



Elazığ Bölgesinde Mental Retardasyonlu Çocuklarda Sitogenetik İncelemeler

Ülkü ÖZBEY¹
Hüseyin YÜCE¹
Murat KARA¹
Nimet KABAKUŞ²
Halit ELYAS¹

¹ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Elazığ- TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ - TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 29.05.2006
Kabul Tarihi : 04.07.2006

Yazışma Adresi
Ülkü ÖZBEY,
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji
ve Genetik Anabilim Dalı,
23119 Elazığ-TÜRKİYE

uozbey76@hotmail.com

Frajil-X sendromu insanlarda kalıtsal zeka geriliğinin en sık nedenidir. Kalıtsal ve kalıtsal olmayan mental retardasyon (MR) nedenleri dikkate alındığında Down sendromundan sonra ikinci sırada gelmektedir. Bu çalışmanın amacı, MR ve konuşma güçlüğü bozukluğu olan vakalarda sitogenetik analizlerle diğer kromozomal anormallikler ve FRXS'unun insidansını ortaya koymaktır.

Frajil-X tanısı sitogenetik olarak folattan fakir besiyeri kullanılarak elde edilen lenfosit kültürlerindeki metafaz kromozomları inceleyerek konulmaktadır. Bu çalışmada laboratuvarımıza Frajil-X açısından sitogenetik araştırma için yollanan MR'lu 72 olgu çalışıldı. Olguların hepsinde hem standart yöntemlerle hem de Frajil-X için folattan fakir besiyeri ile elde edilen metafazlarda kromozomlar değerlendirildi. Frajil-X için her olguda en az 100 metafaz değerlendirildi.

72 olgunun büyük bir çoğunluğu Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalında değerlendirmeden geçmişti. Geliş yakınmaları içinde ilk iki sırayı MR ve konuşma güçlüğü alıyordu. Tüm olgular (72 olgu) içinde sitogenetik olarak 7 olguda (%9.5) Frajil-X tanısı konuldu. Sonuç olarak, Frajil-X sıklığı MR'lu topluluklarda yapılan frajil tarama çalışmaları sonucu ile uygunluk gösterdi. Olguların sitogenetik çalışmaya alınmadan önce iyi bir klinik seçimden geçmelerinin uygun olacağı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Frajil X Sendromu, Mental retardasyon, Kromozomal anormallikler, Frajil bölge.

Cytogenetic analysis of mental retarded children in Elazig region.

Fragile X syndrome is the most common cause of hereditary mental retardation (MR) in humans. It is the second reason of hereditary and non hereditary MR after Down syndrome. The aim of the study is to estimate the prevalence of the fragile X and other chromosomal aberrations by cytogenetic screening in 72 patients with MR and language disorders.

Fragile X can be diagnosed cytogenetically by searching metaphases chromosomes in the culture of lymphocytes using basal medium without folic acid. In this study, 72 cases with MR who were sent to our laboratory for cytogenetic search in term of fragile X. At all of the cases, the chromosomes from the metaphases that obtained by either standart methods or basal medium without folic acid for fragile X were evaluated. For each case at least 100 metaphases were evaluated for fragile X.

The majority of the 72 cases sent from Fırat University Medical Center Neurology were passed from clinical observation. The first two complications of the cases were MR and perservative speech. Seven of the all cases (72 cases) were diagnosed as fragile X syndrome cytogenetically. In conclusion, the incidence of fragile X was consistent with the result of the fragile screening studies made in the societies with MR. It has been concluded that cases must have been selected after a good clinical observation for cytogenetic analyses.

Key Words: Fragile X syndrome, Mental retardation, Chromosomal abnormalities, Fragile site.

Giriş

Mental bozukluk kavramı, psikolojik stres veya yetersizlikten kaynaklanan ve psikososyal adaptasyonda bozulmaya yol açan bir duruma işaret eder. Davranışsal, psikolojik ve biyolojik disfonksiyon ile kendisini gösterir (1). Kızlara kıyasla erkeklerde daha fazla sayıda mental retardasyonlu (MR) bireylere rastlandığı uzun zamandan beri

bilinmektedir (2). Frajil X sendromu (FRXS), gelişim ve öğrenim yetersizliğine neden olan ve sık karşılaşılan kalıtsal bir bozukluktur (3). İnsanlarda kalıtsal MR'un %30-50'sinin X kromozomu üzerinde bulunan genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Yapısal olarak X kromozomu üzerinde frajil X (FRAX) olarak tanımlanan bölgesinde (Xq 27.3) bir kırık vardır (4, 5). MR'u olan hastalarda yapılan çalışmalarda, erkek hastaların %5.9, kız hastaların ise %0.3'ünde FRXS tanımlanmıştır. FRXS özellikle erkek hastalarda tanımlanmış olup, erkeklerde MR'un yaygın bir formudur (6, 7).

