

HİPOTONİ TANILI ÇOCUK HASTALARDA GENOM KOPYA SAYISI VARYASYONLARININ ÖNEMİ

THE IMPORTANCE OF GENOME COPY NUMBER VARIATIONS IN CHILDREN WITH A DIAGNOSIS OF HYPOTONIA

Emine İkbal ATLI, Hakan GÜRKAN, Damla EKER

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Hipotoni, uzuvlarda, gövdede veya kraniyofasiyal iskelet kaslarında azalmış tonusu belirtmek için kullanılan genel bir terimdir. Doğumda veya daha sonra çocukluk döneminde tespit edilebilir. Tanıyı koymak, prognozu öngörebilmek, tedavi stratejileri ve ailenin daha sonra doğacak çocukları için tekrarlama riskini belirlemek açısından önemlidir. Nörolojik muayene ve beyin görüntülemesine ek olarak konvensiyonel sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler genetik testler klinik tanıyı desteklemek açısından önemlidir. Hipotoni, minor veya major malformasyonlarla ve bilişsel yetersizlik ile birlikte olduğu zaman otozomal kromozom anormallikleri düşünülmelidir. Aralarında klinik farklılıklar bulunan değişik kromozom anormallikleri ve sendromlarda atipik yüz görünümü, el ve ayakta dismorfik bulgular veya diğer organ malformasyonları bulunabilir. Genetik testlerdeki son gelişmeler, moleküler tanıların daha da genişleyen yelpazesi spinal müküler atrofi, konjenital miyotonik distrofi, Prader-Willi sendromu ile hastalık altında yatan mutasyonların (konjenital kas distrofileri ve birkaç konjenital miyopati) tanımlanması, bu semptomu olan çocuklara spesifik tanı imkanı sağlar.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi polikliniğine 2017-2019 yılları arasında hipotoni klinik ön tanısı ile birlikte müracaat eden 47 çocuk hasta dâhil edildi. Hasta genomik DNA'ları ile array-karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) çalışması gerçekleştirildi.

BULGULAR: 47 hastanın 12'sinde (%25,53) 557kb ila 40 Mb arası büyüklükte kopya sayısı değişimleri (CNV) saptandı. Tespit edilen kopya sayısı varyantları, Genomik Varyantlar Veritabanı (DGV), Ensembl kaynakları Genomik Varyasyon ve Fenotip Veritabanı (DECIPHER), Sitogenomik Diziler için Uluslararası Standartlar (ISCA) ve Klinik olarak ilgili varyant veritabanlarının yorumlarının genel arşivi veritabanları ile literatür taramalarından araştırılarak değerlendirilmiştir.

SONUÇ: Yenidoğan ve infantil dönemde hipotoni nedenleri arasında yer alan tablolar, genetik sendromlar, kas hastalıkları, kranial malformasyonlar, metabolik hastalıklar özellikle peroksizomal ve mitokondriyal hastalıklardır. Bu grup hastalıklar arasında ayırıcı tanısı yapabilmek için EMG, Kranial MR ve kas biopsisi gibi invazif testler uygulanır. Sonuç olarak, yenidoğan ve infantil döneminde ciddi hipotoni varlığında hastanın genetik açıdan değerlendirilmesi, sebebi bilinmeyen hipotoninin nedenini oluşturan pek çok hastalığın tanısı için yapılacak gereksiz invazif testlerin yükünden hastayı kurtarabilir. Erken tanı, ayrıca, hastalığa özgü ortaya çıkabilecek problemlerden korunma ve erken tedavisi açısından da bir o kadar önemlidir. Hastalığın erken dönemde tanısını koymak, hastanın rehabilitasyonuna daha erken başlama imkânı sağlayacağından önem arz etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Hipotoni, Array-karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon, Genetik, Kopya Sayısı Varyantları

ABSTRACT

OBJECTIVE: Hypotonia is a general term used to denote reduced tone in the limbs, trunk, or craniofacial skeletal muscles. It can be detected at birth or later in childhood. It is important to establish the diagnosis, predict the prognosis, determine treatment strategies and the risk of recurrence for later generations of the family. In addition to neurological examination and brain imaging, conventional cytogenetics, molecular cytogenetics and molecular genetic tests are important to support clinical diagnosis. Autosomal chromosome abnormalities should be considered when combined with hypotonia, minor or major malformations and cognitive impairment. A variety of chromosome abnormalities and syndromes, including clinical differences, may include atypical facial appearance, hand and foot dysmorphic findings or other organ malformations. Recent advances in genetic testing, expanding spectrum of molecular diagnostics, spinal muscular atrophy, congenital myotonic dystrophy, identification of underlying mutations (congenital muscular dystrophies and several congenital myopathies) with Prader-Willi syndrome, provide a specific diagnosis for children with this symptom.

MATERIAL AND METHODS: 47 children who applied to the Trakya University Hospital, Medical Genetics Department, Genetic Diseases Diagnosis Center clinic with a pre-diagnosis of hypotonia between 2017-2019 were included in our study. Array-comparative genomic hybridization (aCGH) study was performed with patient genomic DNA.

RESULTS: Copy number variations (CNV) in the size of 557kb to 40 Mb was detected in 12 of 47 patients (25.53%). The detected CNVs were researched and evaluated from the literature searches after Database of Genomic Variants (DGV), Database of genomic variation and phenotype in humans using Ensembl Resources (DECIPHER), International Standards for Cytogenomic Arrays and Public archive (ISCA) of interpretations of clinically relevant variants databases.

