyum ileusunda mutlaka akla gelmesi gereken bir hastalıktır. Jejunal atrezide kromozomal anomali (dengeli translokasyon) de bildirilmiştir (29).

e. Hirschsprung hastalığı (HH)

Gastrointestinal sistemin myenterik (Auerbach) ve submukozal (Meissner) pleksusunda intrensek gangliyon hücrelerinin konjenital yokluğu ile karakterize bir durumdur (Resim 2). Sendromik HH, mendelyen kalıtılırken izole olanı kompleks kalıtım gösterir. Olguların %70'i izole ve %18'inde ek anomaliler görülür. İzole olguların %12'sinde çeşitli kromozomal anomaliler gözlenebilir. Örneğin trizomi 21'de %10-15 oranında HH bildirilmiştir (30). HH'nin çok geniş bir alanı tutması, ailesel olma lehine bir bulgu



Resim 2: Hirschprung hastalığı olan olgunun intraoperatif kolon görüntüsü ve yanda baryumlu kolon grafisinde izlenen dilate proksimal segment izlenmektedir

dur. Bunun yanısıra Cartilage-hair hipoplazi, Sotos sendromu, ailesel piebaldizm ve multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN2A ve MEN2B) ile de birliktelik görülebilir (31). Ayrıca, Waardenburg-Shah, Mowat-Wilson ve Goldberg-Shpritzen sendromlarının ana bulgularından biridir.

Ampirik risk, etkilenmiş birey kız ise, kız kardeşlerde görülme olasılığı %7.2, erkek kardeşlerde görülme olasılığı %2.6'dır. Birçok gen bu anomaliden sorumlu tutulmaktadır. İzole durumlarda ise kompleks mendelyen olmayan kalıtım söz konusudur. Yani hem major hem de düzenleyici genler bu malformasyonun oluşumundan sorumludur. Hastaların %50'sinde mutasyon saptanan RET (HSCR1) geni (10q11) major gen olarak tanımlanır (32). HH için diğer aday genlerin bazılarının lokusları, 5p13.1-p12 (GDNF), 13q22 (EDNRB), 19p13.3 (NRTN), 20q13.2-q13.3 (EDN3) olarak belirtilmiştir.

f. Anüs imperforatus

Anüs imperforatus (Aİ) 3000-5000 canlı doğumda bir görülen, rektumun dışı açılmaması veya normalden değişik yere açılması (Üretra, prostat, mesane boynu, vajen vestibulumu, perine gibi) durumudur (Resim 3). X'e bağlı resesif kalıtım bildiren yayınlar olduğu gibi otozomal resesif kalıtım bildiren yayınlar da mevcuttur (33,34). Hipospadias ya da iştme kusuru ile birliktelik birden fazla olguda bildirilmiştir. Aİ varlığında özellikle düşünülmesi gereken sendromların başında Pallister-Hall, OEIS kompleksi (omfalosel, ekstrofi, imperfore anüs, spinal defektler) ve Opitz-Kaveggia, Johanson-Blizzard, Baller-Gerold, CDAGS (kraniosinotiz, anal anomaliler, porokeratozis) sendromları olabileceği gibi polidaktili, vertebral anomali birlikteliği ile VACTERL asosiyasyonu da bildirilmiştir. Ayrıca ilave anomali olarak %35 olguda "tethered cord" ve duodenal obstrüksiyon, %22 olguda KVS anomalileri (en



Resim 3: Klinikte karşılaşılan anüs imperforatus olgusu

sık Fallot tetralojisi ve ventriküler septal defekt), %10 olguda trakeoözafajial anomaliler eşlik edebilir. Kadın hastaların %35'inde görülen vajinal ve uterin anomaliler içinde en sık olarak bikornat uterus ve çift uterus ilave anomali olarak görülebilmektedir. Sakral defektler, pre-sakral kitle ve imperfore anüs triadı (Currarino triadı) tariflendiğinden anorektal malformasyonu olan hastaların yenidoğan döneminde sakral radiografi ve lumbosakral spinal ultrasonografi ile taranması önerilmektedir (35). Aİ, izole ya da genetik bir sendrom bulgusu şeklinde ortaya çıkar. Oluşum mekanizmasına ait henüz netleşmiş bir bilgi yoktur. Literatürde kardeşlerde Aİ saptanan 19 kadar aile bildirilmiştir. Bu bildirilen ailelerden 5'i monozigot ikiz olup OR, OD ve X'e bağlı resesif kalıtım bildirilmektedir (36). İzole ve el, ayak, kulak gibi minör anomalilerle birlikte bildirildiyse multifaktoriyel kalıtım düşünülebilir (37). Yapılan bir çalışmada 4.6 milyon doğum kaydında 1846 anal anomalinin %36'sı yani 672'sinin izole olduğu saptanmıştır (38). Ancak anal malformasyon lokalizasyonu ve fistülle beraberliği gibi durumlar etiyolojisi hakkında önemli noktalar olarak bildirilmektedir.

g. İntususepsiyon

Genellikle ince bağırsağın bir kısmının, çoğunlukla ileoçekal bölgenin kendisinden sonra gelen bağırsak segmentinin içine eldiven parmağı gibi girmesi halidir (Resim 4). 3 ay - 6 yaş çocuklardaki bağırsak tıkanmasının en yaygın nedenidir. Her ne kadar genetik etiyoloji tam olarak bilinmese de böyle bir durumda özellikle Peutz-Jeghers sendromunu düşünmek gerekir. İdiopatik intususepsiyonun ailesel olduğuna dair olgular da bildirilmiştir (39).



Resim 4: Bağırsağın, kendisinden sonra gelen bağırsak segmentinin içine girmesi olarak bilinen intususepsiyon, intraoperatif görüntüsü

3. Herniler ve Abdominal Duvar Defektleri

a. Konjenital diafragma hernisi

Konjenital diafragma hernisi (KDH) %30-60 mortalite riski olan, çoğunlukla diyafragmanın posterolateral segmentinin kapanmasında bir defekt ile birlikte letal olabilen pulmoner hipoplazi ve pulmoner hipertansiyon ile karakterize bir konjenital anomalidir (Resim 5). Yaklaşık olarak 1/2500-4000 canlı doğumda görülür ve major konjenital anomalilerin %8'ini oluşturur (40). Nonsendromik izole konjenital diafragma hernilerinin kardeşlerde tekrarlama riski %2 olarak bildirilmiştir (41). Olguların çoğu sporadik görülmekle beraber genetik heterojenite vardır. DIH1 (15q26), DIH2 (8p23.1), DIH3 (ZFPMZ) genleri bu anomali ile ilişkili bulunmuş genlerdir (10). Yaklaşık %70-90 posterolateral yerleşimli Bochdalek, %10-12 Morgagni ve %1-2 oranında santral tipi sorumludur. Bilateral görülmesi nadir olup genellikle letaldır (41). Olguların yaklaşık %50'sinde ek anomaliler bulunur. Eşlik eden anomaliler arasında %27 KVS, %17 ürogenital sistem, %15 iskelet ve kas sistemi, %10 civarında da santral sinir sistemi (SSS) anomalileri bulunmaktadır (42). KDH, özellikle Fryns, Donnai-Barrow, Simpson-Golabi-Behmel, tetrazomi 12p,