Karakteristik yüz bulguları vardır. Uzun yüz, geniş alın, belirgin çene, uzun geniş yumuşak kulaklar vardır. Çocuklukta saptanması zor olup yetişkin hastalarda daha belirginleşir. Frajil X sendromlu kızların %50'si normal zekalıdır, ancak öğrenme güçlükleri ve emosyonel problemler olabilir. %50'si ise sınırdan veya ağır MR gösterebilir. Hastalık X'e bağlı dominant geçer. Penetransı erkeklerde %80, kızlarda %30 kadardır (8, 9). Frajil X'e ilave olarak diğer kromozomal anormallikler MR'a ve gelişim bozukluklarına sebep olabildiğinden sitogenetik analizler indeks vakaların tanımlanmasında ilk adım olmalıdır. Bu çalışmada MR, konuşma güçlüğü, dikkat azalması, hiperaktivite veya davranış bozukluğu olan vakalarda diğer kromozomal anormallikler ve FRXS'unun insidansını belirleyebilmek için sitogenetik analizler yapılarak vakaların klinik özellikleri ve genetik bulguları rapor edildi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Elazığ ili ve çevresinden gelen olgular analiz edildi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Genetik Laboratuvarına Frajil-X açısından sitogenetik araştırma için yollanan MR'lu 72 olgu çalışıldı. Tanı kromozom incelenmesi için gönderilen olguların lenfositleri RPMI 1640, Irvine Industry, folik asit içermeyen medyumda kültüre edildi. Kromozom slideleri rutin prosedürlere göre hazırlandı (10). Giemsa boya ile boyandıktan sonra X kromozomu üzerinde bant q27'de frajil bölgelerin varlığını ortaya koyabilmek için her bir bireyin 100 metafazi incelendi. Sayısal ve yapısal anormallikler veya kırıklar, International System For Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 1995'e göre rapor edildi. Metodun frajil bölge göstermedeki uygunluğu kromozomlardaki yapısal frajil bölgeler saptanarak yapıldı. Çalışılan 72 olguların büyük bir çoğunluğu Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi Nöroloji Ana Bilim Dalında klinik değerlendirmelerden geçmiş olguları. Olguların klinik bulguları değerlendirildiğinde hepsinde olan bulgu MR'du. Geliş yakınmaları içinde ilk 2 sırayı MR ve konuşma güçlüğü alıyordu.

Bulgular

Çalışmaya 2003-2006 tarihleri arasında Fırat Tıp Merkezi'ne başvuran olgular incelemeye alındı. Çalışmaya alınan toplam 72 olgudan 23'ü kız (K) 49'u erkek (E)'tir. Olguların yaş ortalaması 11.63 (1.5-18) olarak belirlendi. Frajil (Xq27) pozitif olan hastaların hepsinde ağır MR, konuşma güçlüğü ve bu hastaların

önemli bir kısmında davranışsal problemler mevcuttur (Tablo 1). Sitogenetik incelemeler sonucunda, olgularda tespit edilen kromozomal anormallikler tablo 2'de gösterilmiştir.

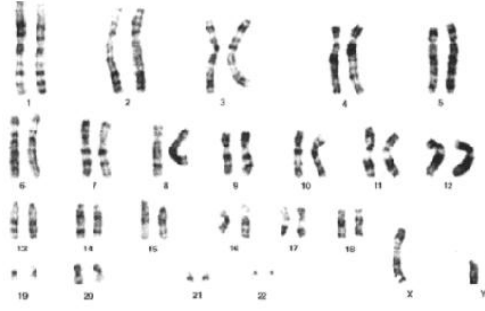
Tablo 1. Fra (Xq27) kromozomuna sahip olguların karakteristik özellikleri.

