



10. Kromozomdaki Perisentrik İnversiyonun Agresif Davranış ve Hiperaktivite Üzerine Etkisi

The Effect of a Pericentric Inversion (10) (p11.1;q22.1) on Aggressive Behavior and Hyperactivity

Nilgün Tanrıverdi¹, Ayfer Pazarbaşı¹, Dilara Karahan¹, Ayşe Avcı², Ayşegül Yolga Tahiroğlu², Erdal Tunç¹, Osman Demirhan¹

¹Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fak., Adana, Türkiye

²Çocuk, Ergen Ruh Sağlığı AD, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fak., Adana, Türkiye

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Cukurova Medical Journal) 2013; 38 (1):108-113.

ABSTRACT

Aggressive behavior and hyperactivity are neurodevelopmental diseases with unknown pathogenesis. Pericentric inv(10)(p11.2;q21.2) mutation is frequently encountered in cytogenetic laboratories. This mutation is accepted as a polymorphic variant and is phenotypically silent, but in some cases it has been associated with neurodevelopmental diseases like autism. After blood culturing, standard chromosome obtaining procedure was applied to patients.

In this study, clinical and cytogenetical findings of a boy with developmental delay, mental and motor retardation, attention deficit and hyperactivity have been reported. As a result of chromosome analysis, on chromosome 10, a large pericentric inversion between p11.1 and q22.q bands has been found. Karyotype analysis was also performed to mother, father and siblings of the patient and they have been found to have normal karyotype. It is plausible to consider a relation between inv(10) and some behavioral problems. Additionally, molecular studies targeting 10p-q critical region will be more informative for the true identification of this disease.

Key Words: Pericentric inversion, Chromosome 10p-q, Aggressive behavior, Hyperactivity, Mental retardation.

ÖZET

Agresif davranış ve hiperaktivite, nedeni ve patogenezi bilinmeyen genetik nörogelişimsel hastalıklardır. Perisentrik inv(10)(p11.2;q21.2) mutasyonu sitogenetik laboratuvarlarında sıklıkla tanımlanmaktadır. Bu olgu fenotipik olarak sessizdir ve polimorfik bir varyant olduğu düşünülmektedir ancak bazı hastalarda otizm gibi nörogelişimsel hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bir erkek çocuğunun, G-bantlama boya tekniği kullanılarak karyotip incelemesi yapıldı. Bu çalışmada; gelişme geriliği, mental motor retardasyonu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite hastalığı olan bir erkek çocuğunun klinik ve sitogenetik bulguları rapor edildi. Kromozom analizi sonucunda, 10. kromozomun p11.1 ve q22.1 bantları arasındaki bölgeyi kapsayan geniş bir perisentrik inversiyon saptandı. Probandın anne, baba ve kardeşlerinin karyotiplerinin normal olduğu bulundu. Bulgumuz, inv(10)'un davranış bozukluğu hastalıkları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, moleküler çalışmalar, hastalığın patogenezinin dahil olan 10p-q kritik bölgesinde yer alan genlerin bulunmasına ve hastalığın daha iyi tanımlanmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Perisentrik inversiyon, Kromozom 10p-q, Agresif davranış, Hiperaktivite, Mental retardasyon.