CONCLUSIONS: Conditions that are among the causes of hypotonia in newborn and infantile periods are genetic syndromes, muscle diseases, cranial malformations, metabolic diseases, especially peroxisomal and mitochondrial diseases. In order to make a differential diagnosis among this group of diseases, invasive tests such as EMG, Cranial MR and muscle biopsy are applied. As a result, in the presence of severe hypotonia in the neonatal and infantile period, the genetic evaluation of the patient can save the patient from the burden of unnecessary invasive tests for the diagnosis of many diseases that are the cause of the unknown hypotonia. Early diagnosis is also important in terms of prevention and early treatment of problems that may arise specific to the disease. It is important to diagnose the disease in the early period, as it will allow the patient to start rehabilitation earlier.

KEYWORDS: Hypotonia, Array-comparative Genomic Hybridization, Genetic, Copy Number Variations

Geliş Tarihi / Received: 05.05.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 08.09.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Emine İkbal ATLI

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

E-mail: emine.ikbal@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-9003-1449, 0000-0002-8967-6124, 0000-0001-7563-118X

GİRİŞ

"Hipotoni", uzuvlarda, gövdede veya kraniyo-fasiyal iskelet kaslarında azalmış tonusu belirtmek için kullanılan genel bir terimdir. Doğumda veya daha sonra çocukluk döneminde tespit edilebilir. Hipotoni insidansını, birçok farklı hastalığa eşlik eden bir bulgu olması nedeniyle belirlemek zordur. Önem derecesi son derece değişkendir ve altta yatan etiyojiye bağlıdır (1).

Hipotoniye yol açan hastalıklar genel olarak iki ana gruba ayrılır:

1) Belirgin kas güçsüzlüğünün eşlik etmediği non-paralitik grup (Santral hipotoni)

2) Kas güçsüzlüğünün klinik tabloya hâkim olduğu paralitik grup (Periferik hipotoni)

Ancak bazı multisistemik hastalıklarda hem santral sinir sistemi hem de periferik yapılar tutularak hipotoni gelişebilir (2, 3).

Santral Hipotoni Fenotipleri

| Akut Ensefalopatiler | Kronik Ensefalopatiler | Bağ Dokusu Hastalıkları |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| -Doğum Travması | -Serebral Malformasyonlar | -Konjenital Ligament Hastalıkları |
| -Hipoksik İskemik Ensefalopati | -Doğumsal Metabolik Bozukluklar | -Ehlers-Danlos Sendromu |
| -Hipoglisemi | -Peroxisomal Hastalıklar | -Osteogenesis Imperfecta |
| | -Kromozomal Hastalıklar | -Bening Konjenital Hipotoni |
| | -Tek gen Hastalıkları | |
| | -Hipotiroidi | |
| | -Raşitizm, Renal Tübüler Asidoz | |

Periferik Hipotoni Fenotipleri

| Spinal Müsküler Atrofi | Paralitik Poliomyelit | Nöromusküler Kavşak Hastalıkları | Nöromusküler Kavşak Hastalıkları | Kas hastalıkları |
|------------------------|-----------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| | | | -Botulizm | -Konjenital Miyopatiler |
| | | | -Hereditör Motor-Sensori Nöropati | -Konjenital Müsküler Distrofler |
| | | | -Konjenital Hipomiyelinizan Nöropati | -Konjenital Miyotonik Distrofi |
| | | | -Akut Demiyelinizan Polinöropati | -Metabolik Miyopatiler |
| | | | -Geçici Neonatal Miyastenia | -Endokrin Miyopatiler |
| | | | -Otoimmün Miyastenia | |
| | | | -Konjenital Miyastenik Sendromlar | |

Santral ve Periferik Hipotoninin Bir Arada Bulunduğu Fenotipler

| |
|--|
| Familiyal Disotomi |
| Hipoksik İskemik Ensefalopati |
| İnfantral Nöroaksonel Dejenerasyon |
| Lipid Depo Hastalıkları |
| Lizozomal Hastalıklar |
| Mitokondriyal Hastalıklar |
| İkincil Prenatal Asfiksiye Bağlı Motor Hastalıklar |

Tanıyı koymak, prognozu öngörebilmek, tedavi stratejileri ve ailenin daha sonra doğacak çocukları için tekrarlama riskini belirlemek açısından önemlidir. Nörolojik muayene ve beyin görüntülemesine ek olarak konvansiyonel si-

togenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler genetik testler klinik tanıyı desteklemek açısından önemlidir (4). Hipotonik bir çocukta düşünlmesi gereken, büyüyen ve giderek karmaşıklaşan durumların listesi nedeniyle, rasyonel bir tanısalla yaklaşım uygulanmalıdır (**Tablo 1**).

Tablo 1: Santral ve periferik hipotonili olguların klinik özellikleri

| Santral hipotoni | Periferik hipotoni |
|---|---|
| Diğer beyin işlevlerinde anormallikler | Tendon reflekslerinin azalması veya bulunmaması |
| Yüzde biçim bozukluğu | Postural reflekslerde hareketliliğin olmaması |
| Ellerin yumruk şeklinde olması | Fasikülasyon |
| Diğer organ anormallikleri | Kas atrofi |
| Potural refleksler süresince hareketlilik | Diğer organlarda hiçbir anormalliğin olmaması |
| Tendon reflekslerinin normal ya da canlı olması | Tendon reflekslerinin azalması veya bulunmaması |
| Vertikal suspansiyonda makaslama | |

En doğru genetik yönetim, psiko-sosyal destek, aile planlaması ve hasta-aile koruyuculuğuna yönelik uygun genetik danışmanlıktır. Hipotonik bir bebeğin veya çocuğun ilk değerlendirmesi sırasında, gebelik ve doğum öyküsünün yanı sıra en az üç kuşak soy ağacı (aile öyküsü ile birlikte) ve dismorfolojik klinik / nörolojik öykü dikkatli bir şekilde alınmalıdır. Gebelik öyküsü, polihidramnios, prenatal ultrasonografide anormallikler, fetal hareketlerin sıklığı ve kalitesi, anne maruziyeti ve gebelik uzunluğu gibi komplikasyonlar mutlaka sorgulanmalıdır. Uterusda fetal hareketlerin olmaması, konjenital kas distroflerini, konjenital miyotonik distrofiyi veya diğer birincil miyopatileri düşündürülebilir.

