

TUBULİN-SPECİFİK CHAPERONE D (TBCD) GENİNDE YENİ BİR MUTASYON TESPİT EDİLEN PEBAT SENDROMLU OLGU

A CASE OF PEBAT SYNDROME WITH A NOVEL MUTATION IN TUBULIN-SPECIFIC CHAPERONE D (TBCD) GENE

Muhsin ELMAS¹, Başak GÖĞÜŞ¹, Ayşegül BÜKÜLMEZ², Mustafa SOLAK¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı
²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

Tubulinopatiler, tubulin izoformlarını kodlayan çeşitli genlerde meydana gelen mutasyonların sebep olduğu nörogelişimsel / nörodejeneratif hastalıklar ailesini tanımlamaktadır. Tubulin katlanmasına ve polimerizasyonuna katılan beş tubulin spesifik şaperondan birini kodlayan tubuline özgü şaperon D (Tubulin-Specific Chaperone D, *TBCD*)'deki mutasyonlar, nadir görülen nörogelişimsel "ensefalopati, ilerleyici, erken başlangıçlı ve beyin atrofi ve ince korpus kallosum" ile karakterize PEBAT sendromuna neden olur. Söz konusu sendrom, erken başlangıçlı kortikal atrofi, sekonder hipomyelinasyon, mikrosefali, gelişimsel gecikme, mental retardasyon, epilepsi, optik atrofi, spastik kuadripleji ve beyin manyetik rezonans görüntülemesinde ince korpus kallosum görüntüsü ile karakterize nörogelişimsel ve nörodejeneratif özelliklere sahiptir. PEBAT sendromuna neden olan *TBCD*'deki mutasyonlar otozomal ressesif kalıtım paterni ile geçiş göstermektedir. Dolayısıyla akraba evliliği söz konusu mutasyon için önemli bir risk faktörüdür. 5 yaşındaki erkek hasta epilepsi ve nöromotor gerilik şikayetiyle tarafımıza başvurmuştur. Yapılan tüm ekzom dizileme analizinde *TBCD* geninde homozigot [c.230A>G (p.His77Arg) (p.H77R)] mutasyonu saptandı.

ANAHTAR KELİMELER: PEBAT sendromu, *TBCD* geni, Ensefalopati, ince korpus kallosum

ABSTRACT

Tubulinopathies describe a family of neurodevelopmental / neurodegenerative diseases caused by mutations in various genes encoding tubulin isoforms. Mutations in *TBCD* (Tubulin-Specific Chaperone D) that encodes one of the five tubulin-specific chaperones involved in tubulin folding and polymerization cause rare neurodevelopmental Encephalopathy, progressive, early-onset, with brain atrophy and thin corpus callosum (PEBAT) syndrome. The syndrome in question has neurodevelopmental and neurodegenerative features characterized by early-onset cortical atrophy, secondary hypomyelination, microcephaly, developmental delay, mental retardation, epilepsy, optic atrophy, spastic quadriplegia and thin corpus callosum on brain magnetic resonance imaging. Mutations in *TBCD* which cause PEBAT syndrome are inherited with an autosomal recessive inheritance pattern. Therefore, consanguineous marriages are an important risk factor for the mutation. A homozygous [c.230A>G (p.His77Arg) (p.H77R)] mutation in the *TBCD* gene was detected in the whole exome sequencing analysis of a 5-year-old male patient who applied with the complaints of epilepsy and neuromotor retardation.

KEYWORDS: PEBAT syndrome, *TBCD* gene, Encephalopathy, Thin corpus callosum

Geliş Tarihi / Received: 18.10.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 19.03.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Muhsin ELMAS

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

E-mail: drmelmas@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-5626-2160, 0000-0002-5601-8555, 0000-0002-6013-5172, 0000-0001-5348-9645