GİRİŞ

Yıkıcı davranışlar çok değişkendir; farklı düzeylerde genetik ve çevresel etmenlerin birlikteliği ile ortaya çıkarlar. Kalıtım çalışmalarına göre yıkıcı davranışlar için eğilim, bireysel farklılıklar ve genetik mekanizmalarla, ailelerde dikey olarak kalıtılmaktadır. Yıkıcı davranışlar ve hiperaktivite, nedeni ve patogenezi bilinmeyen genetik nörogelişimsel hastalıklardır. Bir *de novo* kromozomal anomali ile idiopatik davranış bozukluğu olanlarda, aday genleri tanımlamak için pozisyonel klonlama stratejileri başlatılmalıdır. İnversonlar, yenidoğanlarda % 0.012 sıklıkla en seyrek rastlanan kromozomal yeniden düzenlenmeler arasındadırlar. Çok farklı perisentrik inversonlar rapor edilmiştir; bazıları etkilenmiş rekombinant anormal çocukların ebeveynlerinde bulunmuştur. Diğer bazı perisentrik inversonlar ise sadece dengeli ve normal nesiller boyunca aktarılmaktadırlar¹. Perisentrik inv(10)(p11.2;q21.2) mutasyonu sitogenetik laboratuvarlarında sıklıkla tanımlanmaktadır^{2,3,4,5,6,7,8,9}. Fenotipik olarak sessizdir ve polimorfik bir varyant olduğu düşünülmektedir, ancak bazı hastalarda otizm gibi nörogelişimsel hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Castermans ve ark. (2007) bir *de novo* dengeli parasentrik inverson 46,XY,inv(10)(q11.1;q21.3) taşıyan otistik bir erkeğin klinik, sitogenetik ve moleküler bulgularını rapor etmişlerdir².

Inv(10)(p11.2;q21.2) nin coğrafik dağılımı ve sıklığı, farklı populasyonlarda bağımsız olarak tekrarlayan bir varyasyon olduğunu düşündürmektedir. Herhangi bir fenotipik anomaliye yol açmayan inverson gibi dengeli bir kromozomal yeniden düzenlenme genetik konsültanı güç duruma düşürür. Aynı zamanda 10p11.1 perisentromerik bölgesi; kalıtsal kanser sendromları ve multiple endokrin neoplazileri ile ilgili genleri bulundurması açısından ilgi çekicidir^{10,11}.

Bu çalışmada, bir hastada dengeli perisentrik inverson 46,XY,inv(10)(p11.1;q22.1) ile saldırgan davranışlar ve hiperaktivite ilk kez rapor edilmiştir.

Sonuçlarımız insan 10. kromozomunun evrimi ve kromozomun uzun kolu ve sentromer çevresindeki genlerin organizasyonu ile ilgili bilgilerimize katkı sağlamaktadır.

MATERYAL ve METOD

Sitogenetik Analiz ve Bulgular

Gelişme geriliği, aşırı hareketlilik ve saldırgan davranış öyküsü ile sitogenetik değerlendirmeye yönlendirilen erkek çocuğunun lenfosit kültürü yapılarak kromozom analizi gerçekleştirilmiştir. Tripsin-giemsas boyama tekniği kullanılarak gerçekleştirilen G-bantlama ile karyotip belirleme rutinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastanın 20 metafazı analiz edilmiştir. Kromozom analizi sonucunda tüm hücrelerde 10 .kromozomda perisentrik bir inverson [46,XY,inv(10)(p11.1;q22.1)] saptanmıştır (Şekil 1 ve 2). Kırılma 10. kromozomun kısa kolunda 11. bölgede ve uzun kolunda 22. bölgede gerçekleşmiştir (Şekil 2). Probandın sitogenetik analizinden sonra, anne, baba ve sağlıklı olan bir erkek kardeşinde, standart sitogenetik teknikleri ile karyotip analizi gerçekleştirilmiştir. Her üçünün de normal kromozom kuruluşuna sahip oldukları bulunmuştur. Probandta bulduğumuz kromozom anomali *de novo* dur.