Resim 5: Karın içi organların göğüs boşluğunda görülmesi ile karakterize diafragma hernisi olan olgunun otopsi görüntüsü

Brachman de Lange ve multipl pterygeum sendromlarının bir komponenti olarak akla gelmelidir (43). Bunun dışında omfolosel ve radial defektlerle birlikte bulunabilir. Ailesel olgular sporadiklere göre bilateral görülme eğilimindedirler. Yapılan bir çalışmada akrabalık olmayan 203 olgu kaydının incelenmesi sonucu olguların %55'i izole, %45'inde ek anomali olduğu saptanmıştır. Sadece 1 olgunun kardeşinde de izole KDH saptanmıştır (44). %4 olguda, kardeşlerde KDH dışında başka anomaliler de mevcut olup 5 monozygotik ikizin tamamının diskordans gösterdiği bildirilmiştir. Dominant mutasyonların ve epigenetik bazı faktörlerin KDH gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Genetik etiolojide sitogenetik olarak 1q32.3-q42.3 delesyonunun yanısıra %15 olguda kromozomal anomali de bildirilmiştir (45). KDH izole olgularda 15q24-q26 bölgesinin kritik bölge olabileceği ileri sürülmektedir (46). 15q26 lokusunda bulunan MEF2 gen ailesinin kas diferasyonundan sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Bu bölgede submikroskopik delesyon saptanan ve öncesinde Fryns sendromu tanısı almış olgular tanımlanmıştır (47). Ayrıca 11q parsiyal trizomili olgular da bildirilmiştir (48). Yapılan bir başka çalışmada 200 KDH olgusunun %7'sinde sayısal, %5'inde yapısal sitogenetik anomali saptanmıştır (49). Yapısalarda özellikle 15q bölgesi göze çarpmaktadır.

b. İnguinal herni

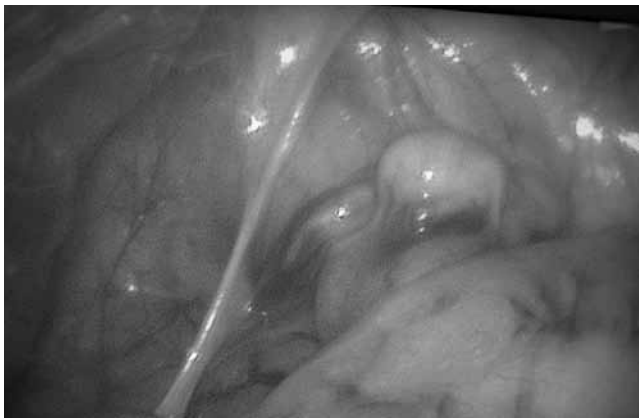
Çocukluk çağında cerrahi işlem gerektiren en sık anomalilerden biridir (50). Prosesus vajinalisin açık kalması veya zayıf bir kapanma sonucunda farklı nedenlerle tek-

rar açılması sonucu ortaya çıkar (51). Olguların %65'i sağda, %25'i solda ve %15'i de bilateralidir. Kistik fibrozis, ventriküloperitoneal şant gibi karın içi basıncını arttıran durumlar ve ekstrofi vezika gibi karın aşağı orta hat anomalilerinin bulunması herni gelişim riskini artırır. İnguinal herninin beraberinde gözlenen 150'den fazla sendrom bulunmaktadır (10). Marfan sendromu ve Ehlers-Danlos sendromu gibi tek gen hastalıklarında da bildirilmiş olup Marfan sendromunda inguinal herni insidansı %20-40 arasındadır (52,53).

c. Kriptorşidizm

Erkeklerle ait, %2-4 sıklıkta görülen konjenital anomalidir (54) (Resim 6). Olguların %3-4'ünde en sık olarak cinsiyet kromozomlarındaki anomalileri içeren kromozomal anomaliler bildirilirken, düşük doğum ağırlığı olanlarda ve prematürelde genetik değişiklik saptanmaması dikkat çekicidir (55).

Klinefelter sendromu kriptorşidizmin en sık görüldüğü genetik durum olarak belirtilmektedir. INSL3 (ayrıca relaksin benzeri faktör olarak da bilinir) geni mutasyona uğratılmış farelerde bilateral intraabdominal kriptorşidizm görülmesi ile etyolojiden bu gen sorumlu tutulmuştur (56). Kriptorşidizm olan hastalarda bu gende 10'dan fazla mutasyon tariflenmiştir (57). Sorumlu tutulan bir diğer gen ise LGR8 (relaksin ailesi peptid reseptör 2 olarak da bilinir) genidir. Yapılan çalışmalarda INSL3 geninde %1.8, LGR8 geninde %2.9 sıklıkta mutasyon tespit edildiği, birleşik sıklığın ise %4.7 olduğu bildirilmiştir (58). Ailesel olgularda renal agenezi ile birliktelik görülebilmektedir (59). Babasında kriptorşidizm olan olguların çocuklarında %1.5-4, kardeşinde olanların ise %6.2'sinde kriptor-



Resim 6: İnmemiş testisi olan olguda, intraabdominal yerleşimli testis görüntüsü (laparoskopik eksplorasyon)

şidizm görülmektedir. Bilateral olma durumunda yukarıda verilen oranlar daha da yükselmektedir. İndeks olguların annelerinde ise daha kısa süreli mens ve gecikmiş menarş olduğu ve annedeki pitüiter hipogonadizmin predispozan bir faktör olduğu belirtilmiştir.

d. Abdominal duvar defektleri (Omfalozel ve Gastroşizis)

Fetal kordun yan tarafındaki bir açıklıktan (genellikle sağından) bağırsakların karın dışına çıkması gastroşizis, karın duvarında orta hat umbilikal halkanın kapanma defekti sonucu bağırsakların periton zarı ve amniotik membran ile kaplı olarak dışarı çıkması omfalozel olarak tanımlanır (Resim 7).

