

DOI: 10.4274/tpa.19



## Dirençli epilepsi olgusunda mozaik ring kromozom 6 ve klinik önemi

### *Mosaic ring chromosome 6 and clinical significance in resistant epilepsy*

#### Sayın Editör,

Epilepsi, merkezi sinir sisteminde (MSS) bir grup nöronun ani, anormal, aşırı ve senkronize deşarjları sonucu ortaya çıkan nöbetlerle seyreden nörolojik bir hastalıktır (1). Epilepsili hastaların yaklaşık %40'ının etiolojisinde monojenik, kromozomal ve çok etmenli kalıtmıli genetik hastalıklar bulunmaktadır (2). Epilepsi ile birlıklilik gösteren kromozomal bozuklukların çoğunda çok önemli dismorfik özellikler bulunmaktadır (3). Biz tedaviye dirençli epilepsi ile kliniğimize yönlendirilen periferik kandan kromozom analizi sonucu mos 47,XY,+r(6)[3]/ 46,XY, r(6)[40]/ 45,XY,-6[7] olarak bulunan yedi yaşındaki erkek hastayı sunduk. Bu olgu üzerinden epilepside klinik ve temel mekanizmaların anlaşılmasında sitogenetik tekniklerin kullanımı ve çok disiplinli çalışmanın önemini tartışmayı amaçladık.

Aralarında akrabalık bulunmayan ailenin, zeka geriliği olan çocuk, tekrarlayan düşük öyküsü yoktu. Sağlıklı anne babanın ikinci gebeliğinden olan hastamızın perinatal sorgulamasında özellik yoktu. Yapılan fiziksel muayenede ağırlığı 20 kg (10-25 persantil), boyu 104 cm (<3 persantil), baş çevresi 46 cm (<3 persantil) olarak ölçüldü. Hastanın iki taraflı geniş ve sınırdaki düşük kulaklar, brakisefali, düşük ön saç çizgisi, geniş ve belirgin burun, mikrognati ve mikrosefali gibi dismorfik özellikleri vardı. Bunlara ilaveten hastada yüksek damak, düzensiz ve çapraşık diş yapısı vardı (Resim 1). Hastamızda nöromotor gelişme geriliği vardı. Fizyoterapi eğitimleri ile son bir yıldır desteksiz yürümeye başladığı ifade edildi. Hasta konuşma terapisi almaktaydı. Buna rağmen 3-4 kelimelik uzun cümle kuramıyor ve duraksayarak konuşuyordu. Karın ultrasonografisi (USG), beyin manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve metabolik tarama testleri normal olarak bulundu. Hastada WISC-R ile zeka seviyesi (IQ = 43) olarak ölçüldü. Uyku elektroensefalografisinde (EEG) yaygın epileptik değişiklikler görüldü. Hastamıza altı aylık iken epilepsi tanısı konduğu ancak farklı bileşimlerde kullanılan tüm antiepileptik ilaçlara rağmen haftada iki kez yaygın nöbet

geçirdiği annesi tarafından ifade edildi. Hastaya dismorfik özellikleri, epilepsi ve zeka gelişim geriliği nedeniyle periferik kandan kromozom analizi yapılması planlandı. Hastanın karyotip analizinin yapılabilmesi için fitohemaglütinin (FHE) ile uyarılmış periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları tripsin giemsa bantlama yöntemi (GTG) kullanılarak boyandı. Elde edilen prometafazların sitogenetik incelemesinde mos 47,XY,+r(6)[3]/ 46,XY,r(6)[40]/ 45,XY,-6[7] kromozom kuruluşu saptandı (Resim 2). Ring kromozomun CBG bantlamada tek sentromere sahip olduğu gözlemlendi. Anne ve baba karyotipleri sırasıyla 46,XX ve 46,XY normal olarak değerlendirildi.

Ring kromozomu, normal bir kromozomun iki ucunun kırılıp halka oluşturacak şekilde birbirine yapışması ile meydana gelen

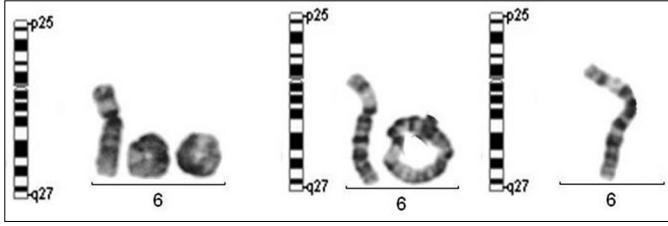


**Resim 1.** İki taraflı geniş ve sınırdaki düşük kulaklar, geniş ve belirgin burun, mikrognati ve mikrosefali gibi dismorfik özellikler izlenmektedir

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Zeynep Ocak, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Bolu, Türkiye

E-posta: zeynep\_ipek@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 09.06.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.07.2012

