

Mental Motor Retarde Bir Olguda Heterokromatik Xq23 Bant Duplikasyonu

Dr. M. ELBİSTAN, Dr. M. AYDIN, Dr. Ş. KÜÇÜKÖDÜK

O.M.Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

✓ Mental Motor Retardasyon ve gelişme geriliği olan 2,5 yaşındaki bir kız çocuğun sitogenetik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Lenfosit doku kültürüne uygulanan GTG ve HRB bant analizinde; heterokromatik Xq23 bandında da novo oluşan bir ekstra materyal belirlendi (46, X dup (X) (q23)). Xq23 bandındaki ekstra materyal direkt duplikasyon olarak gözükmemektedir. Ancak bu duplikasyonun daha farklı bir rekombinasyon sonucu oluşabilirliği de tartışmaya açıktır. R-bant analizi, olgudaki duplikasyonlu X kromozomunun rastgele inaktivasyona uğradığını gösterdi. Olguda fragile-X bulgusuna rastlanmadı. Tüm aile bireyleri fenotipik ve genotipik olarak normal bulundu. İlk kez görüldüğünü sandığımız bu olguyu literatür bulguları ışığında taşıdık.

Anahtar Kelimeler: Mental Motor retardasyon, Xq Duplikasyonu, Gelişme Geriliği.

Xq23 BAND DUPLICATION IN A CASE WITH MENTAL MOTOR RETARDATION

✓ In this paper, we discuss the clinical and cytogenetic findings of a 2.5 years old female child with developmental and mental motor retardation. GTG and HRB band analyses done with the patient's lymphocyte culture revealed the presence of an extra material at heterochromatic Xq23 band that occurred de novo. It seems that this extra material resulted from direct duplication. However, we could not rule out the possibility that this duplication might come about as a result of a different recombination other than the direct duplication. R-band analysis revealed that the X chromosomes with duplication in the patient were inactivated at random. The fragile-X was not observed. All the other members of the patient's family were phenotypically and genotypically normal. In view of the pertinent literature, we discussed this case which we think is the first of such a case.

Key words: Mental Motor Retardation, Xq Duplication, Developmental Retardation.

Yakın geçmişte, X kromozomunun uzun kolunun proksimal ve distal bölge-lerindeki farklı segmentleri duplike olan birçok olgu rapor edilmiştir⁽¹⁻⁷⁾. Bu makalelerde sunulan ve hemen hepsinde ağır klinik özellikler görülen 7 olgudan beşi erkektir. Erkeklerden 4'ünün familial, birinin ise de novo oluştuğu belirtilmiştir. Erkek olguların taşıyıcı anneleri, duplike X'lerin inaktif (lyonizasyon) olması nedeniyle fenotipik olarak normal, inaktif Xq duplikasyonlu iki kadın olgunun ise çeşitli klinik özellikler gösterdiği ifade edilmiştir⁽¹⁻⁷⁾.

Bu makalede, heterokromatik bölgeden oluşan Xq23 bandının de novo duplikasyonunu taşıyan ve X kromozomları rastgele inaktivasyon gösteren ilginç bir kız olgu sunuldu.

VAKA TAKDİMİ

Emekleyememe, yürüyememe ve kısa boy şikayeti olan 9/12 yaşındaki kız hasta, pediatri kliniğine başvurdu. Fizik muayenesinde; ağırlık 8000 gr. (↓3 persentil), boy 70 cm (↓3 persentil), baş çevresi 43 cm (↓3 persentil), boy yaşı 9/12 yıllık, kemik yaşı ile uyumlu görüldü (Şekil 1). Mental Motor retardasyon ve hipertelorizm dışında diğer sistemik ve laboratuvar bulguları normaldi.

SİTOGENETİK ÇALIŞMALAR

Hasta ve aile fertlerinin periferik kan kültürlerine GTG, RBG, HRB ve Fragile-X yöntemleri uygulandı⁽⁸⁻¹¹⁾. Tüm bireylerde incelenen metafaz sayısı Tablo 1'de görülmektedir.