Gastroşizis, 4.9/10000-1/4000 sıklıkta görülmekte olup anne yaşının 21'in altında olması durumunda görülme sıklığı artmaktadır (60-62). Anne yaşının 30'un üzerinde olduğu durumlarda nadir olduğu bildirilmiştir. Ancak son yıllarda sıklığının anne yaşından bağımsız artması teratojenler, oral kontraseptifler, sigara ve efedrin, pseudoefedrin gibi vazokonstriktif ajanlar gibi çevresel faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir (63). Etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte sağ omfalomezenterik vendeki tromboz sonucu abdominal duvarda nekroz oluşması, mezodermin ön duvar oluşturmasında defekt ve lateral katlantıların ortada birleşme kusuru gibi nedenler bu anomaliye neden olabilecek mekanizmalar olarak sayılmaktadır (64-66).

Omfalozelin 18. gebelik haftasında ultrason ile görülme sıklığı 1/110 iken canlı doğumlarda bu oran 1/4000 olmaktadır (60). Omfalozel için prenatal tanı ultrason ile 18. gebe-



Resim 7: Omfalozeli olan olgunun operasyon öncesi görüntüsü

lik haftasında %75 sensitivite ile, gastroşizis için ise 20. gebelik haftasında %83 sensitivite ile konabilmektedir (67). İkinci trimesterde gastroşizisli olgularda amniyosentez materyalinde 9.42 kat, omfaloselli olgularda ise 4.19 kat artmış alfa-feto protein seviyeleri saptanmıştır (68).

Ek anomaliler olmaması durumunda multifaktoriyel olma olasılığı yükselirken, ek anomalilerle birlikteliğinde özellikle Beckwith-Wiedemann (BWS) ve Shprintzen-Goldberg gibi sendromlar düşünülmelidir. Ayrıca Gerishoni-Baruch, Donnai-Barrow ve Fryns sendromlarında da omfalosel görülmektedir (69-71). Cantrell pentalojisinin bir komponenti olarak da epigastrik omfalosel görülebilmektedir. Omfalosel sayısal kromozomal anomalilerden trizomi 13, 18 ve 21 ile birlikte görülebilmektedir (72). Yatsenko ve arkadaşları dismorfik bulgularla beraber omfaloselli bir olguda trizomi 3q27.3 ve monozomi 4q32.3 saptamıştır (73). Literatürde 2 farklı partner ile 5 gebeliğinin tamamında omfalosel öyküsü olan bir olgu tanımlanmıştır (74). Stoll ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da 334.262 doğumdan 86'sında omfalosel saptanmıştır. Bunların 64'ünde ek malformasyon (%74.4), %29'unda kromozomal, %30.2'sinde nonkromozomal sendromlar bildirilmiştir (75). Bu sendromlardan en çok bilinenleri BWS, Goltz, Marshall-Smith, OPD, CHARGE, OEIS olarak belirtilmiştir. Nonsendromik multipl konjenital anomalili olguların %23.5'ünde kas-iskelet sistemi, %20.4'ünde ürogenital, %15.1'inde KVS, %9.1'inde SSS anomalisi eşlik etmektedir. Aynı çalışmada 60 gastroşizis olgusundan 10'unda (%16.6) ek anomali saptanırken, kromozom anomalileri %1.7 (1/60) ve multipl konjenital anomali %11.7 (7/60) oranında saptanmıştır (75). Omfaloselli olguların %74.4'ünde ve gastroşizisli olguların %16.6'sında ek olarak malformasyonlar görülebilir.

Mastroiacovo ve arkadaşları 3322 olgudan 469'unda izole olmayan (%14.1) gastroşizis tarif etmişlerdir. Bunların 41'i kromozomal, 24'ü diğer sendromlarla beraber, 404'ü multipl konjenital anomali şeklinde olup %4.5 oranında SSS, %2.5 KVS, %2.2 ekstremite, %1.9 oranında böbrek anomalileri bildirilmiştir (76).

4. Gastrointestinal Kanamalar

a. Meckel divertikülü

Gastrointestinal sistemde ince bağırsağın en sık görülen konjenital anomalisidir. Omfalomezenterik kanalın regresyonunda bir defekt sonucu ortaya çıkar. Divertikül,

bağırsaklardaki dışa doğru uzanan cep gibi oluşuma verilen isimdir. Meckel divertikülü, ileoçekal bileşkedeki önceki ince barsağın son bölümü olan ileuma yerleşir ancak çok ender de olsa ince barsağın diğer bölümlerinde de tespit edilmiştir. Uzunluğu 1-26 cm boyutlarında ve ileoçekal bileşkeye yaklaşık 60-80 cm. uzaklıktadır. Doğumsaldır ve ileum iç tabakası (mukoza) ile dōşeli bir divertiküldür. Toplumun %2'sinde bulunur. Erkeklerde daha fazla bulgu verdiği bildirilmektedir. En sık 2 yaş civarında tespit edilir. 2 yaş altındaki çocuklarda şiddetli alt sindirim sistemi kanamalarının en sık nedeni olarak bilinmektedir (77). Genellikle genetik etyolojide multiftoriyel kalıtım şekli düşünülse de literatürde büyükbabanın perfore olduğu, babanın 14 yaşında opere olduğu ve probandin tekrarlayan karın ağrıları nedeniyle opere edildiği ve içinde gastrik mukoza saptanan ailevi geçişin gösterildiği bir aile de mevcuttur (78).

5. Pankreatik ve Bilier Bozukluklar

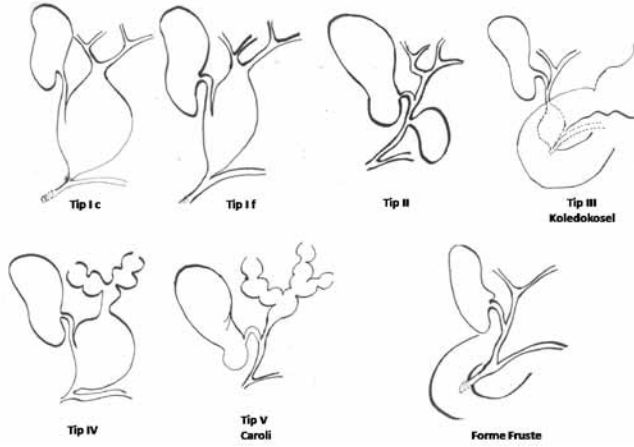
a. Koledok kistleri

Koledok kistleri, ekstrahepatik safra yollarının konjenital kistik dilatasyonu ile karakterize olup pankreatikobiliyer bileşke kusuru ve koledok duvarındaki düz kas yapılarının organizasyonunda bir bozukluk sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (Resim 8). Beş tipi olup Caroli hastalığı da (Tip V) bu hastalık içerisinde sınıflanmaktadır. Koledok kistlerinin sınıflandırması Resim 9'da özetlenmiştir.

