

BÖLÜM 43

NÖROGENETİK HASTALIKLARDA KLİNİK YAKLAŞIM VE YÖNETİM

Ayşegül YILMAZ¹

GİRİŞ

Genetik hastalıklar, normal DNA dizisindeki farklılıkların neden olduğu hastalıklardır. Genetik hastalıklara, tek bir gende oluşan mutasyon (monogenik bozukluk), birden fazla gendeki mutasyonlar (multifaktöriyel kalıtım bozukluğu), gen mutasyonları ve çevresel faktörlerin kombinasyonu veya kromozomlardaki hasar (sayı veya yapısındaki değişiklikler) neden olabilir. Her insanda milyonlarca genetik varyant mevcuttur. Bu varyantların birçoğunun sağlık üzerinde hiçbir etkisi yoktur, bir kısmı ölçülebilir bir etkiye sahipken bir kısmı ise ağır fenotipik değişikliklere neden olabilir. İnsan genomu üzerindeki artan çalışmalar ile hastalıkların çoğunun genetik bir bileşeni olduğu bilgisi yaygınlaşmaktadır. Genetik bozukluk bir veya her iki ebeveynden aktarıldığında, kalıtsal hastalık olarak da sınıflandırılır.

Nörolojik bulgu ve semptomu neden olan hastalıklar değerlendirildiğinde çoğunun etyolojisinde genetik temeller bulunmaktadır. Bu bölümde, etyolojik tanı için genetik polikliniklerine yönlendirilen en sık hastalık popülasyonunu oluşturan zihinsel yetersizlik ve yaygın gelişimsel geriliğin genetik temellerinden bahsedilecektir.

ZİHİNSEL YETERSİZLİK VE YAYGIN GELİŞİMSEL GERİLİĞE GENETİK YAKLAŞIM

Zihinsel yetersizlik, günlük sosyal ve pratik beceriyi kapsayan hem zihinsel işlevlerde hem de uyumsal davranışta önemli sınırlamalarla karakterize edilen bir engeldir, ancak çocuk yaklaşık 5 yaşından büyük olana ve standart gelişimsel beceri ölçütlerinin güvenilir ve geçerli hale geldiği zamana kadar teşhis edilemez. Amerikan Entelektüel ve Gelişimsel Engellilik Derneği, zihinsel yetersizliği üç alanın ölçümlerini kullanarak tanımlar: zeka, uyarlanabilir davranış ve bireye sağlanan destek sistemleri. Bu nedenle, zihinsel yetersizliği tanımlamak için IQ ölçümü tek başına yeterli olmamaktadır. Daha önceleri sıkça kullanılan “mental retardasyon”un yerini “zihinsel yetersizlik” terimi almıştır. Zihinsel yetersizlik prevalansının %1 ile %3 arasında olduğu tahmin edilmektedir.¹

Yaygın gelişimsel gerilik, kaba veya ince motor, konuşma/dil, bilişsel, sosyal/kişisel ve günlük yaşam aktiviteleri dahil olmak üzere iki veya daha fazla gelişim alanında gecikme olarak tanımlanmaktadır.² Yaygın gelişimsel

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları BD., yilmazagul@gmail.com

me (Whole Genome Sequencing, WGS) yöntemleri tanı konulamayan vakalarda tek gen hastalıklarının belirlenmesinde kullanıma girmektedir. Nörogelişimsel bozuklukları olan ve önceki standart tanı değerlendirmeleri negatif olan hastaların yaklaşık %35-40'ı WGS kullanımıyla tanı alabilmektedir.⁴⁶ Nörogelişimsel engelli hastanın klinik değerlendirmesinde tüm genom dizilemenin (WGS) rolü henüz net değildir, ancak tanı konulamamış olanlarda genetik nedenleri belirlemeye katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Unutulmamalıdır ki tüm bu testler zihinsel yetersizliğin moleküler etyolojisini oluşturan genlerin bulunmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Schalock R.L, Luckasson R.A, Shogren K.A, et al. The renaming of mental retardation: understanding the change to the term intellectual disability. *Intellect Dev Disabil.* 2007;45(2):116–124.
- Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of neurology and the practice of the child neurology society. *Neurology.* 2003;60(3):367–380.
- Moeschler J.B, Shevell M. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics.* 2006;117(6):2304–2316.
- Kliegmann MRM, St Geme JW, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
- Thuline, H. C., Pueschel, S. M. Cytogenetics in Down syndrome. In: Pueschel, S. M.; Rynders, J. E.: *Down Syndrome. Advances in Biomedicine and the Behavioral Sciences.* Cambridge: Ware Press (pub.) 1982. P. 133.
- Hook, E. G. Epidemiology of Down syndrome. In: Pueschel, S. M.; Rynders, J. E. (eds.): *Down Syndrome. Advances in Biomedicine and the Behavioral Sciences.* Cambridge: Ware Press (pub.) 1982. P. 11 only.
- Mikkelsen, M. Down's syndrome cytogenetic epidemiology. *Hereditas* 86: 45-59, 1977. [PubMed: 143464, related citations] [Full Text]
- Lakovschek IC, Streubel B, Ulm B. Natural outcome of trisomy 13, trisomy 18, and triploidy after prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A* 2011; 155A:2626.
- Ratcliffe SG, Jenkins J, Teague P. Cognitive and behavioural development of the 47,XYY child. In: Berch DB, Bender BG, editors. *Sex chromosome abnormalities and behavior: psychological studies.* Boulder, CO, USA: Westview Press; 1990. pp. 161–84.
- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Janini EA, Ferlin A, Klinefelter ItaliaN Group (KING) (2016) Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest Sep 19* [Epub ahead of print] Review. doi:10.1007/s40618-016-0541-6
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine.* 8th edition. Elsevier: Philadelphia, PA, 2007.
- Weise A, Mrasek K, Klein E, Mulatinho MV, Llerena Jr JC, Hardekopf D, et al (2012) Microdeletion and microduplication syndromes. *J Histochem Cytochem* 60:346-58
- Du Q, de la Morena MT and van Oers NSC (2020) The Genetics and Epigenetics of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Front. Genet.* 10:1365.
- Guna, A., Butcher, N. J., Bassett, A. S. (2015). Comparative mapping of the 22q11.2 deletion region and the potential of simple model organisms. *J. Neurodev. Disord.* 7, 1–16.
- McDonald-McGinn, D. M., Fahiminiya, S., Revil, T., Nowakowska, B. A., Suhl, J., Bailey, A., et al. (2013). Hemizygous mutations in SNAP29 unmask autosomal recessive conditions and contribute to atypical findings in patients with 22q11.2DS. *J. Med. Genet.* 50, 80–90.
- Edelmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64:1076–1086.
- McDonald-McGinn DM, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FIShing net! *Genet. Med.* 2001; 3:23–29.
- Carelle-Calmels, N., Saugier-Verber, P., Girard-Lemaire, F., Rudolf, G., Doray, B., Guerin, E., et al. Genetic compensation in a human genomic disorder. *New Eng. J. Med.* 360: 1211-1216, 2009.
- Butler, M. G. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. *Am. J. Med. Genet.* 35: 319-332, 1990.
- Bird LM. Angelman syndrome: a review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet.* 2014; 7:93–104.
- Kishino T, Lalande M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15:70.
- Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15:74.
- Sahoo T, Peters SU, Madduri NS, et al. Microarray based comparative genomic hybridization testing in deletion bearing patients with Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations. *J Med Genet* 2006; 43:512.