Özellikler	Görülme sıklığı (%)
Mental retardasyon	63
Uzun yüz	74
Makroorşidizm (≥4ml)	80
Uzun geniş yumuşak kulaklar	66
Ayak tabanı düzlüğü	65
Hiperekstansibil eklemler	64
Hiperaktivite,	66
Dikkat azalması,	74
Konuşma ve öğrenme güçlükleri	5
El sallama	74
El ısırma	56
Göz teması kuramama	87
Otistik benzeri davranışlar	60

Tablo 2. Olguların sitogenetik sonuçları.

Vaka No	Cinsiyet	Yaş	Karyotip
14	E	7	46,XY, 15ps(+)
35	E	7	46,XY, Fra Xq27.3 (%10)
36	E	16	46,XY, Fra Xq27.3 (%12)
37	K	18	46,XX, Fra Xq27.3 (%17)
44	E	4	46,XY, Yqh (+)
45	E	1.5	46,XY, inv9 (p13-q21)
55	E	8	46,XY, inv9 (p13-q21)
57	E	1.5	45,XY, rob (15:15)
66	E	3.5	46,XY, Xq27.3 (%2), Fra Xq22 (%2), Fra 3p14(%4)
67	K	18	46,XX, Fra Xq27 (%3.2) , Fra 3p13(%5)
68	E	8	46,XY, Fra 1q24(%3.3), Fra 5q23 (%3.3)
75	E	12	46,XY, Yqh(+), Fra Xq27 (%2)

72 olguda yapılan sitogenetik analiz sonucunda 7 olguda (%9.5) Frajil-X tanısı konuldu. 65 olguda frajil (Xq27.3) negatifdi. Bu olgularda başka kromozomal anormallikler tespit edildi. MR'u olan hastalarda yapılan bu çalışmada, erkek hastaların %6.9'da, kız hastaların ise %2.7'isinde FRXS tespit edildi. Bu bulgular Frajil-X sıklığı MR'lu topluluklarda yapılan frajil tarama çalışmaları sonucu ile uygunluk göstermektedir (6, 7). Tablo 2'de görüldüğü gibi başka kromozomal anormalliklerde tespit edildi. 72 olgudan 45'inde (%62.5) MR bulgusu mevcuttu. Bu olguların 27'si E ve 18'i K'dır. MR görülme oranı erkeklerde %3.75 ve kadınlarda ise %2.5'tur. Bu bulgular literatürde bildirilen bulgularla tutarlılık göstermektedir (6, 7). Vaka no 36 olan hastanın Frajil (Xq27.3) pozitif karyotipi şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Vaka no 36 olan hastanın Frajil Xq27 pozitif karyotipi .

Tartışma

Kromozomal anormallikler MR'nun önemli bir nedenidir. Bu anormalliklerin görülme sıklığı MR'nun şiddetine bağlı olarak artmaktadır (11). FRXS'lu bütün hastalarda frajil bölgeler sitogenetik analizlerle tespit edilebilir. X kromozomu ve otozomal kromozomlar üzerinde, farklı lokalizasyonlarda birçok folat duyarlı frajil alanlar bulunmaktadır. Bunların bazılarının MR ile ilişkili olmasına karşın bazıları MR'la ilişkili değildir. Moleküler genetik analizlere de ihtiyaç vardır (4, 5, 12). Günümüzdeki çalışmalarda kromozomal anormalliklerin görülme oranı %11.3'dür. Yapısal anormallikler kız çocuklarına oranla erkek çocuklarda daha sık görülmektedir. Bu çalışmada da kız çocuklarına oranla erkek çocuklarda yapısal anormalliklerin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bun bulgulara dayanarak erkek çocukların yapısal anormalliklere daha fazla yatkınlık gösterdiği sonucuna varılabilir. Konuşabilme yeteneği, zeka, sosyal ve fiziksel gelişim ile ilgili çeşitli problemler karyotipleme için temel klinik sebep olduğu ortaya konmuştur (13). Major bozukluklar; otizm, MR, konuşma güçlüğü, dikkat eksikliği ve hiperaktivitedir. MR nedeniyle gönderilen hastalarda kromozomal anormalliklerin insidansı, günümüzdeki çalışmalarda %15 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada genç hastalarda tespit edilen yapısal anormalliklerin görülme oranı %16.6 olarak bulunmuştur. Bu bulgular literatürdeki bulgularla tutarlılık göstermektedir. Anormal kromozoma sahip bireyler arasında en yaygın olarak görülen klinik bulgu MR'dur. Sayısal ve yapısal olmak üzere başlıca iki tip kromozomal anormallik vardır. Sayısal anormallikler poliploidi veya aneuploidilerdir. Yapısal anormallikler; delesyon, duplikasyon, translokasyon, inversiyon, ring kromozom, polimorfizm (satellit, heterokromatin) ve frajil bölgeleri içermektedir. Sayısal anormallikler, klinik özelliklerle çoğunlukla ilişkilidir. Kromozomal etiolojinin altında yatan nedenler bellidir ama yapısal anormalliklerin klinik presantasyonla ilgisi daha azdır. Günümüzdeki çalışmalarda genç hastalarda yapılan karyotiplemelerde yapısal anormalliklerin sayısal anormalliklere göre daha fazla oranda tespit edildiğini ortaya koymuştur. Yapısal anormalliklerin görülme oranı %7.14, sayısal anormalliklerin görülme oranı ise %5.17'dir. Bu çalışmada yapısal anormalliklerin insidansı %16 olarak tespit edilmiştir. Sayısal anormallikler tespit edilememiştir. Bu durum hasta sayısının azlığından