Neonatal kolestatik sarılık (uzamış sarılık) ile kendisini gösterebildiği gibi daha sık olarak 2 yaş sonrasında tek-



Resim 8: Koledok kisti: Makroskobik görünüm (patolojik örnek)



Resim 9: Koledok kistlerinin sınıflandırılması

rarlayan kolanjit ve/veya pankreatit atakları ile kendisini gösterir. Uzamış sarılık etyolojisi ile başvurulduğunda mutlaka bilier atrezi ile ayırıcı tanısının hızlı bir şekilde yapılması zorunlu ve çok önemlidir.

Konjenital safra kanalı kisti koledok kistleri sınıflandırılması içinde yer almakta olup Tip III koledok kisti olarak adlandırılmaktadır. Ancak, günümüzde giderek artan bir şekilde etyolojik açıdan farklı bir antite olduğuna ilişkin görüşler ortaya atılmaktadır. Yaklaşık 1/13000 sıklıkta görülür (80). Ailesel olgular olmakla birlikte monozigotik ikizlerde diskordans bildirilmiştir (81). Kızlarda 4 kat daha sık görülmektedir. Tanı genellikle 10 yaşından önce konulabildiği gibi prenatal dönemde veya erişkin dönemde saptanan olgular da vardır (82). Konjenital safra yolu kistlerinin safra taşı, kist rüptürüne giden enfeksiyon, bilier siroz ve kolanjiokarsinoma gibi komplikasyonlarla giden 5 tipi vardır (83). Ekstrahepatik safra yollarına sınırlı tip 1 (koledokta kistik dilatasyon) %50-80 sıklıkla en sık görülen tipidir (84). Diğer tipleri tip 2 (Koledokta divetikül) %2, tip 3 (Koledokosel; duodenum intramural parçada kistik dilatasyon) %1.4-4.5, tip 4 (intra ve ekstrahepatik safra yollarında dilatasyon) %15-35 ve tip 5'dir (Caroli hastalığı; intrahepatik safra yollarında kistik dilatasyonlar ve parankimal fibrozis) %20 sıklıkla görülür. Genellikle premalign bir durum olarak kabul görmektedir. Kanser, hastalarda hem daha sık hem de daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (85). Kanser riskinin 20-30'lu yaşlarda %23, 70-80'li yaşlarda %75 oranında artmasıyla birlikte genel risk %10-15 olarak bildirilmektedir (86, 87). Diğer malign durumlarda saptanabilen K-RAS mutasyonu ve p53 aşırı ekspresyonu görülebilmektedir (86).

b. Bilier atrezi

Ekstrahepatik bilier sistemde progresif, inflamatuvar, destrüktif, obliteratif bir kolanjiopati sonrasında safra akımında kesinti ya da obliterasyon durumudur (Resim 10). Her ne kadar ekstrahepatik bilier atrezi diye adlandırılrsa da aslında panhepatik bir süreç olduğu unutulmamalıdır. Neonatal kolestazisin en sık nedeni ve pediatrik karaciğer transplantasyonunun primer endikasyonudur. Karaciğer transplantasyonu yapılan 2 yaş altı çocuklarda %75 oranla en sık endikasyon nedenidir. Japonya'da 1/9600, Amerika'da 1/14000 sıklıkla görülmektedir (88). Proksimal bilier tıkanıklığın seviyesine göre sınıflandırılır; olguların %5'inde Tip 1 (Distal safra yolları; koledok), %2'sinde Tip 2 (Proksimal safra yolları; Porta hepatis) ve %90'dan fazlasında Tip 3 (proksimal ve distal safra yolları kombine) görülmektedir. Klasik genetik geçiş kanıtları nadirdir. Aile içinde ender olarak ortaya çıkar ve ikizlerde konkordans seyrekdir (89). Bunun yanısıra 5 kardeşten 3'ünde (dizigotik ikizler ve kardeşlerinde) görüldüğü bildirilmiştir (90). Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalar sonucunda poligenik multifaktoriyel kalıtım şekli düşünülmektedir. Hastaların %80-90'ı izole (nonsendromik; perinatal form) olmakla birlikte geri kalan %10-20'sinde (sendromik; embriyoner form) başka bir konjenital anomali ile birliktelik mevcuttur. Embriyoner form olarak adlandırılan fenotipinde en sık olarak bilier atrezi splenik malformasyon sendromu (BASM) %10 oranında bildirilmiştir. Diğer anomaliler arasında %60 intestinal malrotasyon, %45 kardiyak, %37 situs inversus anomalisi sayılmaktadır (91). Bilier atrezinin nonsendromik diğer organ ve sistem anomalileri ile birliktelik gösterdiği durum-



Resim 10: Biliyer atrezi, intraoperatif görünüm (safra kesesinin fibrotik görünümü)

larda teratojenik, enfeksiyöz, poligenik kalıtım düşünülmelidir. Lateralizasyon gösteren diğer anomalilerle birlikte ise bir mutasyon varlığından söz edilebilir. BASM benzeri bulgularla giden sendromlardan situs inversus, konjenital kalp hastalıkları, poli veya aspleni, sakral agenezi, duodenal atrezi ile giden Heterotaksi Tip 1 sendromundan ZIC3 genindeki mutasyonlar sorumludur (92). Bunun yanısıra situs inversus, siliyer diskinezi, bronşiektazi ve BASM benzeri bulgularla giden Kartagener sendromu da mutlaka araştırılmalıdır (93). Kromozomal anomalilerden trizomi 18, 21 ve parsiyel 10q trizomisi gibi durumlarda da bilier atrezi görülebilmektedir (94, 95). Bilier atrezinin tam olarak nedeni bilinmese de gelişim sırasındaki genetik, reovirus tip 3, sitomegalovirus, hepatit B virüsü gibi enfektif, inflamatuvar, otoimmün ve toksik nedenler suçlanmaktadır. Invs geni knockout farelerde situs inversus ve bilier atrezi görülmesine rağmen, insanlarda INVS mutasyonlarının situs inversusa yol açtığı ancak bilier atreziye yol açmadığı gösterilmiştir (96). Ayrıca inflamatuvar yolakta yer alan CFC1, ICAM1, makrofaj migrasyon inhibitör faktör geni, CD14 endotoksin reseptör geni polimorfizmleri ile bilier atreziye yatkınlık arasında ilişki bildirilmiştir (97-100).

c. Alagille sendromu

Alagille sendromu intrahepatik safra yollarının azlığı sonucu kardiyak (sıklıkla periferik pulmoner stenoz), iskelet (sıklıkla kelebek şeklinde vertebra), göz (sıklıkla posterior embriyotakson) ve fasiyal anomaliler (üçgen yüz yapısı, belirgin alın, çenede gamze, hiperteleorizm) otozomal dominant kalıtılan bir kolestaz durumudur (101). Prevalansı 1/70.000 canlı doğum olarak bildirilmektedir (102). JAG1 gen mutasyonları klinik olarak tanı konan olguların %90'ından fazlasında görülmektedir (103,104). Günümüze kadar 430'dan fazla JAG1 mutasyonu tariflenmiş olup sporadik mutasyon oranı ise %60 civarındadır (105). JAG1 mutasyonu saptanmayan hastalarda NOTCH2 mutasyonları görülmektedir (106). Bunun yanında olguların yaklaşık %7'sinde 20q'da mikrolezyon saptanmaktadır.

d. Kolelithiyazis

Batı toplumlarında kolesterol, bazı toplumlarda bilirubin taşları daha sık görülmektedir (107). Kolelithiyazis infant dönemde oldukça seyrek, çocukluktan sonra yaşla birlikte artış gösterir (108). Olguların çoğu asemptomatik olurken olguların ancak %10-50'sinde semptom

geliştir. Helikobakter, metabolik sendrom ve diyabet ile ilişkisinin yanısıra yaş, cinsiyet, obezite, diyet, ilaçlarla da ilişkisi gösterilmiştir.