24. Saitoh S, Buiting K, Cassidy SB, et al. Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome patients with an imprinting mutation. *Am J Med Genet* 1997; 68:195.
25. Malcolm S, Clayton-Smith J, Nichols M, et al. Uniparental paternal disomy in Angelman's syndrome. *Lancet* 1991; 337:694.
26. Buiting K, Gross S, Lich C, et al. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet* 2003; 72:571.
27. Buiting K, Lich C, Cottrell S, et al. A 5-kb imprinting center deletion in a family with Angelman syndrome reduces the shortest region of deletion overlap to 880 bp. *Hum Genet* 1999; 105:665.
28. Abaied L, Trabelsi M, Chaabouni M, et al. A novel UBE3A truncating mutation in large Tunisian Angelman syndrome pedigree. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:141.
29. vanTuinen P, Dobyns WB, Rich DC, et al. Molecular detection of microscopic and submicroscopic deletions associated with Miller-Dieker syndrome. *Am J Hum Genet* 1988; 43:587.
30. Jones KL, Gilbert EF, Kaveggia EG, Opitz JM. The Miller-Dieker syndrome. *Pediatrics* 1980; 66:277.
31. Dhellemmes C, Girard S, Dulac O, et al. Agyria--pachygyria and Miller-Dieker syndrome: clinical, genetic and chromosome studies. *Hum Genet* 1988; 79:163.
32. Oostra BA, de Rijk-van Andel JF, Eussen HJ, et al. DNA analysis in patients with lissencephaly type I and other cortical dysplasias. *Am J Med Genet* 1991; 40:383.
33. Dobyns WB, Curry CJ, Hoyme HE, Turlington L, Ledbetter DH. Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. *Am J Hum Genet* 1991;48:584-94.
34. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65:905.
35. Rooms L, Kooy RF. Advances in understanding fragile X syndrome and related disorders. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23:601.
36. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, et al. Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics* 2009; 123:378.
37. De Boule K, Verkerk AJ, Reyniers E, et al. A point mutation in the FMR-1 gene associated with fragile X mental retardation. *Nat Genet* 1993; 3:31.
38. Coffee B, Ikeda M, Budimirovic DB, et al. Mosaic FMR1 deletion causes fragile X syndrome and can lead to molecular misdiagnosis: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2008; 146A:1358.
39. Latham GJ, Coppinger J, Hadd AG, Nolin SL. The role of AGG interruptions in fragile X repeat expansions: a twenty-year perspective. *Front Genet* 2014; 5:244.
40. Hunter, J, Berry-Kravis, E., Hipp, H., Todd, P., 2019. FMR1 disorders. In: Adam, M.P.A.H., Pagon, R.A. (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle, WA.
41. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010; 68:944.
42. Zappella M. The Rett girls with preserved speech. *Brain Dev* 1992; 14:98.
43. Russo S, Marchi M, Cogliati F, et al. Novel mutations in the CDKL5 gene, predicted effects and associated phenotypes. *Neurogenetics* 2009; 10:241.
44. Epperson MV, Haws ME, Standridge SM, Gilbert DL. An Atypical Rett Syndrome Phenotype Due to a Novel Missense Mutation in CACNA1A. *J Child Neurol* 2018; 33:286.
45. Ariani F, Hayek G, Rondinella D, et al. FOXP1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 83:89.
46. Anazi S, Maddirevula S, Faqeih E, et al. Clinical genomics expands the morbid genome of intellectual disability and offers a high diagnostic yield. *Mol Psychiatry*. 2017;22(4):615-624.