kaynaklanabilir. Belirgin fenotipik özelliklere sahip hastalarda karyotipleme yapılmalıdır. Heteromorfizm belirli kromozomların heterokromatik bölgelerinde artış şeklinde olmaktadır. Günümüzdeki çalışmalarda karyotiplemede görülen en yaygın kromozomal anormallik, kromozom 9'un perisentrik inversiyonudur. Kromozom 9'un yapısal düzenlenmelere çok fazla yatkınlık gösterdiği bilinmektedir. Perisentrik inversiyon genel popülasyonda sık olarak görülmektedir. İnsan karyotipinde en yaygın olarak görülen kromozomal anormalliklerden biridir. MR'da, şizofrenide, konjenital malformasyonda ve tekrarlayan düşüklüklerde tespit edilmiştir. Klinik önemi tam olarak anlaşılammıştır. Perisentrik inversiyon gibi polimorfizmlerin normal varyantlar olduğu düşünülmektedir (13). Bu çalışmada 2 olguda inversiyon 9 (vaka no: 45 ve 55) tespit edildi. 9. kromozomdaki perisentrik inversiyonu olan kişilerdeki klinik bulgular, fenotipik belirti göstermeyenden ağır MR ve malformasyona kadar değişmektedir. Değerlendirme yapılırken inversiyonun bir kromozomal anomali mi yoksa kromozomun polimorfik varyant mı olduğunu saptamak zordur.

15q11.2-2q13 bölgesindeki duplikasyonlar; MR, motor koordinasyon problemleri, epilepsi, dikkat eksikliği, iletişim kuramama ve hiperaktivite gibi problemleri olan hastalarda tespit edilmiştir (14). Wassink ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada otizimli hastalarda görülen en yaygın kromozomal anormallikler Frajil X, cinsiyet kromozom anormallikleri ve kromozom 15 ile ilgili anormalliklerdir. Otistik vakalarda bu anormalliklerin sayısı önemlidir. Kromozom 15 ve cinsiyet anormalliklerinin görülmesi ilgi çekici bir durumdur (12). Bu çalışmada; MR, dikkat eksikliği, iletişim kuramama ve hiperaktivite gibi problemler tespit edilen bir olguda kromozom 15'in robertsonian translokasyonu (vaka no:57) tespit edildi. Bu çalışmada hastaların önemli bir oranında kromozomal anormallikler tespit edilmiştir. Bu durum klinik uygulamada önemlidir. Psikiyatristler böyle anormalliklerin olabileceğini göz önünde bulundurmalı ve genetikçilerle aktif bir şekilde iş birliği içinde olmalıdırlar. Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. Kromozomal değişiklikleri içeren hasta oranı azdı. Çünkü konvensiyonel bantlama tekniği kullanılarak metafaz incelemesi yapıldı. Bazı minör anormallikler gözden kaçmış olabilir. Daha fazla çözünürlük, daha küçük anormalliklerin tespitine olanak sağlayabilirdi ve böylelikle daha fazla sayıda kromozomal aberasyon tespit edilebilirdi.