OLGU SUNUMU

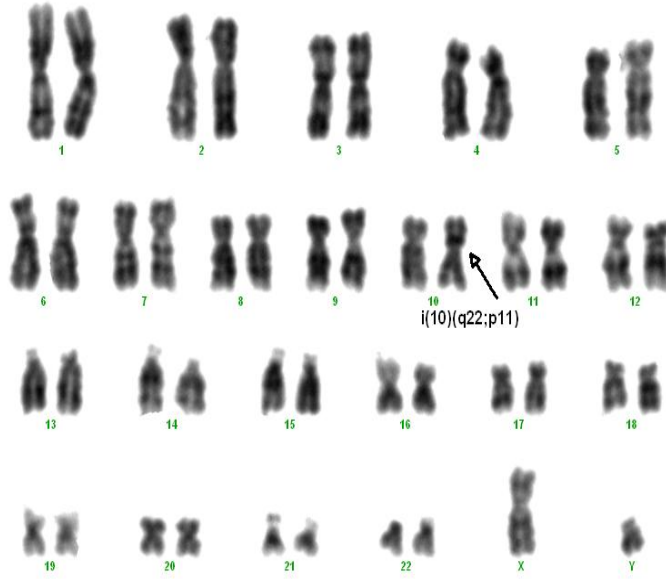
Gelişme geriliği, aşırı hareketliliği ve saldırgan davranışları olan 4,5 yaşındaki erkek çocuk, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde değerlendirildi. Bu sırada 2 kelimele konuştuğu, 18 aylıkken yürümeye başladığı ve tuvalet alışkanlığını henüz kazanamadığı öğrenildi. Nesnelere ve oyuncakları fırlatıp atma, diğer çocukları ısırma ve saçlarını çekme gibi yıkıcı davranışları olduğu gözlemlendi. Nöbet öyküsü olmamakla birlikte EEG bozukluğu nedeni ile çocuk nöroloji bölümünde son iki yıldır antiepileptik tedavi gördüğü bildirildi (valprolic acid 500 mg/gün). Yüzünde ve vücudunda morluklar olduğu (hareketlilikten dolayı sık kazalar ve öfke nöbetleri sırasında ortaya çıkan kendine ezim

davranışlarına bağlı), oyuncaklarla, diğer objelerle ve etkinliklerle çok kısa süre ilgilendiği gözlemlendi. Gerçekte oyuncaklarla oynamıyor, kısa süre baktıktan sonra fırlatıp kırıyordu. Son bir yıldır özel eğitim aldığı öğrenilen olgu, renkleri sayı saymayı henüz öğrenememişti. Gelişim düzeyinin belirlenmesi amacıyla "Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) kullanıldı (Savaşır ve ark. 1994)¹². Takvim yaşı 53 ay iken uygulanan AGTE'ye göre; dil gelişimi 19 ay, ince motor gelişimi 20 ay, kaba motor gelişimi 18 ay, sosyal beceri ve özbakım gelişimi 19 ay ve genel gelişimi

19 ay ile uyumluydu. Olgu bu sonuçlar klinik görünümle birlikte yorumlandığında, "orta-ağır düzeyde gelişme geriliği ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu" olarak değerlendirildi. Belirtilerine yönelik olarak Risperidon 1mg/gün tedavisinin üçüncü ayında yapılan değerlendirmede, saldırgan davranışlar ve hiperaktivite bulgularında kısmi azalma olduğu gözlemlendi.



Şekil 1.



Şekil 2.

TARTIŞMA

Şu ana kadar literatürde 19 inv(10)(p11;q21) olgusu rapor edilmiştir ve farklı araştırmacılarca farklı kırılma noktaları tanımlanmıştır^{4,5,8,13,14,15,16,17,18}. Tablo I de gösterildiği gibi (p11.2;q21.1) bir Fransız sitogenetik gurubunca kullanılmıştır¹⁹, (p11.2;q21.2) ise beş farklı grubun çalışmalarında^{4,6,10,23}, (p11.1;q21.3) bir çalışmada², (p11;q21.2) iki çalışmada^{7,22} ve (p13;q22) bir çalışmada kullanılmıştır⁶. Bizim olgumuzda ise farklı bir kırılma noktası gözlenmiştir (p11.1;q22.1). Bazı olgulardaki özellikler bizim hastamızda gözlenenlere benzer iken, diğerleri fenotipe yansımamıştır. Fenotipik olarak sessiz ve polimorfik bir varyant olduğu düşünülen perisentrik inv(10)(p11.2;q21.2) mutasyonu sitogenetik laboratuvarlarında sıklıkla tanımlanmaktadır^{2,3,4,5,6,7,8,9}. De la Chapelle ve ark'larının iki ailedeki gözlemlerini baz alarak gerçekleştirdikleri çalışmada inv(10)(p11;q21)'un benign bir kromozom varyantı olduğunu önermişlerdir¹⁴. Jacobs ve ark., (1975) ve Morton ve ark., (1975) inverson saptanan anöploidik bir