Doğum öyküsü, doğum şekli, komplikasyonlar, asfiksi kanıtı ve apgar skorlarını içermelidir.

Asfiksi ve düşük apgar skorları, yenidoğanın en yaygın nedenlerinden biri olan hipoksik-iskemik ensefalopatinin yaygın göstergesidir. Ek olarak, erken doğan bebeklere genellikle ikincil hipotoni eşlik eder ve erken doğmuş bir bebeğin genetik değerlendirmesi yapılmadan önce düzeltilmiş gebelik yaşı düşünülmalıdır (1). Hipotoni, minor veya major malformasyonlarla ve bilişsel yetersizlik ile birlikte olduğu zaman otozomal kromozom anormallikleri düşünülmalıdır. Aralarında klinik farklılıklar bulunan değişik kromozom anormallikleri ve sendromlarda atipik yüz görünümü, el ve ayakta dismorfik bulgular veya diğer organ malformasyonları bulunabilir (5). Hipotoni, çok sayıda genetik sendromun bir özelliğidir. Hipotoninin eşlik edebileceği bazı genetik hastalıklar; Down sendromu, Prader-Willi sendromu, Trizomi 18, Trizomi 13, Akondroplazi ve diğer iskelet displazileri sayılabilir (6). Genetik testlerdeki son gelişmeler,

moleküler tanıların daha da genişleyen yelpazesi spinal müsküler atrofi, konjenital miyotonik distrofi, Prader-Willi sendromu ile hastalık altında yatan mutasyonların (konjenital kas distrofileri ve birkaç konjenital miyopati) tanımlanması, bu semptomu olan çocuklara spesifik tanı imkanı sağlar. Hipotoni, diğer birçok kromozom anormalliklerinin bir özelliğidir; karşılaştırılabilir genomik hibridizasyon (aCGH) başlıca klinik özelliği hipotoni olan, yakın zamanda tanımlanmış 17q21.31 mikrodelesyon sendromu ve Phelan-McDermid sendromu (22q13 delesyon) gibi daha birçok delesyon/duplikasyon sendromunun keşfedilmesini sağlamıştır (7, 8).

aCGH analizi ile saptanan klinik önemi belirsiz (VUS) kopya sayısı varyantlarının (CNV) ortaya çıkmasıyla ilgili endişeler artmaktadır. Bu testlerde bulunan anormalliğin hastalığın özelliklerine sebep olup olmadığı belirsiz olduğundan, bu durumlarda genetik danışmanlık zor olabilir.

Böyle bir durumda, olası ilişkiyi belirlemek için DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk>), ISCA, ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) gibi açık erişimli veri tabanlarından ve aile segregasyon analizinden yararlanılmaktadır (1, 9).

Bu doğrultuda polikliniğimize başvuran hastalar arasından hipotoni tanısı almış olanlarda olası kopya sayısı değişimlerini tespit etmeyi amaçladık. Böylece var olan hipotoni durumunun kromozomal düzeyde bir bozukluk nedeniyle gelişip gelişmediği ortaya çıkarılmış olacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı alındıktan sonra, tüm hastalardan sözlü ve yazılı onam formu alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde tasarlandı.

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi polikliniğine 2017 - 2019 yılları arasında baskın hipotoni fenotipleri olan 47 çocuk hasta (30 K, 17 E) çalışmaya dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması +/-2,02. Hastaların 4'ü

yeni doğan, 28'i 1 - 12 aylık, 15'i 2 - 13 yaşları arasındaydı. Kalıtsal hastalığı olmayan ve 35 haftadan az gebelik yaşı olmayan hastalar çalışmaya katıldı. Tıbbi kayıtları kontrol ederek veya katılımcıların vasileriyle görüşerek tüm vakaların ve kontrollerin genetik olarak ilgisiz olduğunu gördük. Hastalardan EDTA'lı tüpe alınan 2 cc periferik venöz kandan genomik DNA izolasyonu yapılarak, aCGH çalışması gerçekleştirildi. Oligonucleotide aCGH, üreticinin protokolüne göre 180.000 oligonucleotide microarray (Sure Print G3 Human 4x180k CGH Mikroarray Kiti, Agilent Technologies, Santa Clara, CA) ile lenfositlerden ekstrakte edilen gDNA'lar üzerinde gerçekleştirildi. 4 x 180K platformu, ortalama mekansal çözünürlüğü 13 - 25kb olan 170.000'den fazla 60-mer oligonükleotid probundan oluşur. Slaytlar, Agilent mikrodizi tarayıcı G2565CA üzerinde tarandı. Görüntü verileri çıkarıldı ve Feature Extraction Agilent Technologies (9.5.3.1) ile metin dosyalarına dönüştürüldü. Anormal bir log oranı veren en az üç bitişik oligonükleotidin, bir kopya sayısı değişikliğini (copy number variation, CNV) işaret ettiği düşünülmüştür. Sonuçlar hg19 genom versiyonunda verilmektedir.

