

*Olgu sunumu-Case report*

## **Psikomotor gerilik ile refere edilen bir olguda saptanan marker kromozom ve klinik bulgularla korelasyonu**

*A marker chromosome in a case with mental motor retardation and correlation with the clinical findings*

**Salih Kozan, Deniz Torun, Muhterem Bahçe, Şefik Güran**

Tıbbi Genetik Bilim Dalı (Uzm. Dr. S. Kozan, Uzm. Öğr. Dr. D. Torun, Prof. Dr. M. Bahçe), Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı (Prof. Dr. Ş. Güran), Gülhane Askeri Tıp Akademisi, TR-06018 Ankara

### **Özet**

Zeka geriliği erken yaşta tanı konan bazı olgularda motor geriliğin de eşlik ettiği karışık ve kompleks bir hastalıktır. Zeka geriliği toplumda %1-3 oranında görülmektedir. Zeka geriliğine yol açan birçok faktör sıralanabilir ancak olguların sadece dörtte birinde etyoloji ortaya konabilmektedir. Yazımızda konuşma/öğrenme güçlüğü, stereotipik hareketler nedeni ile yürümede zorluk, sinirlilik şikayetleri bulunan dismorfik yüz görünümlü 3 yaşında bir kız çocuğu sunulmaktadır. Olgunun sitogenetik analizinde anne ve babasında olmayan fazla bir markır kromozom saptanmıştır. Literatürde bu tür markır kromozomların genellikle 15 ve X kromozomuna ait olduğu bildirilmektedir. 15 ve X kromozomuna ait sentromerik problr kullanılarak yapılan "fluorescence in situ hybridization" analizinde olgumuzdaki markır kromozomun her iki kromozomdan da köken almadığı tespit edilmiştir. Genetik hastalıklar psikomotor gerilik nedenleri içinde yer alır. Bunlara bazen kromozom anomalileri eşlik eder. Tüm bulgulara rağmen, olgumuzda özgün bir genetik tanıya gidilememiş ve markır kromozomun hangi kromozoma ait olduğu tespit edilememiştir. Ancak yine de olguda saptanan anomaliler ile sitogenetik analizde elde edilen bu ekstra kromozom arasında ilişki kurulabilir. Sonuç olarak olgumuz psikomotor gerilik bulunan olgularda etyolojik faktörü ortaya koymak için genetik testlerin ne denli önemli olduğunu göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Psikomotor gerilik, markır kromozom, zeka geriliği, dismorfoloji, FISH analizi

### **Abstract**

Mental retardation is a complex clinical entity diagnosed in early age period with motor retardation in some cases. Mental retardation affects about 1-3% of the population. Several etiologic factors may cause the mental retardation, but in one/forth of them, the etiologic factors can be explained. Here we presented a three year old female case with dysmorphic face findings that had speech/learning disability, walking problems because of stereotypic movements, nervousness. In cytogenetic analyses, an extra marker chromosome had been observed which was absent in her parents. In the literature, the origin of such marker chromosomes had been reported with chromosome 15 and X. No relationship was observed between our marker chromosome and chromosome 15 or X in fluorescence in situ hybridization analyses by using centromeric probes in our case. Genetic diseases may cause mental motor retardation. In some cases, chromosomal abnormalities can be seen. Despite of these findings, the clinical diagnosis of our case and the origin of this extra marker chromosome have still been obscure. Consequently, the clinical abnormalities observed in our case may be correlated with this extra chromosome obtained in cytogenetic analyses. As a result, our case represents the importance of the genetic tests in mental motor retardation history.