Her ne kadar ikiz çalışmalarında ailesel geçiş bildirilse de multifaktoriyel kalıtım şekli de öne sürülmektedir (109). Katsika ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada genetik faktörlerin %25, kişiye ait çevresel faktörlerin %62, ortak çevresel faktörlerin %13 oranında etkilendiğini ortaya koymuşlardır (109). Pek çok olguda ise safra taşı oluşumuna çeşitli litojenik genler ve onların çevresel faktörlerle etkileşimi sorumlu tutulmaktadır (110). Düşük fosfolipid konsantrasyonları, genç hastalarda intrahepatik taşlar, kolesistektomi sonrası rekürrens, pozitif aile öyküsü ile karakterize düşük fosfolipid ile ilişkili kolelithiyazis (LPAC) sendromunda ABCB4 (7q21) geni mutasyonları ile ilişkili olabilecek kolelithiyazis bildirilmiştir (111). Günümüzde en fazla üzerinde durulan LITH geni, ABCG8 genindeki p.D19H polimorfizmi ile artmış safra taşı riskini gösteren çalışmalardır (112). Ayrıca nükleer safra tuzu reseptörü FXR proteini kodlayan NR1H4 genindeki varyasyonlar ve apikal sodyum bağımlı safra asid transporter proteinini kodlayan SLC10A2 geni ile kolelithiyazis arasında ilişki gösterilmiştir (113,114).

6. Tümörler

a. Teratomlar

Her 3 germ yaprağından köken alan karışık dermal yapı taşıyan nadir tümörlerdendir (Resim 11). Sakrokoksigeal yerleşimli teratomlar konjenital olarak (obstetrik ultrasonografi ile antenatal dönemde de tanınabilirler) veya over ya da testislerde ergenlik döneminde ortaya çıkabilirler. Over teratomları bazen over torsiyonuna neden olup acil bir klinik tabloya yol açabilirler. Bununla birlikte vücudun herhangi bir yerinde de gelişebilirler. Ekstragonadal teratomlar orta hatta görülürler. Değişik lokalizasyon



Resim 11: Solda, tip 1 sakrokoksigeal teratom olgusu ve sağda servikal teratom olgusu görülmektedir

yonlarda bulunabilirler. Mayoz II bölünme hatasıyla oluşan, 2. polar cisimciğin yok edilmesindeki yetersizlik nedeniyle meydana gelen tümöral bir oluşumdur. Özellikle over teratomunun çok sayıda nesilde ailesel olacak şekilde görüldüğüne dair bildiriler mevcuttur (115). Beraber görülen genetik sendromlara örnek olarak sakral agenezis, Schinzel-Giedion midface retraction, Beckwith-Wiedemann ve Sotos sendromları verilebilir (116-118).

b. Wilms tümörü

Böbreğin 1/10000 sıklıkta görülen embriyonal tümördür. Çocukluk çağı kanserlerinin %8'ini oluşturur. Genellikle tek taraflıdır ancak olguların %5-10'unda bilateral olarak da görülebilir (119). Çoğu sporadik gelişir. Değişken penetrans ve ekspresivite gösteren OD formunun görüldüğü ailesel durumlar bütün olguların %1'inden azdır (120). WT-1 (11p13), WT-2 (11p15.5), WT-3 (16q), WT4 (17q12-q21), WT-5 (7p15-p11.2) fenotipten sorumlu genlerdir (121-125). Wilms tümöründe germline mutasyon oranı %5'in altındadır. Ailesel olguların %20'si sporadik, %3'ü bilateral gelişir. Bazı kanser sendromlarıyla birlikte bulunabilir, ancak bütün olgular içinde %5'den az sıklıktadır. Wilms tümörü, aniridi, gonadoblastom/genitoüriner anomali/ambigius genitale, mental retardasyon ile karakterize WAGR sendromu 11p13 bölgesinde mikrodilesyon sonucu ortaya çıkar. Aniridi 1/43 sıklıkta bulunur (126). WAGR sendromlu olguların %98'inde 6 yaşına kadar Wilms tümörü (WT) görülebilmektedir (127). Beckwith-

Wiedemann, Denys-Drash sendromlarında da WT gözlelenebilir (128). WT1 genindeki mutasyon nedeniyle gelişebilir. BRCA2 ve GPC3 (Glypican-3) genlerindeki mutasyonların da WT'ne yol açtığı bildirilmiştir (129,130).

c. Nöroblastom

Bebeklikte en sık, çocukluk çağının 2. en sık görülen ekstrakraniyel malign tümördür. Sempatik sinir sistemine ait bir neoplazm olup çocuklarda kansere bağlı ölümlerin 3. en sık nedenidir (131). İnsidansı infant dönemde pik yapar ve ortalama tanı yaşı 17 aydır (131). Ailesel nöroblastom, olguların %1-2'sini oluşturmasına rağmen sporadik olgulara ışık tutması adına ailesel yatkınlık genlerinin ortaya konulması önemlidir (132). Nonsendromik olanlarda farklı genlerdeki birden fazla mutasyon sorumlu tutulmaktadır. Ailesel nöroblastom olgularında nörogenezin düzenlenmesinde görevli bir transkripsiyon faktörü olan PHOX2B (paired-like homeobox 2B) geninde mutasyonlar saptanmıştır (133). Ayrıca tirozin kinaz reseptörü olan ALK (anaplastik lenfoma kinaz) geni mutasyonları da görülebilmektedir (134). PHOX2B ve ALK mutasyonları ailesel nöroblastom olgularının %90'ında bulunmaktadır (135). Mutasyon saptanan bir başka gen ise KIF1B genidir (136). Olguların geri kalan %99'u sporadik olarak ortaya çıkar ve kişisel riskleri polimorfizmlerin belirlediği kompleks bir hastalık olarak karşımıza çıkar. Tüm genomu kapsayan çalışmalarla yatkınlıktan sorumlu çeşitli genler belirlenmiştir (135).