CNV'nin heterozigot bir delesyonun olarak tanımlanması için log₂ratio Cy5 / Cy3'ün -0.8 ila 1 olması beklenir.

ETİK KURUL

T.C. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınmıştır (TUTF-BAEK 2018/161).

BULGULAR

Çalışmamıza hipotoni bulgusu olan 47 çocuk hasta (30 K, 17 E) dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması YAŞ+/-2,02. Hastaların 4'ü yeni doğan, 28'i 1-12 aylık, 15'i 2-13 yaşları arasındaydı. 47 hastanın 12'sinde (%25,53) 557kb ila 40 Mb arası büyüklükte CNV saptandı (**Tablo 2**). Hastaların majör ve minör bulguları ile aCGH analizi sonuçları yer almaktadır (**Tablo 3**). 12 patojenik CNV'nin 1 tanesi (15q11.2-q12.1) haricinde hepsi denovo olarak tespit edilmiştir.

Tablo 2: Hastalarda tespit edilen CNV değişimleri, büyüklükleri ve gen içerikleri

| No | Krom. No | Bant aralığı | Başlangıç | Bitiş | Prob | Büyükük | Gen |
|----|----------|-----------------|-----------|-----------|------|----------|----------------|
| 1 | krom.22 | q13.31 - q13.33 | 45988776 | 51193680 | 254 | 5205 kb | 63 gen içerir |
| 2 | krom.5 | p15.33 - p13.1 | 113826 | 40841591 | 1418 | 40727 kb | 208 gen içerir |
| 3 | krom.21 | q22.2 - q22.3 | 41445479 | 48084156 | 338 | 6638 kb | 125 gen içerir |
| 4 | krom.4 | q22.3 - q25 | 96603755 | 109421126 | 406 | 12817 kb | 70 gen içerir |
| 5 | krom.15 | q11.2 - q13.1 | 23707452 | 28492171 | 629 | 4784 kb | 110 gen içerir |
| 6 | krom.1 | q21.3 | 152954890 | 153149003 | 8 | 194 kb | 11 gen içerir |
| 7 | krom.11 | q14.1 - q14.3 | 84395110 | 90301373 | 203 | 5906 kb | 41 gen içerir |
| 8 | krom.14 | q24.3 - q32.33 | 78286331 | 107287505 | 1132 | 29001kb | 288 gen içerir |
| 9 | krom.2 | q37.2 - q37.3 | 236789722 | 243040276 | 294 | 6250kb | 84 gen içerir |
| 10 | krom.1 | p31.1 - p21.2 | 73739318 | 102123158 | 952 | 28383kb | 189 gen içerir |
| 11 | krom.15 | q23 | 70788028 | 71345650 | 22 | 557kb | 6 gen içerir |
| 12 | krom.1 | p31.3 - p31.1 | 68829709 | 72182540 | 113 | 3352kb | 17 gen içerir |
| | krom.15 | q13.2 - q13.3 | 30819465 | 32635959 | 78 | 1816kb | 11 gen içerir |

Tablo 3: Anomali saptanan hastaların klinik ön tanıları ile aCGH analizi sonuçları

| No | Cinsiyet | Yaş | aCGH analizi sonucu | Klinik ön tanı |
|-----|----------|------|---------------------------------|---|
| 1. | K | 1 | 22q13.1q13.33 delesyon | Hipotoni |
| 2. | K | Y.D. | 5p15.33-p13.1 duplikasyon | Hipotoni, konvülsiyon |
| 3. | K | 5 | 21q22.2-q22.3 delesyon | Hipotoni, konuşma geriliği |
| 4. | E | 1 | 4q22.3-q25 del | Hipotoni |
| 5. | E | 1 | 15q11.2q12.1 del | Hipotoni |
| 6. | K | 4 | 1q21.3 duplikasyon | Hipotonik infant, büyüme gelişme geriliği |
| 7. | K | 1 | 11q14.1-q14.3 delesyon | Hipotoni |
| 8. | E | 1 | 14q24.3-q32.33 duplikasyon | Hipotoni |
| 9. | K | 1 | 2q37.2q37.3 delesyon | Hipotoni |
| 10. | K | 2 | 1p31.1p21.2 duplikasyon | Hipotoni, konuşma geriliği |
| 11. | K | 2 | 15q23 duplikasyon | Hipotoni |
| 12. | K | 1 | 1p31.3 del / 15q13.22-q13.3 del | Hipotoni, MPS |

Y.D: Yenidoğan MPS: Mukopolisakaridozis

TARTIŞMA

Yenidoğan ve infantil dönemde hipotoni nedenleri arasında yer alan tablolar, genetik sendromlar, kas hastalıkları, kranial malformasyonlar, metabolik hastalıklardan özellikle peroksizomal ve mitokondriyal hastalıklardır. Bu grup hastalıklarda ayırıcı tanıda EMG, kranial MR ve kas biyopsisi gibi invazif testler yapılmaktadır. Yeni doğan veya Çocuk Hastalıkları uzmanı hastasında dismorfik yüz bulguları saptadığında öncelikle kromozom analizi yapılmasını önerir. Eğer kromozom analizi sonucu normal olarak saptanırsa, spesifik genetik tanısı ancak net bir hastalık tanısı düşünülmediğinde, o hastalığa özgü gen bölgesine/bölgelerine özgü bir genetik testle saptanabilmektedir. Böyle bir durumda aCGH analizi yüksek çözünürlükte kromozomal tarama için önerilen moleküler sitogenetik testtir. aCGH, yenidoğan ve infantil dönemde ciddi hipotoni varlığında, sebebi bilinmeyen hipotoninin nedenini oluşturan pek çok hastalığın tanısı için yapılacak gereksiz

invasif testlerin yükünden hastayı kurtarmak için seçilebilecek bir genetik tanı testidir. Erken tanı, ayrıca, hastalığa özgü ortaya çıkabilecek problemlerden korunma ve erken tedavi seçenekleri açısından da bir o kadar önemlidir.