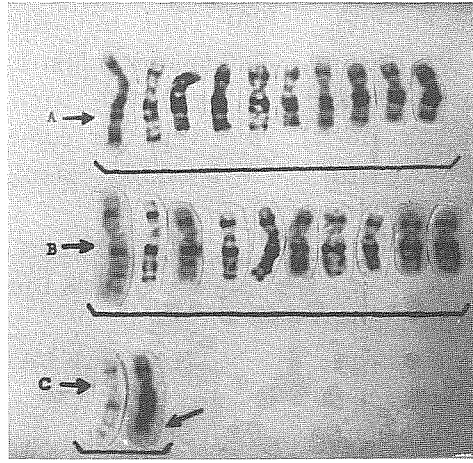
Şekil-1: Olgunun yüz görünümü.

Tablo-1: Olgu ve aile bireylerinde incelenen metafaz sayısı

Aile Bireyleri	Yaşı	G-Bant	R-Bant	HRB-Bant	Fragile -X için	Toplam
Olgu	2.5	72	56	21	260	409
Anne	34	52	28	12	210	302
Baba	36	26	-	-	-	26
Kızkardeş	13	54	24	10	156	244
Kızkardeş	7	38	16	14	205	273
Toplam						1254

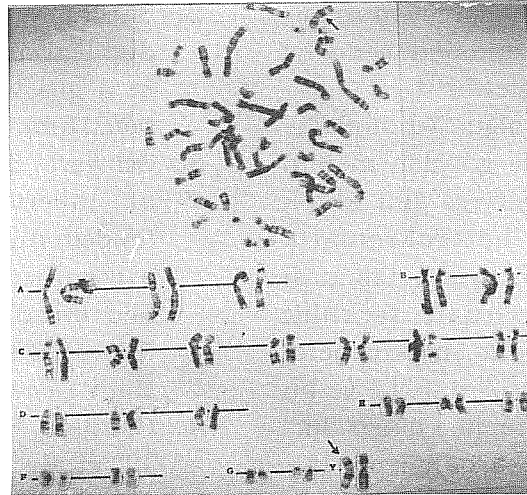
GTG ve HRB bant yöntemleri ile elde edilen metafazların analizleri sonucunda, olguda 46, X dup(X) (q23) karyotipi belirlendi (Şekil 2-3). Bant analizi Xq23 bandındaki ekstra materyalin bu bölgenin direkt de novo duplikasyonu karakterinde olduğunu gösterdi. Ancak, bu duplike materyalin daha farklı bir rekombinasyon sonucundan oluşabileceği de bir ihtimaldir. R-bantlı metafazların analizinde, olgunun iki X kromozomunun rastgele geç replike olduğu

anlaşıldı. Ayrıca olgunun toplam 260 metafazında fragile-X incelendi ve sadece bir metafazda duplike X'in q27 bandında kromatid kırığı saptandı. Ancak, hastanın klinik özellikleri dikkate alındığında, bu bulgu, fragele-X sendromu ile ilişkilendirilemedi (Fig. 2-C). Olgudaki Duplikasyonun familial yönünü ortaya çıkarmak ve aileye genetik danışma vermek amacıyla, incelenen tüm aile bireyleri genotip ve fenotip bakımından normal görüldü.



Şekil-2: Olgunun parsiyal karyotipi.

- A: Farklı metafazlardan sağlanan duplike X kromozomları
B: Farklı metafazlardan sağlanan normal X kromozomları
C: Duplike X'in q27 bandındaki kromatid kırığı.



Şekil-3: Olgunun karyotipi.