KAYNAKLAR

1. Taçoy Ş, Mıhçı E. Konjenital anomalilere güncel yaklaşım. J Pediatr Sci 2005; 1: 48-55.
2. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. Pediatrics 2004; 113: 957-968.
3. Chung CS, Myriantopoulos NC. Congenital anomalies: mortality and morbidity, burden and classification. Am J Med Genet 1987; 27: 505-523.
4. Robin NH. Congenital muscular torticollis. Pediatr Rev 1996; 17: 374-375.
5. Ballock RT, Song KM. The prevalence of nonmuscular causes of torticollis in children. J Pediatr Orthop 1996; 16: 500-504.
6. Sherer DM. Spontaneous torticollis in a breech-presenting fetus delivered by an atraumatic elective cesarean section: a case and review of the literature. Am J Perinatol 1996; 13: 305-307.
7. Engin C, Yavuz SS, Sahin FI. Congenital muscular torticollis: is heredity a possible factor in a family with five torticollis patients in three generations? Plast Reconstr Surg 1997; 99: 1147-1150.
8. Suzuki S, Yamamuro T, Fujita A. The aetiological relationship between congenital torticollis and obstetrical paralysis. Int Orthop 1984; 8: 175-181.
9. Ippolito E, Tudisco C, Massobrio M. Long-term results of open sternocleidomastoid muscle tenotomy for idiopathic muscular torticollis. J Bone Joint Surg 1985; 67: 30-38.
10. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University. <http://omim.org>
11. Greinwald JH Jr, Leichtman LG, Simko EJ. Hereditary thyroglossal duct cysts. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122: 1094-1096.
12. Castillo-Taucher S, Castillo P. Autosomal dominant inheritance of thyroglossal duct cyst. Clin Genet 1994; 45: 111-112.
13. Gedikbasi A, Gul A, Sargin A, Ceylan Y. Cystic hygroma and lymphangioma: associated findings, perinatal outcome and prognostic factors in live-born infants. Arch Gynecol Obstet 2007; 276: 491-498.
14. Watson WJ, Thorp JM Jr, Seeds JW. Familial cystic hygroma with normal karyotype. Prenat Diagn 1990; 10: 37-40.

15. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 24.
16. Van Staey M, de Bie S, Matton MT, De Roose J. Familial congenital esophageal atresia. Personal case report and review of the literature. *Hum Genet* 1984; 66: 260-266.
17. Chittmitrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. Oesophageal atresia and associated anomalies. *Arch Dis Child* 1989; 64: 364-368.
18. Brunner HG, Winter RM. Autosomal dominant inheritance of abnormalities of the hands and feet with short palpebral fissures, variable microcephaly with learning disability, and oesophageal/duodenal atresia. *J Med Genet* 1991; 28: 389-394.
19. Martínez L, Martínez-Calonge W, Matesanz R, et al. The etiology of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia: the Hox genes. *Cir Pediatr* 2007; 20: 223-228.
20. Schechter R, Torfs CP, Bateson TF. The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; 11: 407-427.
21. Carter CO. The inheritance of congenital pyloric stenosis. *Brit Med Bull* 1961; 17: 251-254.
22. Fried K, Aviv S, Nisenbaum C. Probable autosomal dominant infantile pyloric stenosis in a large kindred. *Clin Genet* 1981; 20: 328-330.
23. Krogh C, Fischer TK, Skotte L, et al. Familial aggregation and heritability of pyloric stenosis. *JAMA* 2010; 303: 2393-2399.
24. Vanderwinden J-M, Mailloux P, Schifmann SN, et al. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *New Eng J Med* 1992; 327: 511-515.
25. Chung E, Curtis D, Chen G, et al. Genetic evidence for the neuronal nitric oxide synthase gene (NOS1) as a susceptibility locus for infantile pyloric stenosis. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 363-370.
26. Freeman SB, Torfs CP, Romitti PA, et al. Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clin Genet* 2009; 75: 180-184.
27. Haeusler MC, Berghold A, Stoll C, et al. Prenatal ultrasonographic detection of gastrointestinal obstruction: results from 18 European congenital anomaly registries. *Prenat Diagn* 2002; 22: 616-623.
28. Roberts HE, Cragan JD, Cono J, et al. Increased frequency of cystic fibrosis among infants with jejunioileal atresia. *Am J Med Genet* 1998; 78: 446-449.
29. Imaizumi K, Kimura J, Masuno M, et al. Apple-peel intestinal atresia associated with balanced reciprocal translocation t(2;3)(q31.3;p24.2) mat. *Am J Med Genet* 1999; 87: 434-435.
30. Quinn FMJ, Surana R, Puri P. The influence of trisomy 21 on outcome in children with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 781-783.
31. Passarge E. Wither polygenic inheritance: mapping Hirschsprung disease. *Nature Genet* 1993; 4: 325-326.
32. Chakravarti A. Endothelin receptor-mediated signaling in Hirschsprung disease. *Hum Molec Genet* 1996; 5: 303-307.
33. Weinstein ED. Sex-linked imperforate anus. *Pediatrics* 1965; 35: 715-717.
34. Winkler JM, Weinstein ED. Imperforate anus and heredity. *J Pediatr Surg* 1970; 5: 555-558.
35. Lee SC, Chun YS, Jung SE, et al. Currarino triad: anorectal malformation, sacral bony abnormality, and presacral mass--a review of 11 cases. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 58-61.
36. Kubiak R, Upadhyay V. Isolated imperforate anus in monozygotic twins: case report and implications. *J Pediatr Surg* 2005; 40: E1-4.
37. Schwoebel MG, Hirsig J, Schinzel A, Stauffer UG. Familial incidence of congenital anorectal anomalies. *J Pediatr Surg* 1984; 19: 179-182.
38. Cuschieri A. Anorectal anomalies associated with or as part of other anomalies. *Am J Med Genet* 2002; 110: 122-130.
39. Jolly DT, McKim JC, Corrin MH. A family with intussusception and malignant hyperthermia. *Can Med Assoc J* 1982; 127: 737-738.
40. Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF, Honore LH. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. *Teratology* 1992; 46: 555-565.
41. Fisher JC, Haley MJ, Ruiz-Elizalde A, et al. Multivariate model for predicting recurrence in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 1173-1179.
42. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with congenital diaphragmatic hernia. *Genet Couns* 2008; 19: 331-339.
43. Brady PD, Srisupundit K, Devriendt K, et al. Recent developments in the genetic factors underlying congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 25-39.
44. Pober BR, Lin A, Russell M, et al. Infants with Bochdalek diaphragmatic hernia: sibling precurrence and monozygotic twin discordance in a hospital-based malformation surveillance program. *Am J Med Genet A* 2005; 138A(2): 81-88.
45. Youssoufian H, Chance P, Tuck-Muller CM, Jabs EW. Association of a new chromosomal deletion [del(1)(q32q42)] with diaphragmatic hernia: assignment of a human ferritin gene. *Hum Genet* 1988; 78: 267-270.
46. Biggio JR Jr, Descartes MD, Carroll AJ, Holt RL. Congenital diaphragmatic hernia: is 15q26.1-26.2 a candidate locus? *Am J Med Genet A* 2004; 126A: 183-185.
47. Slavotinek A, Lee SS, Davis R, et al. Fryns syndrome phenotype caused by chromosome microdeletions at 15q26.2 and 8p23.1. *J Med Genet* 2005; 42: 730-736.
48. Klaassens M, Scott DA, van Dooren M, et al. Congenital diaphragmatic hernia associated with duplication of 11q23-qter. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 1580-1586.
49. Lurie IW. Where to look for the genes related to diaphragmatic hernia? *Genet Couns* 2003; 14: 75-93.
50. Boocock GR, Todd PJ. Inguinal hernias are common in preterm infants. *Arch Dis Child* 1985; 60: 669-670.
51. Wright JE, Gill AW. Direct inguinal hernias in the newborn. *Aust N Z J Surg* 1991; 61: 78-81.
52. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* 1979; 300: 772-777.
53. Aoyama T, Francke U, Gasner C, et al. Fibrillin abnormalities and prognosis in Marfan syndrome and related disorders. *Am J Med Genet* 1995; 58: 169-176.
54. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004; 363: 1264-1269.
55. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev* 2008; 29: 560-580.
56. Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nat Genet* 1999; 22: 295-299.