probandın ailesinde, inverson taşıyıcısı bir kadının ve erkeğin üreme sağlığında önemsiz bir azalma bulmuşlardır^{23,24}. Dutrillaux ve ark. (1982), 958 infertil erkekte yürüttükleri çalışmada, biri inv(10)(p11;q21) olmak üzere üç otozomal perisentrik inverson bulmuşlardır¹⁵. Bu çalışmada, bir hastada dengeli perisentrik inverson 46,XY,inv(10)(p11.1;q22.1) ile birlikte görülen gelişme geriliği ve DEHB ilk kez rapor edilmiştir. Kromozom analizi sonucunda tüm hücrelerde 10. kromozomda perisentrik bir inverson [46,XY,inv(10)(p11.1;q22.1)] saptanmıştır. Kırılma 10. kromozomun kısa kolunda 11. bölgede ve uzun kolunda 22. bölgede gerçekleşmiştir. İnverson kırılma noktalarından biri sentromerik bölgeye yakındır.

Bu yeniden düzenlenme heterozigot formda gerçekleşmiştir. Bu bölgede delesyonu olan hastalarla ilgili herhangi bir rapora rastlanmamıştır. Bu durum, zararsız veya asemptomatik normal bir varyant olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte olgumuzun sağlıklı gelişen bir birey olduğu da söylenemez. Hastalığın etyolojisi bilinmese de

karmaşık genetik bileşenleri vurgulanmıştır. Ebeveynler ve erkek kardeşin karyotipleri normal bulunmuştur. Dengeli perisentrik inversiyonlar genelde taşıyıcılarda fenotipik değişikliğe yol açmazlar, yani asemptomatik olarak nesiller boyunca aktarılabilirler. Bununla birlikte spontan düşükler veya erkekte infertiliteye neden olacak şekilde üremeyi etkileyebilirler. Taşıyıcıların anormal yavrulara sahip olma riski genel popülasyondakine yakındır²⁵. Distal kırılma noktası, nükleer tiroid hormon reseptörleri ile ilişkili bir transkripsiyonal düzenleyici proteini kodladığı tahmin edilen *TRIP8* geninin yapısını bozmaktadır. Bu gözlemler, *TRIP8* ve *REEP3* genlerinin her ikisinin de otizm için pozisyonel aday genler olabileceğini önermektedir. Sonuçta, çalışmamız, 10p11 ve 10q22 bantlarındaki kırılma noktalarının heterojen olduğunu göstermektedir. Bu olgu, insan 10. kromozomunun evrimi ve kromozomun uzun kolu ve sentromer çevresindeki genlerin organizasyonu ile ilgili bilgilerimize katkı sağlamaktadır. Bulgumuz, *inv(10)*'un davranış bozukluğu hastalıkları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, moleküler çalışmalar, hastalığın patogeneze dahil olan 10p-q kritik bölgesinde yer alan genlerin bulunmasına ve hastalığın daha iyi tanımlanmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Kaiser P. Pericentric inversion: problems and significance for clinical genetics. *Hum Genet.* 1984; 68:1-47.
- Castermans D, Vermeesch JR, Fryns JP, Steyaert JG, Van de Ven WJ, Creemers JW ve ark. Identification and characterization of the *TRIP8* and *REEP3* genes on chromosome 10q21.3 as novel candidate genes for autism. *Eur J Hum Genet.* 2007;15: 422-31.
- Collinson MN, Fisher AM, Walker J, Currie J, Williams L, Roberts P. *Inv(10)(p11.2q21.2)*, a variant chromosome. *Hum Genet.* 1997;101:175-80.
- Gilling M, Dullinger JS, Gesk S, Metzke-Heidemann S, Siebert R, Meyer T et al. Breakpoint Cloning and Haplotype Analysis Indicate a Single Origin of the Common *Inv(10)(p11.2q21.2)* mutation among Northern Europeans. *Am J Hum Genet.* 2006; 78:878-83.
- Kosztolányi G, Weisenbach J, Mehes K. Syndrome of arachnodactyly, disturbance of cranial ossification, protruding eyes, feeding difficulties and mental retardation. *Am J Med Genet.* 1995; 58:213-16.
- Lorda-Sanchez I, Garcia-Ruiz PJ, Rodriguez De Alba M, Montoya J, Playan A, Sarasa JL et al. A Melas phenotype and a paternal inherited inversion of chromosome 10 in a female patient. *Genet Couns.* 2000;11:261-5.
- Penso CA, Sandstrom MM, Garber MF, Ladoulis M, Stryker JM, Benacerraf BB. Early amniocentesis: report of 407 cases with neonatal follow-up. *Obstet Gynecol.* 1990;76:1032-36.
- Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet.* 1991; 49:995-13.
- Youngs S, Ellis K, Ennis S, Barber J, Jacobs P. A study of reciprocal translocations and inversions detected by light microscopy with special reference to origin, segregation and recurrent abnormalities. *Am J Med Genet A* 2004; 126A:46-60.
- Nakamura Y, Mathew CGP, Sobol H, Easton DF, Telenius H, Bragg T et al. Linked markers flanking the gene for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Genomics.* 1989; 5:199-203.
- Wu J, Carson NL, Myers S, Pakstis AJ, Kidd JR, Castiglione CM et al. The genetic defect in multiple endocrine neoplasia type 2A maps next to the centromere of chromosome 10. *Am J Hum Genet.* 1990; 46:624-30.
- Savaşır S, Sezgin N, Erol N. Ankara Gelişim Tarama Envanteri [in Turkish], Ankara, Rekmay Ltd. Şti., 1994.
- Boué A, Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses. *Prenat Diagn.* 1984; 4:45-67.
- De La Chapelle A, Schroder J, Stenstrand K, Fellman J, Herva R, Saarni M et al.. Pericentric inversions of human chromosomes 9 and 10. *Am J Hum Genet.* 1974; 26:746-66.
- Dutrillaux B, Rotman J, Gueguen J. Chromosomal factors in the infertile male. In: de Veerwhite (ed). *International aspects of male infertility. International perspectives in urology: 89-102.* Baltimore, Williams and Wilkins, 1982.
- Kleczkowska A, Fryns JP, Van Den Berghe H. Pericentric inversions in man: personal experience and review of the literature. *Hum Genet.* 1987; 75:333-8.
- Simpson JL, Meyers CM, Martin AO, Elias S, Ober C. Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fertil Steril.* 1989; 51: 811-4.