**Key words:** Mental motor retardation, marker chromosome, mental retardation, dysmorphology, FISH analyses.

**Geliş tarihi/Received:** 24 Kasım 2009; **Kabul tarihi/Accepted:** 23 Mart 2010

**İletişim Adresi:**

Dr. Şefik Güran, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, TR-06018 Etlik/Ankara. E posta: sefguran@yahoo.com

**Giriş**

Psikomotor gerilik genellikle erken dönem tanı konan zeka fonksiyonlarının azlığı, günlük işleri yapabilme aktivitesinde problem, yürüme ve konuşmada geri kalma gibi fonksiyonlarla karakterize bir hastalık tablosudur. Zeka geriliği genellikle çocukların %1-3 ünü etkileyen bir durumdur. Zeka geriliği nedenleri içinde geçirilen enfeksiyonlar, genetik hastalıklar, metabolik olaylar, malnütrisyonlar ve toksisite önemlidir. Zor doğumlara ve geçirilen travmalara bağlı da ortaya çıkabilir. Çoğunlukla olgularda büyüme/gelişme geriliği ve yürüme problemleri de saptanır. Ancak psikomotor gerilik tanısı alan olgularda etyolojik faktör çoğu zaman ortaya konamamaktadır [1-3]. Markır kromozom genetikte köken aldığı kromozom bilinmeyen ekstra yapıdaki küçük kromozom parçalarına denmektedir. Literatürde her 1000 yeni doğanın %0,45' inde markır kromozomun ortaya çıktığı bildirilmektedir. Markır kromozomların %90' ının akrosentrik kromozomların perisentromerik bölgeleri ile kısa kollarından köken aldığı bilinmektedir [4, 5]. Crolla ve ark. [6] nın yaptıkları bir çalışmada markır kromozoma sahip hastaların yaklaşık %40' ında anormal fenotip saptamıştır. Burada 3 yaşında dismorfik yüz görünümü olan, konuşamama, stereotipik hareketlere bağlı yürüyememe, aşırı sinirlilik ve sürekli dış gıcırdatma şikayetleri ile başvuran bir olgu sunulmaktadır. Olguda sitogenetik analizde saptanan markır kromozom bulgusu irdelenmekte ve elde edilen bulgunun kliniğe etkisi tartışılmaktadır.

**Olgu sunumu**

Aralarında akrabalık olmayan 36 yaşında baba ve 30 yaşında annenin ikinci çocuğu olarak doğan 3 yaşındaki kız çocuk GATA Tıbbi Genetik BD.' na psikomotor gerilik ön tanısı ile refere edildi. Gebeliğin 39. haftasında normal yolla miadında doğan çocuğun prenatal, natal ve postnatal dönemine ait önemli bir bulgu saptanmadı. Olguda konuşamama, devamlı yapılan stereotipik hareketlere bağlı düzgün yürüyememe, aşırı sinirlilik ve sürekli dış gıcırdatma şikayetleri tespit edildi. Benzer bulgulara sahip bir birey saptanmayan ailede herediter özellik gösterebilecek bir hastalık da tanımlanmadı. Fizik muayenede yuvarlak yüz yapısı, bilateral epikantus, hafif retromikrognati, "frontal bossing", dolgun yanak yapısı saptandı. İki taraflı displastik kulak oluşumu, yüksek ve dar damak yapısı, gözlerde bilateral alt kapak katlantısı, pektus ekskavatum tespit edildi (Resim 1 a ve b).



**Resim 1 a ve b. Olgunun ön (a) ve yan (b) yüz görünümünde yuvarlak yüz yapısı, hafif retromikrognati, "frontal bossing", dolgun yanak yapısı, bilateral displastik kulak yapısı.**

Olgunun özgeçmişinde burun sol tarafta koanal yapıda bozukluk, sol böbrekte üreteropelvik darlık nedeni ile operasyonlar saptandı. Sol kulakta 3 yaşında saptanan orta derecede işitme kaybı dikkat çekicidir. Olgunun periferik kan sitogenetik analizinde değerlendirilen her metafaz alanında 47, XX+ mar yapısı saptandı (Resim 2 a ve b) [7, 8]. Hem anne ve hem babanın sitogenetik analizinde normal karyotip yapılanması tespit edildi. Olguda bulunan fazlalık kromozomal yapının hangi kromozomdan köken aldığı tespit için 15 ve X kromozomlarının sentromerik bölgesine özgün problarla (CEPX ve CEP15/Vysis) “fluorescence in situ hybridization”-FISH analizi yapıldı ve saptanan markır kromozomun her iki kromozomdan kaynaklanmadığı bulundu [9].