57. Ferlin A, Bogatcheva NV, Giancesello L, et al. Insulinlike factor 3 gene mutations in testicular dysgenesis syndrome: clinical and functional characterization. *Mol Hum Reprod* 2006; 12: 401-406.
58. Ferlin A, Zuccarello D, Garolla A, et al. Mutations in INSL3 and RXFP2 genes in cryptorchid boys. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1160: 213-214.
59. Bishop MC, Whitaker RH, Sherwood T. Associated renal anomalies in familial cryptorchidism. *Lancet* 1979; 2: 249.
60. Holcomb GW, Murphy JP, (Eds). *Ashcraft's Pediatric Surgery*, 5th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010: p. 625-636.
61. Forrester MB, Merz RD. Epidemiology of abdominal wall defects, Hawaii, 1986-1997. *Teratology* 1999; 3: 117-123.
62. Baerg J, Kaban G, Tonita, J et al. Gastroschisis: a sixteen year review. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 771-774.
63. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 26-31.
64. Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis: review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 639-652.
65. Christison-Lagay ER, Kelleher CM, Langer JC. Neonatal abdominal wall defects. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16: 164-172.
66. deVries PA. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 245-251.
67. Barisic O, Clementi M, Hausler M, et al. Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 301-304.
68. Saller Dn Jr, Conick JA, Palomaki GE, et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, and hCG levels in pregnancies with ventral wall defects. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 852-855.
69. Franceschini P, Guala A, Licata D, et al. Gershoni-Baruch syndrome: report of a new family confirming autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet* 2003; 122A: 174-179.
70. Chassaing N, Lacombe D, Carles D, et al. Donnai-Barrow syndrome: four additional patients. *Am J Med Genet* 2003; 121A: 258-262.
71. Bamforth JS, Leonard CO, Chodirker VN, et al. Congenital diaphragmatic hernia, coarse facies, and acral hypoplasia: Fryns syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 32: 93-99.
72. Brantberg A, Blaas HG, Haugen SE, et al. Characteristics and outcome of 90 cases of fetal omphalocele. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 527-537.
73. Yatsenko SA, Mendoza-Londono R, Belmont JW, Shaffer LG. Omphalocele in trisomy 3q: further delineation of phenotype. *Clin Genet* 2003; 64: 404-413.
74. Pryde PG, Greb A, Isada NB, et al. Familial omphalocele: considerations in genetic counseling. *Am J Med Genet* 1992; 44: 624-627.
75. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Röth MP. Risk factors in congenital abdominal wall defects (omphalocele and gastroschisis): a study in a series of 265,858 consecutive births. *Ann Genet* 2001; 44: 201-208.
76. Mastroiaco P, Lisi A, Castilla EE, et al. Astroschisis and associated defects: an international study. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 660-671.
77. St-Vil D, Brandt ML, Panic S, et al. Meckel's diverticulum in children: a 20-year review. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1289-1292.
78. Lajarrige C, Druon D, Gruss R, et al. 3 cases of Meckel's diverticulum in the same family. *Presse Med* 1989; 18: 1930.
79. Wiseman K, Buczkowski AK, Chung SW, et al. Epidemiology, presentation, diagnosis, and outcomes of choledochal cysts in adults in an urban environment. *Am J Surg* 2005; 189: 527-531.
80. Crittenden SL, McKinley MJ. Choledochal cyst: clinical features and classification. *Am J Gastroent* 1985; 80: 643-647.
81. Uchida M, Tsukahara M, Fuji T, et al. Discordance for anomalous pancreaticobiliary ductal junction and congenital biliary dilatation in a set of monozygotic twins. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 1563-1564.
82. Redkar R, Davenport M, Howard ER. Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 700-704.
83. Kim OH, Chung HJ, Choi BG. Imaging of the choledochal cyst. *Radiographics* 1995; 15: 69-88.
84. Singham J, Yoshida EM, Scudamore CH. Choledochal cysts: part 1 of 3: classification and pathogenesis *Can J Surg* 2009; 52: 434-440.
85. Tsuchiya R, Harada N, Ito T, et al. Malignant tumors in choledochal cysts. *Ann Surg* 1977; 186: 22-28.
86. Bismuth H, Krissat J. Choledochal cystic malignancies. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4: 94-98.
87. Benjamin IS. Biliary cystic disease: the risk of cancer. *J HepatobiliaryPancreat Surg* 2003; 10: 335-339.
88. Davenport M Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 42-88.
89. Silveira TR, Salzano FM, Howard ER, Mowat AP. Extrahepatic biliary atresia and twinning. *Braz J Med Biol Res* 1991; 24: 67-71.
90. Smith BM, Laberge JM, Schreiber R, et al. Familial biliary atresia in three siblings including twins. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1331-1333.
91. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009; 374: 1704-1713.
92. Mathias RS, Lacro RV, Jones KL. X-linked laterality sequence: situs inversus, complex cardiac defects, splenic defects. *Am J Med Genet* 1987; 28: 111-116.
93. Gershoni-Baruch R, Gottfried E, Pery M, et al. Immobile cilia syndrome including polysplenia, situs inversus, and extrahepatic biliary atresia. *Am J Med Genet* 1989; 33: 390-393.
94. Alpert LI, Strauss L, Hirschhorn K. Neonatal hepatitis and biliary atresia associated with trisomy 17-18 syndrome. *N Engl J Med* 1969; 280: 16-20.
95. Pameijer CR, Hubbard AM, Coleman B, Flake AW. Combined pure esophageal atresia, duodenal atresia, biliary atresia, and pancreatic ductal atresia: prenatal diagnostic features and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 745-747.
96. Shimadera S, Iwai N, Deguchi E, et al. The inv mouse as an experimental model of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1555-1560.
97. Arikan C, Berdeli A, Kilic M, et al. Polymorphisms of the ICAM-1 gene are associated with biliary atresia. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2000-2004.
98. Arikan C, Berdeli A, Ozgenc F, et al. Positive association of macrophage migration inhibitory factor gene-173G/C polymorphism with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 77-82.