18. Teyssier M, Moreau N. Familial pericentric inversion of chromosome 10. 2 new cases. *Ann Genet.* 1983; 26:183-6.
19. Groupe de Cytogénééticiens Français. Pericentric inversions in man: a French collaborative study. *Ann Genet.* 1986; 29:129-68.
20. Daniel A, Hook EB, Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: data from United States and Canadian laboratories. *Am J Med Genet.* 1989; 33:14-53.
21. Sherman SL, Iselius L, Gallano P, Buckton K, Collyer S, DeMey R et al. Segregation analysis of balanced pericentric inversions in pedigree data. *Clin Genet.* 1986; 30:87-94.
22. Palmer CG, Miles JH, Howard-Peebles PN, Magenis RE, Patil S, Friedman JM. Fetal karyotype following ascertainment of fetal anomalies by ultrasound. *Prenat Diagn.* 1987; 7:551-5.
23. Morton NE, Jacobs PA, Frackiewicz A, Law P, Hilditch CJ. The effect of structural aberrations of the chromosomes on productive fitness in man. *J Methodology. Clin Genet.* 1975;8:159-68.
24. Balıcek P. Pericentric inversion of human chromosomes and its risk. *Casopis Lekarů Ceskych (Praha)* 2001; 140:38-42.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Ayfer Pazarbaşı
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Balcalı/ ADANA
Tel: 0 322 3387068
e-mail: payfer@cu.edu.tr

geliş tarihi/received :24.09.2012
kabul tarihi/accepted:;17.10.2012