GİRİŞ

Mikrotübüller, birçok hücresel ve gelişimsel süreç için gerekli olan dinamik hücre iskeleti elementlerdir. Fonksiyonları özellikle nöral proliferasyon ve göçü koordine etmeleri, nöronal polariteyi koruma, hücre içi madde taşınımı ve sinyal transdüksiyonuna katkıda bulunmaktır (1). Tubulinleri ve mikrotübül ile ilişkili proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların geniş bir nörogelişimsel ve nörodejeneratif bozukluk spektrumuna neden olmaktadır (2). Bu mutasyonlar genellikle tubulin dimer oluşumunu ve / veya polimerizasyonunu etkiler ve mikrotübül stabilitesini azaltır. α / β -tubulin heterodimerlerinin yapım ve yıkımı mikrotübül dinamiklerini kontrol eder ve sitozolik şaperonlara ilave beş ko-şaperon olarak adlandırılan tübülün ko-faktörlerine [A'dan E'ye kadar (Tubulin Spesifik Şaperon A (TBCA-TBCE)] ihtiyaç duyarlar. Bu beş ko-şaperondan birini kodlayan TBCD genindeki mutasyon, erken başlangıçlı kortikal atrofi, sekonder hipomiyelinasyon, mikrosefali, ince korpus kallozum, gelişimsel gecikme, mental retardasyon, epilepsi, optik atrofi ve spastik kuadriplejiye sebep olan PEBAT (Encephalopathy, progressive, early-onset, with brain atrophy and thin corpus callosum) olarak adlandırılan nörogelişimsel ve nörodejeneratif bir hastalığa neden olur (3). PEBAT hastalığına neden olan TBCD genindeki mutasyon otozomal resessif geçiş göstermektedir. Nadir bir genetik hastalık olmasıyla beraber literatürde 15 vaka bildirilmiştir.

OLGU SUNUMU

5 yaşındaki erkek hasta epilepsi ve nöromotor gerilik şikayetiyle tarafımıza başvurmuştur. Aileden alınan anamnez bilgilerinde prenatal dönemde fetal hipokinezi ve preklamsi mevcut değildir. Hasta sezeryan seksiyon ile 3500 gr. olarak miadında doğmuştur. Hipoksik doğum öyküsü olmayan hastanın Doğum sonrası 5. dakika APGAR skoru 7-10 arasındadır. Motor gelişim basamakları incelendiğinde; baş boyun kontrolünü 4. ayda, destekli oturma'yı 4 yaşında yaptığı ifade edildi. Yürüme ve konuşma ise henüz mevcut değildir. Ayrıca 1 yaşına kadar anne sütü ile beslenmiştir. Hastanın özgeçmişinde daha önce bilateral gelişimsel kalça dispilazisi operasyonu geçirmiştir. Ayrıca 1 yaşında 3-5 saniyelik, günde 3-4 defa ailenin fark ettiği, jeneralize tonik epilepsi nöbetleri geçirmeye başlamış.

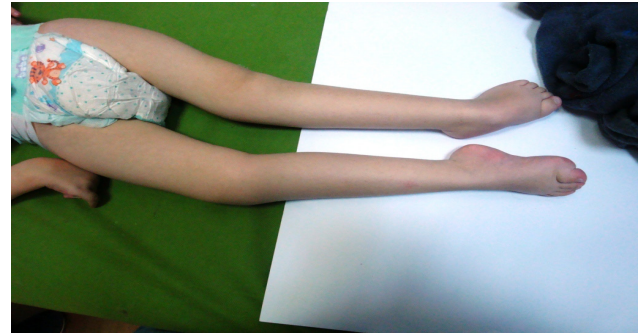
Hastanın soygeçmişinde anne ve baba arasında akrabalık mevcut olmadığı görülmüştür. Fakat anne ile baba aynı köydendir. Ailede hastamıza benzer fenotip'te vaka mevcut değildir. Annenin bir tanesi 6. gebelik haftası, diğeri ise 8. gebelik haftası olmak üzere 2 tane abortus öyküsü mevcuttur. Hastanın yapılan fizik muayanesinde vücut ağırlığı 12, 2kg. (50-75 percentile), boyu 81 cm (25-50 percentile), baş çevresi 45 cm. (3-10 percentile) olarak bulunmuştur.

Hastanın sağ dirseği ve alt ekstremitelerinde kontraktür görülmüştür.

Ayaklarda bilateral pes cavus ve rocker bottom foot deformitesi saptanmıştır (**Resim 1, 2**).