Hastalığın erken dönemde tanısını koymak rehabilitasyona daha erken başlama imkânı sağlayacağından önem arz etmektedir (10).

Çalışmamızda, izole hipotoni ile Genetik Hastalıklar Tanı Merkezimize müracaat eden 1 yaşındaki erkek bebek hastamızda, 443.9 kb büyüklüğünde, 22q13.31-q13.33 delesyonu saptadık (Tablo 2). Phelan-McDermid sendromu olarak da bilinen 22q13.3 delesyon sendromu, 22. kromozomun küçük bir bölgesinin delesyonundan kaynaklanmaktadır. 22q13.3 delesyon sendromu (veya Phelan-McDermid sendromu, MIM 606232) gelişimsel gecikme, eksik veya ciddi şekilde gecikmiş konuşma, neonatal hipotoni, otistik davranış, normalden hızlanan büyümeye varan ve küçük dismorfik yüz özellikleri ile karakterizedir (11, 12). Hastamız bu bulgulardan neonatal hipotoni ile örtüşen bir fenotipe sahipti. Hipotoni ve konvülsiyon bulguları ile tarafımıza müracaat eden yeni doğan dönemindeki hastamızda, 40 Mb'lık, 208 geni kapsayan, 5p13.1-15.33 duplikasyonu saptadık (Tablo 2). Hastamızda hipotoni yanı sıra saptanmış olan, gelişimsel gecikme, hipertelorizm, retromikrognati ve düşük yerleşimli kulaklar hem Cri-du-Chat sendromunun hem de trisomy 5p sendromunun ortak özellikleridir (13). Hastamızda saptamış olduğumuz 5p13.3-p15.31 duplikasyonu, Trisomy 5p sendromu için öngörülen 5p10-p13.1 kritik bölgesinin hemen dışında yer almaktadır. Bununla birlikte, genel olarak 5p13'e yakın bölgelerin kopya sayısı artışlarının trizomi 5p fenotipine benzediği, 5p13'ün distal bölgelerini içeren kopya sayısı artışlarının ise daha büyük önem taşıdığı bildirilmiştir (14).

Hipotoni ile birlikte konuşma geriliği şikayetleri olan 5 yaşındaki kız hastamızda, yapılan aCGH analizi sonucunda, kromozom 21q22.2-q22.3 bölgesinde, 6638 kb büyüklüğünde delesyon saptadık (Tablo 2). 21q'da kısmi monozomi nadir görülen bir durumdur ve bugüne kadar literatürde yaklaşık 50 vaka bildirilmiştir. Literatürde kısmi kromozom 21 monozomisi beyin disgenезisi, geniş dismorfik özellikler ve kalp

anomalileri gibi ciddi klinik fenotiplerle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bazı hastalarda ise çok az dismorfik özellik veya konjenital anomaliler rapor edilmiştir (15). Olgumuzda saptamış olduğumuz delesyon 41445479-48084156 pozisyonuna kadar örtüşen bir delesyon bölgesine tekabül etmiştir. Literatürlerde bildirilmiş olan diğer çalışmalar ile karşılaştırdığımızda, 21q delesyonu için rapor edilmiş olgularda CLDN14, SIM2, DYRK1A, KCNJ6, BRWD1 ve DSCAM genleri kapsayan delesyonların fenotipe etkisinin önemli olduğu bildirilmiştir. Hastamızda saptamış olduğumuz delesyon bölgesi de DSCAM genini kapsamaktaydı. Tüm hastalarda bu genlerin beyin gelişimindeki rolünü vurgulayan mikrosefali, epilepsi, beyin atrofi ve retromikrognati rapor edilmiştir (16). Bu güne kadar literatürde 21q delesyonu ile ilişkili rapor edilmiş olan olgular arasında hipotoninin de eşlik ettiği ilk olgu tarafımızca saptandı. 1 yaşında izole hipotoni şikâyeti olan erkek hastamızda kromozom 4q22.3-q25 bölgesinde, 12Mb büyüklüğünde delesyon saptadık (Tablo 2). Kromozom 4q delesyonu nadir görülen bir durumdur. Bununla birlikte, kafatası ve yüz (kraniyofasiyal) bölgesinin ayırt edici malformasyonları, doğumda mevcut olan kalbin yapısal malformasyonları (konjenital kalp kusurları), el ve ayak anormallikleri ve / veya diğer fiziksel anormallikler 4q delesyonunda bildirilmiştir. Ek olarak, bu olgularda genellikle hafif, orta veya şiddetli zihinsel gerilik, zihinsel ve fiziksel aktivitelerin koordinasyonunu gerektiren becerilerin kazanılmasındaki gecikmeler (psikomotor gerilik) bildirilmiştir. Her ne kadar 4q delesyonuna sahip olgularda doğum ağırlığı genellikle normal olsa da, etkilenen bebeklerin çoğunda doğum sonrasında büyüme geriliği bildirilmiştir. Ayrıca bazı bebek olgularda düşük kas tonusu (hipotoni) ve / veya beyinde kontrolsüz ani elektriksel aktivite atakları (nöbetler) rapor edilmiştir (17). Hastamızda ise literatürde 4q delesyonu ile ilişkili bildirilmiş olan fenotipik bulgulardan sadece hipotoni saptandı.