99. Davit-Spraul A, Baussan C, Hermeziu B, et al. CFC1 gene involvement in biliary atresia with polysplenia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 111-112.
100. Shih HH, Lin TM, Chuang JH, et al. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene is associated with biliary atresia and idiopathic neonatal cholestasis. *Pediatrics* 2005; 116: 437-441.
101. Alagille D, Odievre M, Gautier M, et al. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975; 86: 63-71.
102. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999; 29: 822-829.
103. Oda T, Elkahlon AG, Pike BL, et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 235-242.
104. Warthen DM, Moore EC, Kamath BM, et al. Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate. *Hum Mutat* 2006; 27: 436-443.
105. Spinner NB, Colliton RP, Crosnier C, et al. Jagged1 mutations in Alagille syndrome. *Hum Mutat* 2001; 17: 18-33.
106. McDaniel R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 169-173.
107. Paigen B, Carey MC. Gallstones. In: King RA, Rotter JF, Motulsky AG, ed. *The genetic basis of common diseases*. New York: Oxford University Press; 2002: 298-335.
108. Berndt H, Nurnberg D, Pannwitz H. Prevalence of cholelithiasis. Results of an epidemiologic study using sonography in East Germany. *Z Gastroenterol* 1989; 27: 662-666.
109. Katsika D, Grijbovski A, Einarsson C, et al. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology* 2005; 41: 1138-1143.
110. Wittenburg H, Lammert F. Genetic predisposition to gallbladder stones. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 109-121.
111. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle P-Y, et al. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003; 125: 452-459.
112. Buch S, Schafmayer C, Volzke H, et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet* 2007; 39: 995-999.
113. Kovacs P, Kress R, Rocha J, et al. Variation of the gene encoding the nuclear bile salt receptor FXR and gallstone susceptibility in mice and humans. *J Hepatol* 2008; 48: 116-124.
114. Renner O, Harsch S, Schaeffeler E, et al. A variant of the SLC10A2 gene encoding the apical sodium-dependent bile acid transporter is a risk factor for gallstone disease. *PLoS One* 2009; 4: e7321.
115. Hecht F, McCaw BK, Patil S. Ovarian teratomas and genetics of germ-cell formation. *Lancet* 1976; 2: 1311.
116. Falik-Borenstein TC, Korenberg JR, Davos I, et al. Congenital gastric teratoma in Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 38: 52-57.
117. Robin NH, Grace K, DeSouza TG, et al. New finding of Schinzel-Giedion syndrome: a case with a malignant sacrococcygeal teratoma. *Am J Med Genet* 1993; 47: 852-856.
118. Leonard NJ, Cole T, Bhargava R, et al. Sacrococcygeal teratoma in two cases of Sotos syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 95: 182-184.
119. Dome JS, Huff V. Wilms tumor overview. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, 1993-2003.
120. Matsunaga E. Genetics of Wilms' tumor. *Hum Genet* 1981; 57: 231-246.
121. Mannens M, Slater RM, Heyting C, et al. Molecular nature of genetic changes resulting in loss of heterozygosity of chromosome 11 in Wilms' tumours. *Hum Genet* 1988; 81: 41-48.
122. Rose EA, Glaser T, Jones C, et al. Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene. *Cell* 1990; 60: 405-508.
123. Rahman N, Arbour L, Tonin P, et al. Evidence for a familial Wilms' tumour gene (FWT1) on chromosome 17q12-q21. *Nat Genet* 1996; 13: 461-463.
124. Maw MA, Grundy PE, Millow LJ, et al. A third Wilms' tumor locus on chromosome 16q. *Cancer Res* 1992; 52: 3094-3098.
125. Miozzo M, Perotti D, Minoletti F, et al. Mapping of a putative tumor suppressor locus to proximal 7p in Wilms tumors. *Genomics* 1996; 37: 310-315.
126. Shannon RS, Mann JR, Harper E, et al. Wilms's tumour and aniridia: clinical and cytogenetic features. *Arch Dis Child* 1982; 57: 685-690.
127. Breslow N, Beckwith JB, Ciol M, Sharples K. Age distribution of Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study. *Cancer Res* 1988; 48: 1653-1657.
128. Md Zin R, Murch A, Charles A. Pathology, genetics and cytogenetics of Wilms' tumour. *Pathology* 2011; 43: 302-312.
129. Reid S, Renwick A, Seal S, et al. Biallelic BRCA2 mutations are associated with multiple malignancies in childhood including familial Wilms tumour. *J Med Genet* 2005; 42: 147-151.
130. Xuan JY, Hughes-Benzie RM, MacKenzie AE. A small interstitial deletion in the GPC3 gene causes Simpson-Golabi-Behmel syndrome in a Dutch-Canadian family. *J Med Genet* 1999; 36: 57-58.
131. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Database. National Cancer Institute. <http://seer.cancer.gov/statistics> (accessed on February 2012).
132. Shojaei-Brosseau T, Chompret A, Abel A, et al. Genetic epidemiology of neuroblastoma: a study of 426 cases at the Institut Gustave-Roussy in France. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 99-105.
133. Mosse YP, Laudenslager M, Khazi D, et al. Germline PHOX2B mutation in hereditary neuroblastoma. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 727-730.
134. Mosse YP, Laudenslager M, Longo L, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008; 455: 930-935.
135. Deyell RJ, Attiyeh EF. Advances in the understanding of constitutional and somatic genomic alterations in neuroblastoma. *Cancer Genet* 2011; 204: 113-121.
136. Schlisio S, Kenchappa RS, Vredeveld LCW, et al. The kinesin KIF1B-beta (sic) acts downstream from EglN3 to induce apoptosis and is a potential 1p36 tumor suppressor. *Genes Dev* 2008; 22: 884-893.