**Resim 2 a ve b. Olguda periferik kandan elde edilen metafaz alanı (a) ve aynı alanın karyotip yapısı (47,XX+ mar) (b). Ok markır kromozomu göstermektedir.**

## Tartışma

Zeka geriliği etyolojisinde geçirilmiş enfeksiyonlar, genetik hastalıklar, metabolik hastalıklar, malnütrisyonlar, intoksikasyonlar ve travmalar önemli yer tutar [1-3]. Genetik hastalıkların ayırımında çocukların anamnez ve fizik muayene bulguları önemlidir. Genetik hastalıklarda zeka geriliği ve dismorfoloji sık saptanan anomalilerdir. İyi alınan bir aile öyküsü genetik hastalıkla ilgili ipucu verebilir. Düşünülen genetik hastalığın teşhisinde uygun planlanan genetik testler de tanıyı koymamıza yardımcı olur. Örneğin zeka geriliği, kısa boy, brakisefali, basık burun, küçük kulak yapısı, gözlerde epikantal katlantı, palpebral fissür oluşumu, yüksek damak ve kısa boyun yapısı ellerde simian hattı, kalpte konjenital anomaliler gibi bulgularla karakterize olgularda Down sendromu kesin tanısı sitogenetik analizde trizomi 21 kromozom yapısının gösterilmesi ile konur [10]. Olgumuzda dismorfik olarak tanımlanan bulgular bizi genetik bir hastalığa yakınlaştırmaktadır. Ancak anne ve babanın akraba olmaması, ailede benzer bulgulara sahip bireylerin bulunmaması, fizik muayenede tanımlanan yuvarlak yüz yapısı, bilateral epikantus, hafif retromikrognati, “frontal bossing”, dolgun yanak yapısı, seyrek kaş yapısı, bilateral displastik kulak oluşumu, yüksek ve dar damak yapısı, gözlerde iki taraflı alt kapak katlantısı, pektus ekskavatum gibi bulgular ile olguda özgün bir genetik tanıya varılamamıştır. Sitogenetik analizde saptanan ekstra kromozom klinik bulguları açıklamada önemli bir ipucu sayılabilir. Literatürde psikomotor gerilik ile karakterize olgularda saptanan markır kromozomlar vardır [11-13]. Markır kromozomlar yaklaşık her 1000 yeni doğandan 0.45’ inde ortaya çıkan bir yapılanmadır. Olguların yaklaşık %60’ ında fenotipik değişikliğe yol açmamaktadır. Bu grup içinde başvuru en çok infertilite nedeni ile yapılmaktadır. Fenotipik değişikliğe yol açmayan olguların çoğunda kromozomal yapılanmanın anne veya babadan herediter olarak kalıtıldığı tespit edilmiştir [6, 14]. Olgumuzda anne ve babadan yapılan sitogenetik analizde markır kromozom bulunmaması markır kromozomun herediter olmadığını göstermektedir.

Tespit edilen markır kromozomların yaklaşık yarısının 15 numaralı kromozomun perisentromerik ve kısa kollarından köken aldığı bilinmektedir [11-13]. FISH analizinde en sık köken aldığı bildirilen 15 ve X kromozomlarına ait bölgelere ait problar kullanılmış ve markır kromozomun her iki kromozomdan da köken almadığı tespit edilmiştir. Literatürde markır kromozomların %90’ ının akrosentrik kromozomların

perisentromerik bölgeleri ile kısa kollarından köken aldığı bildirilmektedir [4, 5]. Bu tür bir kromozomun hangi kromozoma ait yapılanmaya sahip olup olmadığının ortaya konması için sentromere özgün problemlerle tüm kromozomların analizi [centromere-specific multicolor fluorescence in situ hybridization-(cenM-FISH)], “multicolor banding-MCB” veya subsentromer-spesifik multikolor FISH analizi (subcenM-FISH) yapılması gereklidir [15, 16]. Ancak bu analizler olgumuz için yapılamamıştır.