Angelman sendromu ön tanısı ile tarafımıza müracaat eden ve fizik muayenesinde ağırlıklı olarak hipotonisi olan 1 yaşındaki erkek hastamızda yapılan aCGH analizi sonucunda 15q11.2-q12.1 delesyonu saptadık. Hastanın anne ve babasına yapılan aCGH analizi sonu-

cunda annenin de 15q11.2-q12.1 delesyonuna sahip olduğunu saptadık (Tablo 2). Klinik bulguların uyumlu olduğu tespit edilmiştir. 4 yaşında büyüme gelişme geriliği olan hipotonik infant, kız hastamızda yapılan aCGH analizi sonucunda kromozom 1q21.3 bölgesinde, 194.114 kb büyüklüğünde duplikasyon saptadık (Tablo 2). Duplikasyon bölgesi ile ilişkili olarak literatürde; epilepsi, otizm, şizofreni, entelektüel yetersizlik, makro/mikrosefali, dismorfik bulgular, kalp defektleri, hipotoni, focal kortikal displazi ve nöbet bildirilmiştir (18).

Hastamızda bildirilen bulgulardan mikrosefali, entelektüel yetersizlik ve hipotoni mevcuttu. İzole hipotoni tanısı ile tarafımıza müracaat eden kız bebekte yapılan aCGH analizinde kromozom 11q14.1-q14.3 bölgesinde, 5906 kb büyüklüğünde delesyon saptadık (Tablo 2). Literatürde, kromozom 11'in uzun kolunun terminal delesyonları çok sayıda bildirilmiş olup, Jacobsen sendromu (OMIM 147791) ile ilişkilendirilmiştir. Aksine, kromozom 11'in uzun kolunun interstisyel delesyonları, geleneksel karyotip yapıldığında bant paternleri (11q14 ve 11q22) arasındaki benzerlik nedeniyle daha az yaygındır ve sıklıkla iyi haritalandırılamaz. Literatürde 11q14 delesyonu saptanan hastalarda lökodistrofi, tirozinaz negatif okülokutanöz albinizm, hafif / şiddetli gelişimsel gecikme, kısa boy / büyüme gecikmesi, migrognati ile veya migrognati olmadan yüksek damak veya yarı damak / dudak ve küçük dijital anomaliler bildirilmiştir (19). Diğer klinik özellikler arasında iskelet ve beyin anomalileri, kraniyal dismorfizm (mikrosefali, trigonosefali), retinal disgenez / eksüdatif vitreoretinopati (EVR), genital anomaliler, böbrek anomalileri ve kalp defektleri rapor edilmiştir (20). Literatürde bildirilmiş olan bu bulgulara rağmen hastamızda uyumlu olarak sadece hipotoni ve hafif mikrosefali tespit edilmiştir.

Hipotoni ön tanısı olan 1 yaşında erkek hastamızda, yapılan aCGH analizi sonucunda kromozom 14q24.3-q32.33 bölgesinde, 29,001 kb büyüklüğünde duplikasyonu saptadık (Tablo 2). Literatürde bu olgularda, fenotipik bulguların çok özgün olmadığı, ancak bazı durumlarda çocukluk çağında kısa boy; gelişimsel gecikme; konuşma gecikmesi ve öğrenme güçlüklerinin olduğu rapor edilmiştir. Hastamızda da bu du-

ruma uyumlu olarak kısa boy ve gelişimsel gecikme hipotoniye eşlik ediyordu. Bazı durumlarda, ellerde tek bir avuç içi kıvrımı, kısa veya konik parmaklar dahil olmak üzere olağandışı özelliklerin olabileceği; 14q24-q32 duplikasyonu olan iki bebekte, bitişik parmaklarla örtüşen benzer uzun başparmak ve orta parmak desenine sahip oldukları bildirilmiştir. İki çocuk, genellikle ameliyatla düzeltme gerektiren ayağın aşağı ve içeri doğru baktığı talipes equinovarus pozisyonunda (clubfeet) doğmuştur. 14q23.3-q32.3 bölgesini kapsayan daha küçük duplikasyona sahip olgularda, fenotipik bulguların genellikle daha hafif ve daha az genel gelişimsel gecikme içerdiği bildirilmiştir (21).

Hipotoniye ek olarak büyüme ve gelişme geriliği olan yeni doğan dönemindeki hastamızda yapılan aCGH analizi sonucunda, kromozom 2q37-q37.3 bölgesinde, 6250 kb büyüklüğünde delesyon saptadık (Tablo 2). Delesyon bölgesi ile ortak kromozomal bölgeyi kapsayan bugüne kadar bildirilen olgularda; özellikle erken dönem bebeklikte düşük kas tonusu, hipotoni, beslenme zorlukları bildirilmiştir. Sonraki dönemlerde gelişme geriliği, düşük kas tonusu ve gevşek eklemler, yüz görünümü, eller ve ayaklarda karakteristik değişiklikler, öğrenme güçlükleri, yavaş yavaş çok fazla kilo alma eğilimi, bazılarında, zor davranış ve otizm benzeri bir bozukluğun bazı özellikleri, birkaçında nöbetler, egzama, astım ve sık göğüs ve kulak enfeksiyonları rapor edilmiştir (22).