Klinik olarak FRXS tanısı atlanabileceği için, otistik çocuklara DNA analizini içeren kromozom çalışmalarını yapılmalıdır. Hastalığın fiziksel özellikleri yaş ile birlikte belirgin hale gelir. Klinik tanı yeni doğan ve bebeklik çağında güç olabilir. Ancak bazı vakalarda baş çevresi, boy ve ağırlığın bireyin normal kardeşlerine göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Erken çocukluk çağında göz çevresinde şişlik görülebilir. Klinik belirtilerin çoğu bağ dokusu displazisine bağlıdır. Erken aşırı büyüme sendromlarının ayırıcı tanısında FRXS da düşünülmelidir. Bu nedenle, Martin-Bell fenotipi olmazsa bile, MR'lu erkeklerin FRXS yönünde de değerlendirilmesi kabul edilmektedir (15). Etiyolojisi

bilinmeyen MR ve MR aile hikayesi olan hastalarda FRXS yönelik sitogenetik inceleme gereklidir. Sitogenetik analiz etkilenmiş erkeklerin saptanmasında faydalı bir yöntem olmasına rağmen, DNA-dayalı moleküler analizler hem tam mutasyonlar ve hem de premutasyon taşıyıcıların tanımlanmasına imkan sağlar (4).

Sonuç olarak bu çalışmada MR, dil bozukluğu, dikkat eksikliği, hiperaktif veya gelişme bozukluğu olan çocuklarda genetik etiyolojinin insidansında anlamlı bir artış bulundu. Ciddi dikkat eksiklik problemleri,

hiperaktivite ve dil problemleri gibi yaygın davranış problemleri prepubertal çocuklarda Frajil X taramaları için klinik açıdan önemli kriterler olduğu görülmektedir. Frajil X kromozomu için tanı testleri; büyük ve belirgin kulakları ve gelişme bozukluğu özellikle konuşma güçlüğü olan çocuklarda tanı konabilmesi için yararlı olabilir. Daha fazla hasta sayısını içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Populasyon arası çalışmalar bazı bozuklukların aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

- Harris JC. Mental and behavioral disorders. McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (editors). Oski's Pediatrics Principles and Practice. 3rd edition, Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1999:790-794.
- Schonberg SA, Packman S. X-linked mental retardation. Rudolph AM, Hoffman Julien IE, Rudolph CD (editors). Rudolph's Pediatrics. 20th edition, Stamford. Appleton & Lange, 1996:426-427.
- Munir F, Cornish KM, Wilding J. A neuropsychological profile of attention deficits in young males with fragile X syndrome. Neuropsychologia 38. 2000; 1261-1270.
- Incorpora G, Sorge G, Sorge A, Pavone L. Epilepsy in fragile X syndrome. Brain and Development. 2002; 24:766-9.
- Lombroso J. Fragile X syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000; 39(4): 398-399.
- Jones KL. Early overgrowth with associated defects. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5th edition, Philadelphia. W.B Saunders Company, 1997:150-151.
- Hall JG. Chromosomal clinical abnormalities. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edition, Philadelphia. W.B Saunders Company, 2000:325-333.
- Bolton P, Holland A. Chromosomal abnormalities. In: Rutter M, Taylor E, Hersov L, editors. Child and Adolescent Psychiatry, Modern Approaches. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science, 1994: 152-71
- Flint J, Yule W. Behavioral phenotypes. In: Rutter M, Taylor E, Hersov L, editors. Child and Adolescent Psychiatry, Modern Approaches. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science, 1994: 666-87.
- Demirhan O, Tastemir D, Diler RS, Firat S, Avcı A. A cytogenetic study in 120 Turkish children with intellectual disability and characteristics of fragile X syndrome. Yonsei Med J. 2003; 30;44(4):583-92.
- Yasseen AA, Al-Musawi TA. Cytogenetics study in severely mentally retarded patients. Saudi Med J. 2001;22(5):444-9.
- Wassink TH, Piven J, Patil SR. Chromosomal abnormalities in a clinic sample of individuals with autistic disorder. Psychiatr Genet. 2001;11(2):57-63.
- Hong KE, Kim JH, Moon SY, Oh SK. Chromosomal abnormalities in child psychiatric patients. J Korean Med Sci. 1999;14(4):377-85.
- Reddy KS. Cytogenetic abnormalities and fragile-X syndrome in Autism Spectrum Disorder. BMC Med Genet. 2005;6:3.
- Apak MY. Tıbbi genetik ve genetik hastalıklar. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). Pediatri. 3. baskı, İstanbul. Nobel tıp kitapçevleri, 2002;1:133-162.