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing



**Resim 2. Belirli kromozom analizinde G bantlama ile saptanan mos 47,XY,+r(6)[3]/ 46,XY, r(6)[40]/ 45,XY,-6[7] karyotipine ait ring kromozom 6 görüntüsü**

yapısal bir kromozomal değişiklik olarak tanımlanmıştır. Ring kromozomlar nadir görülürler ve genellikle de novo'dur (3). Ring kromozom saptanan hastaların %90'dan fazlasının nadir olduğu gözlemlenmiştir. Olgudan olguya uçlarda delesyona uğrayan maddenin miktarı değişeceğinden fenotip ve genotip farklılıkları gözlenebilmektedir (3,4). Ring kromozom 6 ilk defa Moore ve ark. (4) tarafından gelişme geriliği olan bir çocukta tanımlanmıştır. Daha sonra nadir olarak farklı bölgelerden olgular bildirilmiştir. Bildirilen bu hastalara genellikle doğum sonrasında tanı konmuştur ancak, doğum öncesi dönemde tanı konulan olgular da bildirilmiştir (3-6). Literatürde günümüze kadar bildirilmiş olan ring kromozom 6 saptanan çocukların normal zeka düzeyinden epilepsi, hidrosefali, mikrosefali ve zeka geriliğini içeren nörolojik ve dismorfik bulgulara sahip farklı bir klinik yelpaze sergileyebildiği görülmüştür (5,6). Bizim sunduğumuz olguda bu olgular ile benzer şekilde mikrosefali, geniş düşük kulaklar gibi dismorfik özellikler saptanmıştır. Ancak hastamız için asıl önemli olan bulgu tedaviye dirençli epilepsi ve zeka geriliğidir. Jalal ve ark. (7) kromozom 6p delesyonunun sebep olduğu fenotipik özellikler ile ring kromozom 6 sonucu oluşan fenotiplerin benzer özelliklere sahip olabileceğini belirtmişlerdir (7,8). Kara ve ark. (3), de novo mozaik ring kromozom 6 ve kromozom 6q ucunda oluşan delesyonların hasta kliniklerinin birbirlerinden farklı olmasına neden olduğunu göstermişlerdir. Bu durumun ring kromozomun mitozda stabil olamamasından, hücrelerin mozaiklik durumu ve delesyona uğrayan bölgelerin farklılığı nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

Literatürde "linkage" analizleri ile bazı kromozom bölgeleri ve epilepsi arasında bir ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu bölgelerden olan 6p22,32 ve 6q23-25 bizim olgumuz için epilepsiyi açıklayabilecek şekilde delesyona uğramıştır. Bu bölgelerde tanımlanan EPM2A, EPM2B, NHLRC1 genlerinin kodladığı proteinlerin tirozin fosfatase aktivitesi ile hücreden polisakkaridleri uzaklaştırdığı gösterilmiştir (9,10). Bu genlerin

işlevini kaybettiği olgularda kompleks genetik mekanizmaların anlaşılması bizim hastamızda olduğu gibi tedavi seyrini belirleyen nörotransmitterler ve iyon kanallarının tanımlanması bakımından önemlidir.

Epilepsi sendromu tanımlanan olgularda genetik temelinin anlaşılması, verilecek tedavinin belirlenmesinde en önemli aşamadır. Aileye verilecek genetik danışmanlığın yanı sıra, hastalığın fizyopatolojisinin anlaşılması, buna dayalı olarak yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi epilepsi genetiğinin profilini ortaya çıkarmakla mümkün olabilecektir. Bilinen genlerin ve kromozom anomalilerinin saptanmasına yönelik yapılacak çalışmalar ile daha özgün tedaviler geliştirilebilmesi ve belki epileptogenez sürecinin önlenmesi gelecekte uygulanabilir tedavi yöntemlerine de öncülük edebilecektir.

#### Zeynep Ocak, Sevil Bilir Göksüğü\*, Ertuğrul Mevlüt Kocaman

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik, Bolu, Türkiye

\*Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

#### Kaynaklar

1. Dulac O, Berkovic S, Shields WD. Gene searching in the epilepsies: Clinical requirements prior to molecular genetic study. ILAE commission on the search for epilepsy genes, Subcommission on phenotype characterization. *Epilepsia* 2002; 43: 1262-7.
2. Gardiner MR. Impact of our understanding of the genetic aetiology of epilepsies. *J Neurol* 2000; 247: 327-34.
3. Kara N, Okten G, Gunes S, Saglam Y, Tasdemir H, Pinarli F An epileptic case with mosaic ring chromosome 6 and 6q terminal deletion. *Epilepsy Research* 2008; 80: 219-23.
4. Moore CM, Heller RH, Thomas GH. Developmental abnormalities associated with a ring chromosome 6. *J Med Genet* 1973; 10: 299-303.
5. Urban M, Bommer C, Tennsted C, et al. Ring chromosome 6 in three fetuses: case reports, literature review, and implications for prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 2002; 108: 97-104.
6. Bertini V, De Vito G, Costa C, Simi P, Valetto A. Isolated 6q terminal deletions: an emerging new syndrome. *Am J Med Genet* 2006; 140: 74-81.
7. Jalal SM, Macias VR, Roop H, Morgan F, King P. Two rare cases of 6p partial deletion. *Clin Genet* 1989; 36: 196-9.
8. Ahza H, Ramli S, Loong T, Salahshourfar I, Zilfalil B, Yusoff N. De novo ring chromosome 6 in a child with multiple congenital anomalies. *Kobe J Med Sci* 2010; 56: 79-84.
9. Ianzano L, Young EJ, Zhao XC, et al. Loss of function of the cytoplasmic isoform of the protein laforin (EPM2A) causes Lafora progressive myoclonus epilepsy. *Hum Mutat* 2004; 23: 170-6.
10. Ianzano L, Zhang J, Chan EM, et al. Lafora progressive myoclonus epilepsy mutation database-EPM2A and NHLRC1 (EPM2B) genes. *Hum Mutat* 2005; 26: 397.