Konuşma geriliği ve hipotoni ön tanısı ile tarafımıza müracaat eden 2 yaşındaki kız hastamızda, yapılan aCGH analizi sonucunda kromozom 1p31.1-p21.2 bölgesinde, 28 Mb büyüklüğünde duplikasyon saptadık (Tablo 2). Duplikasyon bölgesi ile ilişkili olarak literatürde bildirilmiş olan vakalarda zihinsel engel, şiddetli konuşma eksikliği, hafif dismorfik özellikler ve otizm spektrum bozukluğu unsurları ile hiperaktivite bildirilmiştir (23). Özellikle kromozom 1p31 bandına ait duplikasyonlarda düşük doğum ağırlığı, mikrosefali, yarık veya yüksek kemerli damak ve brakidaktili bildirilmiştir. Erkek hastaların tümünde 1p31 duplikasyon bölgesi için kriporşidizm rapor edilmiştir. 1p duplikasyonlarında, tanımlanmış olan yüz anomalileri kısa palpebral fissürler, geniş burun köprüsü, bul-

böz burun ucu, bilateral pitoz, vb. değişiklikleri içermektedir. Beşinci parmakların klinodaktili de bildirilmiş olan fenotip özellikleri arasında yer almaktadır. Şimdiye kadar, patella yokluğu benzersiz bir bulgu olarak bildirilmiştir (24). 2 yaşında izole hipotoni öyküsü olan kız hastamızda yapılan aCGH analizi sonucunda kromozom 15q23 bölgesinde 557 Kb büyüklüğünde duplikasyon saptadık (Tablo 2).

Literatürde bu bölge ile ilişkili tek bir olgu rapor edilmiştir. Olgu yenidoğan döneminde olup, daralmış toraks ve şiddetli pulmoner hipoplazi ile ilişkili omfalosel, kardiyak herniasyon ile diyafragma defekti, lomber omurga angulasyonu, bağırsak malrotasyonu ve kısa, iki damarlı göbek kordonu bildirilmiştir (25). DGV, DECIPHER ve ClinVar veri tabanlarında benzer kazançlar tanımlanmamış olsa da, eşzamanlı diğer anomalileri olan bebeklerde bu bölgeyle çakışan daha büyük kopyalar tespit edilmiştir. 1 yaşında izole hipotoni şikâyeti ile tarafımıza müracaat eden kız hastamızda yapılan aCGH analizi sonucunda, kromozom 1p31.3 bölgesinde, 3352 Kb büyüklüğünde delesyona ek olarak kromozom 15q13.22-q13.3 bölgesinde 1816 Kb büyüklüğünde delesyon saptadık (Tablo 2). Delesyon bölgeleri ayrı olarak değerlendirildiğinde, kromozom 15q13.22-q13.3 bölgesi delesyona sahip olan hastalar, hafif - orta derecede zihinsel gerilik veya öğrenme güçlüğüne sahip olabilir veya bilişsel eksiklikleri olmayabilir. Bazı hastalarda epilepsi vardır. Delesyon bölgesine ait çeşitli dismorfik özellikler tanımlanmış olmakla birlikte tutarlı veya tanınabilir bir fenotip yoktur (26). Bu bölgenin homozigot delesyonuna sahip olan hastalarda, epileptik ensefalopati, hipotoni ve zayıf büyüme ile ciddi nörolojik gelişimsel problemler bildirilmiştir. Miller ve ark. (2009)'ları, birbiri ile bağlantısız 5 hastada, aCGH analizi ile tanımlanan, büyüklükleri 1,50 ile 1,93 Mb arasında değişen 15q13.2-q13.3 delesyonu bildirmişlerdir (27). Hastaların tamamında ince dismorfik özellikler, bozulmuş dil becerileri ve gelişimsel gecikme rapor edilmiştir. Bir hastada zihinsel yetmezlik ve 4'ünde ortalamanın altında ortalama zekâ, bunlardan ikisinde de önemli öğrenme güçlüğü saptanmıştır. Hastalarda sıklıkla disartikülasyonlu oromotor dispraksi, bazılarında hafif motor gecikme bildirilmiştir. Çoğu hasta, otizm spektrum bozukluğu veya otistik

özelliklerin yanı sıra; dikkat, hiperaktivite, ruh hali düzenlemesi ve dürtüsel davranışlarla ilgili zorluklara sahipti. Miller ve ark. (2009)'larının çalışmasında hastalardan ikisinin 15q13.2-q13.3 mikrodelsiyonunu öğrenme güçlüğü çeken annelerinden kalıtılmış oldukları bildirilmiştir. Literatürde 1p31.3 delesyonu, obezite, çoklu psikiyatrik tanılarını içeren davranışsal problemler, hafif zihinsel bozukluk, yüz dismorfizmi fenotipleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu bölgede özellikle, LEPR ve JAK1 genlerini kapsamayan, ancak NFIA genini kapsayan delesyonlar tipik olarak, korpus kallozum ve ventrikülomegali ve kraniofasial anomaliler, metopik sinostoz, idrar yolu anormallikleri, hipotoni dahil olmak üzere yapısal beyin anormallikleri ve gelişimsel gecikmeler ile ilişkilendirilmiştir (28).

Yenidoğan ve infantil dönemde hipotoni nedenleri arasında yer alan tablolar, genetik sendromlar, kas hastalıkları, kranial malformasyonlar, metabolik hastalıklar özellikle peroksizomal ve mitokondriyal hastalıklardır. Bu grup hastalıklar arasında ayırıcı tanısı yapabilmek için EMG, Kranial MR ve kas biopsisi gibi invazif testler uygulanır.