Resim 1: TBCD geninde yeni bir mutasyon saptanan PEBAT sendromlu olgunun ayaklarında rocker bottom feet ve pes cavus görüntüsü



Resim 2: TBCD geninde yeni bir mutasyon saptanan PEBAT sendromlu olgunun ayaklarında rocker bottom feet ve pes cavus görüntüsü

Yapılan dismorfolojik muyanede brakisefali, düz oksiput, malar düzleşme, epikantus inversus, hipertelorizm, derin yerleşimli gözler, seyrek kaş yapısı, belirgin kirpikler, serpinginous antihelix kökü, az gelişmiş antitragus, düşük yerleşimli kulaklar, crus helix sonlanmasında genişleme, belirgin crus helix, aşırı katlanmış helix, underdeveloped tragus, düşük yerleşimli columella, deprese burun köprüsü, dar burun köprüsü, filtrumda midline sinus, siğ filtrum, u-şeklide üst dudak vermilionu saptanmıştır (**Resim 3**).



Resim 3: TBCD geninde yeni bir mutasyon saptanan PEBAT sendromlu olgunun yüz dismorfolojik özellikleri

Dış merkezde yapılan tandem mass spektrometresinde tüm değerleri normal sınırlar içerisinde görülmüştür. MR incelemesinde ise bifrontotemporal atrofi, yaşa göre myelinizasyonda gerilik ve ince korpus kallozum görülmüştür. Ekokardiyograsinde ise herhangi bir anomali görülmemiştir, normal ekokardiyografi olarak değerlendirilmiştir. Hastanın karyotip sonucu 46,XY olarak raporlanmıştır. Frajl X için FMR1 gen analizi yapılmış fakat söz konusu gende tekrar sayısında artış saptanmamıştır.

Prader-Willi / Angelman için yapılan FISH analizinde delesyon saptanmamıştır. Sonrasında yapılan mikroarray testinde ise herhangi bir delesyon veya duplikasyon saptanmamıştır. Bunun üzerine yapılan tüm ekzom dizilime analizinde TBCD geninde homozigot [c.230A>G (p.Hi-577Arg) (p.H77R)] mutasyonu saptandı.

Söz konusu gendeki mutasyon "Encephalopathy, progressive, early-onset, with brain atrophy and thin corpus callosum" (PEBAT) sendromuna sebep olmaktadır. Söz konusu mutasyon daha önce bildirilmemiş, yeni bir mutasyon olmakla birlikte, yapılan in silico analizlerde (mutation tester, polyphen, shift) kesin patolojik bir mutasyon olarak ifade edilmiştir.

TARTIŞMA

Mikrotübül dinamiği, nöronal hücresel fonksiyonların bir gelişimi aşamasında önemli bir rol oynar. Bu nedenle tübülün gen ailesindeki ve tübülün ilişkili proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar beyin'de kortikal anomalilere ve nörogelişimsel / nörodejeneratif bozukluklara neden olmaktadır. TBCD geninden ekprese olan TBCD proteini tubulin heterodimerin yapım ve

yıkımında görev alan önemli bir proteindir (4). 2016 yılında Miyake ve ark. yaptığı çalışmada TBCD geninde mutasyon saptanan ve PEBAT sendromu tanısı koyulan 4 ailede 8 birey incelenmiştir. Saptanan mutasyonlar bizim hastamızda bulduğumuz mutasyonla aynı değildir.

Hastaların 2 tanesinde prenatal dönemde polihidroamniyoz saptamışlarken 6 tanesinde normal bir prenatal periyod saptamışlardır. Bizim hastamızda da prenatal dönemde polihidroamniyoz saptanmamıştır. Hastalığın klinik semptomlarının başlama zamanı ise 2 tanesi doğumdan hemen sonra, 2 tanesi ilk 1 ayda, 2 tanesi ilk 5 ayda, 1 tanesi ilk 9 ayda ve 1 tanesi ilk 11 ayda olduğu belirtilmiştir. Hastaların ilk hastalık semptomları incelendiğinde 2 tanesinde asfiksi, 3 tanesinde hipotoni, 1 tanesinde hareket azlığı, 1 tanesinde jeneralize epilepsi ve 1 tanesinde febril konvülsiyon olarak saptamışlardır. Hastaların 2 tanesinde epilepsi mevcut değilken 6 tanesinde epilepsi mevcuttur (1 tanesi 4 aylıkken, 2 tanesi 6 aylıkken, 1 tanesi 1 yaşında, 1 tanesi 9 aylıkken ve 1 tanesi 11 aylıkken başlamıştır).