Crolla ve ark. [6] yaptıkları bir çalışmada 137 adet markır kromozoma sahip hastanın %37’ sinin anormal fenotip nedeniyle başvurmuş olduğunu bildirmiştir. Bunların içinde az da olsa zeka geriliği ile birlikte olan olgular vardır. Anormal fenotip gösteren olgularda markır kromozomun köken aldığı kromozomu bulmak olguların kliniğini açıklama yönünden önemlidir. Literatürde bu konuda fenotip/genotip ilişkisi kuran yayınlar olsa da olgumuzdaki gibi bazı olgularda tam bir sonuca gitmek mümkün olmamıştır. Ancak yine de tanımlanan markır kromozomun olgunun klinik bulguları ile ilgili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Yazımız psikomotor geriliğe sahip olgularda ileri genetik analizlerin rolünü ortaya koymaktadır.

## Kaynaklar

1. Petersen MC, Kube DA, Palmer FB. Classification of developmental delays.Semin Pediatr Neurol. 1998; 5: 2-14.
2. Muthugovindan D, Singer H. Motor stereotypy disorders.Curr Opin Neurol. 2009; 22:131-6.
3. Pratt HD, Greydanus DE. Intellectual disability (mental retardation) in children and adolescents. Prim Care. 2007; 34: 375-86.
4. Connor M, Ferguson-Smith M. Essential Medical Genetics. 5th Ed. Blackwell Science. 1997, pp125-26.
5. Oldak M, Waligora J, Gieruszczak-Bialek D, Skorka A, Bocian E, Brycz-Witkowska J, Stankiewicz P, Korniszewski L. Congenital anomalies and developmental delay in a boy with double chromosome 6 derived supernumerary marker. Genet Couns. 2006;17: 29-34.
6. J.A. Crolla, S.A. Youings, S. Ennis, P.A. Jacobs. Supernumerary marker chromosomes in man: parental origin, mosaicism and maternal age revised, Eur. J. Hum. Genet. 2005; 13: 154-60.
7. Yunis, J.J. New chromosome techniques in the study of human neoplasia. Human Pathol 1981; 1: 540-9.
8. Seabright, M. Improvement of tyripsin method for banding chromosomes Lancet 1973; 1: 1249.
9. CEP X/Y DNA Probe Kit. Web sitesi: [http://www.abbottmolecular.com/CEPXSpectrumOrangeYSpectrumGreenDirectLabeledFluorescentDNAProbeKit\\_5572.aspx](http://www.abbottmolecular.com/CEPXSpectrumOrangeYSpectrumGreenDirectLabeledFluorescentDNAProbeKit_5572.aspx) (16 Mart 2010 tarihinde ulaşıldı)
10. Jones, KL. Down syndrome. In: Jones, KL, eds. Smith's Recognizable Patterns Of Human Malformation. 6th Ed. New York: Elsevier Inc, 2006, 7-12.
11. Mancardi GL, Di Rocco M, Schenone A, Veneselli E, Doria M, Abbruzzese M, Tabaton M, Borroni C. Hereditary motor and sensory neuropathy with deafness, mental retardation and absence of large myelinated fibers. J Neurol Sci. 1992; 110: 121-30
12. Koc A, Yirmibes Karaoğuz M, Pala E, Kan D, Karaer K, Gücüyener K, Percin EF. A boy with small supernumerary marker chromosome X identified by FISH. Genet Couns 2007; 18: 393-9.
13. Huang B, Bartley J. Partial hexasomy of chromosome 15. Am J Med Genet 2003; 121A: 277-80.
14. T. Liehr, U. Claussen, H. Starke, Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans, Cytogenet.Genome Res. 2004; 107: 55-67.
15. Mrózek K. Cytogenetic, molecular genetic, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with a complex karyotype. Semin Oncol. 2008; 35: 365-77.
16. Starke H, Nietzel A, Weise A, Heller A, Mrasek K, Belitz B, Kelbova C, Volleth M, Albrecht B, Mitulla B, Trappe R, Bartels I, Adolph S, Dufke A, Singer S, Stumm M, Wegner RD, Seidel J, Schmidt A, Kuechler A, Schreyer I, Claussen U, von Eggeling F, Liehr T. Small supernumerary marker chromosomes (SMCs): genotype-phenotype correlation and classification. Hum Genet. 2003; 114: 51-67.