Özellikle minör konjenital bulguları ya da dismorfik bulgular hipotoniye eşlik ediyorsa bu olgularda kromozomal bir kopya sayısı değişimi olma ihtimali artar. Bu nedenle hasta değerlendirilmesinde bu özellikler dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak, yenidoğan ve infantil dönemde ciddi hipotoni varlığında hastanın genetik açıdan değerlendirilmesi, sebebi bilinmeyen hipotoninin nedenini oluşturan pek çok hastalığın tanısı için yapılacak gereksiz invazif testlerin yükünden hastayı kurtarabilir. Erken tanı, ayrıca, hastalığa özgü ortaya çıkabilecek problemlerden korunma ve erken tedavisi açısından da bir o kadar önemlidir. Hastalığın erken dönemde tanısını koymak, hastanın rehabilitasyonuna daha erken başlama imkânı sağlayacağından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lisi EC, Cohn RD. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(7):586-99.

2. Tansuğ N. Hipotonik infant. *Türkiye Klinikleri J Pediatr – Special Topics* 2004;2(7):763-772.

3. Gowda, V, Parr, J, Jayawant, S. Evaluation of the floppy infant. *Pediatr Child Health* 2008; 18:17-21.

4. Aydın K. Hipotonik yenidoğanın değerlendirilmesi. *Sendrom Dergisi: Yenidoğan Özel Sayısı* 2007; 19 (11): 139-142.

5. Karaali Savrun F, Uzun N, Kızıltan M. Hipotonik bebeklerin elektrofizyolojik değerlendirilmesi. *Yeni Symposium* 2001; 39 (2): 70-73.

6. Wang Y, Peng W, Guo HY, et al. Next-generation sequencing-based molecular diagnosis of neonatal hypotonia in Chinese Population. *Sci Rep* 2016; 6:288-290.

7. Koolen DA, Vissers LE, Pfundt R, et al. A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common inversion polymorphism. *Nat Genet* 2006;38(9):999-1001.

8. Phelan, M.C. Deletion 22q13.3 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3, 14.

9. Lu XY, Phung MT, Shaw CA, et al. Genomic imbalances in neonates with birth defects: high detection rates by using chromosomal microarray analysis. *Pediatrics* 2008;122(6):1310-1318.

10. Preka E, Paoloni-Giacobino A, Sloan-Béna F et al. Atypical Hypotonia-Cystinuria a New Case: Genotype-Phenotype, Description. *J Genet Disor Genet Rep* 2018; 7:3.

11. Lister Hill National Center for Biomedical Communications U.S. National Library of Medicine Published: May 26, 2020, <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/22q133-deletion-syndrome>.

12. Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Mol Syndromol* 2012;2(3-5):186-201.

13. Krgovic D, Blatnik A, Burmas A, Zagorac A, Kokalj Vokac N. A coalescence of two syndromes in a girl with terminal deletion and inverted duplication of chromosome 5. *BMC Med Genet* 2014; 15:21.

14. Velagaleti GV, Morgan DL, Tonk VS. Trisomy 5p. A case report and review. *Ann Genet* 2000;43(3-4):143-145.

15. Roberson ED, Wohler ES, Hoover-Fong JE, et al. Genomic analysis of partial 21q monosomies with variable phenotypes. *Eur J Hum Genet* 2011;19(2):235-238.

16. Hussein IR, Bassiouni R, Chaudhary A, Malki A, Alqah-tani M. Case Report: Interstitial Deletion 21q22.13-Q22.3 in a Male Patient with Developmental Delay, Holoprosencephaly, Dismorphic Features, and Multiple Congenital Anomalies. *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis* 6 (2015): 1-7.

17. National Organization for Rare Disorders (NORD) 2009. <https://rarediseases.org/rare-diseases/chromosome-4-monosomy-distal-4q/>

18. Milone R, Valetto A, Battini R, et al. Focal cortical dysplasia, microcephaly and epilepsy in a boy with 1q21.1-q21.3 duplication. *Eur J Med Genet* 2016;59(5):278-282.

19. Goizet C, Coupry I, Rooryck C, et al. Molecular characterization of an 11q14.3 microdeletion associated with leukodystrophy. *Eur J Hum Genet* 2004;12(3):245-250.

20. Papoulidis I, Paspaliaris V, Siomou E, et al. Interstitial deletion at 11q14.2-11q22.1 may cause severe learning difficulties, mental retardation and mild heart defects in 13-year old male. *Mol Cytogenet* 2015; 8:71.

21. Understanding Chromosome Disorders. Rare Chromosome Disorder Support Group, 2007. <https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%2014/14q%20distal%20duplications%20FTNW.pdf>
Erişim: 13.02.2020

22. Lister Hill National Center for Biomedical Communications U.S. National Library of Medicine 2020. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/2q37-deletion-syndrome>
Erişim: 21.02.2020

23. Brecevic L, Rincic M, Krsnik Z, et al. Association of new deletion/duplication region at chromosome 1p21 with intellectual disability, severe speech deficit and autism spectrum disorder-like behavior: an all-in approach to solving the DPYD enigma. *Transl Neurosci* 2015;6(1):59-86.

24. Belengeanu, V, Gug C, Belengeanu A. Partial duplication (1)(p22.1p31.1) report on a boy with mental retardation, abnormal genitalia and absent patellae. *TMJ* 2005;55:3.

25. Zhou HF, O'Connor CJ, Gangahar C, Dehner LP. 15q23 Gain in a Neonate with a Giant Omphalocele and Multiple Co-Occurring Anomalies. *Case Rep Pediatr* 2018; 2018:8702568.

26. Van Bon BW, Mefford HC, Menten B, et al. Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome. *J Med Genet* 2009;46(8):511-523.

27. Miller DT, Shen Y, Weiss LA, et al. Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. *J Med Genet* 2009;46(4):242-248.

28. Petti M, Samanich J, Pan Q, et al. Molecular characterization of an interstitial deletion of 1p31.3 in a patient with obesity and psychiatric illness and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2011;155A (4):825-832.