Hastaların hepsinde mikrosefali saptanmıştır (3). Bizim hastamızın ilk semptomlarının başlama zamanı 4. aydır. Hastamızın ilk hastalık semptomu hipotonidir ve 5 aylıkken başlayan epilepsi öyküsü mevcuttur. Hastanın baş çevresi sınırda mikrosefalidir. Edvardson ve ark.'nın 2016 yılında yapmış olduğu çalışmada farklı etnik kökenden 2 aile araştırılmıştır. 2 aileden 4 birey incelenmiştir. Hastalarda TBCD geninde bizim hastamızda saptanandan farklı noktalarda mutasyon saptanmıştır. Yapmış oldukları çalışmada hastaların gelişimlerinin duraklama zamanı 1 tanesinde 10 ay, 1 tanesinde 14 ay, 2 tanesinde 12 ay olarak saptanmıştır. 4 tanesinde de epilepsi görülmüştür. Beyin MR görüntülerinde hepsinde serebral atrofi saptanmıştır ve 3 tanesinde ince korpus kallozum görülmüştür (5). Bizim hastamızda da gelişimin duraklama zamanı yaklaşık 4 ay civarındadır. MR görüntüsünde ise serebral atrofi, myelinizasyonda gerilik ve ince korpus kallozum görülmüştür. Pode-Shakked ve ark. yapmış olduğu çalışmada TBCD geninde mutasyon saptanan ve PEBAT tanısı alan 5 hasta araştırılmıştır. Hastaların 2 tanesinin ebevyinde akraba evliliği mevcutken 3 tanesinde akraba evliliği mevcut değildir. 2 tanesin-

de optik atrofi mevcut değilken 3 tanesinde optik atrofi saptanmıştır (6). Bizim hastamız ın ebevyneri arasında akrabalık söz konusu değildir fakat anne-baba aynı köydenir. Hastada beklenen optik atrofi henüz görülmemiştir.

Sonuç olarak aynı gendeki mutasyonlar hastalarda farklı klinik fenotipler oluşturabilmektedir. Dolayısıyla her hastanın söz konusu mutasyondan etkilenimi farklıdır. Bu durum bize meşhur "Hastalık yoktur hasta vardır" sözünü bir kez daha teyit etmektedir. Bu yüzden hastalara yaklaşım detaylı ve bütüncül olmalıdır. Çünkü klinik, radyolojik ve laboratuvar ile hasta ne kadar iyi analiz edilirse yapılan genetik test sonucu karşılaşılan mutasyon çok daha iyi anlaşılır ve tanı koymak kolaylaşır.

KAYNAKLAR

1. Flex E, Niceta M, Cecchetti S, et al. Biallelic Mutations in TBCD, Encoding the Tubulin Folding Cofactor D, Perturb Microtubule Dynamics and Cause Early-Onset Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2016;99(4):962-973.
2. Tischfield MA, Cederquist GY, Gupta ML Jr, et al. Phenotypic spectrum of the tubulin-related disorders and functional implications of disease-causing mutations. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21(3):286-94.
3. Miyake N, Fukai R, Ohba C et al. Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2016;99(4):950-961.
4. Ikeda T, Nakahara A, Nagano R, et al. TBCD may be a causal gene in progressive neurodegenerative encephalopathy with atypical infantile spinal muscular atrophy. *J Hum Genet.* 2017;62(4):473-480.
5. Edvardson S, Tian G, Cullen H, et al. Infantile neurodegenerative disorder associated with mutations in TBCD, an essential gene in the tubulin heterodimer assembly pathway. *Hum Mol Genet.* 2016;25(21):4635-4648.
6. Pode-Shakked B, Barash H, Ziv L, et al. Microcephaly, intractable seizures and developmental delay caused by biallelic variants in TBCD: further delineation of a new chaperone-mediated tubulinopathy. *Clin Genet.* 2017;91(5):725-738.