TARTIŞMA

Daha önce rapor edilmiş Xq kolunun proksimal ve distal bölgelerinin farklı segmentlerinin duplikasyonunu taşıyan birçok vakanın hemen hepsinde, mental retardasyon ve gelişme geriliği ortak klinik özellikler olmuştur. (Xq13→q22)⁽¹⁾, (Xq12.2→qter)⁽²⁾, (Xq21→q24)⁽³⁾, (Xq21→q22)⁽⁴⁾, (Xq31.1→q21)⁽⁵⁾, (Xq13.3→q12.2)⁽⁶⁾, (Xqter)⁽⁷⁾. Xq duplikasyonlu bu olgulardan 5 erkekten 4'ünün familial, birinin de novo, 2 kadın olgunun ise de novo olduğu belirtilmiştir. Özellikle erkek olguların ağır klinik özellikler gösterdiği ve taşıyıcı annelerinin ise inaktivasyon nedeniyle fenotipik olarak normal görüldüğü ifade edilmiştir. Xq'nun farklı segmentlerinin duplikasyonunu taşıyan diğer iki kadın olguda klinik özellikler görülmüş ve rastgele inaktivasyona bağlı olmaksızın kadın olgularda fenotipik özelliklerin çeşitlilik gösterdiği vurgulanmıştır⁽¹⁻⁷⁾. Bu bakımdan, Aughton ve arkadaşlarının rapor ettiği bir kadında, duplike X kromozomu inaktif olduğu halde, ağır klinik özelliklerin görülmesi ilginçtir⁽⁷⁾. Yazarlar, bu durumun, duplike X kromozomu üzerinde inaktif olmayan bazı bölgelerin etkisinden, aktif X kromozomundaki resesif genlerin ekspresyonundan veya genomik imprinting etkisinden dolayı oluşabileceğini ifade etmişlerdir⁽⁷⁾.

Bu makalede sunulan olgu, Xq duplikasyonlu olgularda genellikle görülen mental retardasyon ve gelişme geriliği gibi klinik özellikleri taşımakta, heterokromatik Xq23 bandının duplikasyonunu taşıması bakımından diğer olgulardan farklılık göstermektedir. Diğer yandan, inaktif heterokromatik Xq23 bandının⁽¹²⁾ duplike ve bu kromozomun rastgele geç replike oluşu dikkate alındığında, olguda herhangi bir klinik özellik görülmemesi beklenebilirdi.

Çünkü, bilebildiğimiz kadarıyla, heterokromatik karakterdeki Xq23 bandında, bugüne kadar ökromatik bir bant bildirilmemiş ve bu bant bölgesiyle herhangi bir hastalık ilişkilendirilmemiştir⁽¹²⁻¹⁵⁾. Bu özelliği ile ilginç olan olgunun klinik özelliğinin nedeni bilinmemektedir. Xq23 duplikasyonu normal bir varyasyon olarak değerlendirilebilirse⁽¹²⁾ de, bu durum, saptayamadığımız farklı bir rekombinasyon sonucundan ortaya çıkabilir. Sonuç olarak, hastanın klinik özellikleri; (a) genetik rekombinasyon, (b) yeni bir mutasyon (c) duplikasyon bölgesinde olası bir genin ekspresyonu, ve (d) genomik imprinting gibi nedenlerden biri veya bir çoğu ile bağlantılı olarak ortaya çıkma olasılığı tartışmaya açıktır.

Geliş Tarihi: 18.08.1994

Yayına Kabul Tarihi: 24.11.1994

KAYNAKLAR

1. Steinbach P, horstmann W, Scholz W.: Tandem duplication dup (X) (q13q22) in a male proband inherited from the mother showing mosaicism of X-inactivation. Hum. Genet. 54(3): 309-313, 1980.
2. Sacchi N, Dalpra L, Kehyayan E.: A duplication-deficiency X chromosome in a girl with severe mental retardation. Hum. Genet. 54 (2): 279-281, 1980.
3. Schwartz S, Schwartz MF, Panny SR et al.: Inherited X-chromosome inverted tandem duplication in a male traced to a grandparental mitotic error [Published erratum appears in Am J Hum Genet 1987 Mar: 40(3): 297]. Am. J. Hum. Genet. 38 (5): 741-50, 1986.
4. Cremers FP, Pfeiffer RA, Van de Pol TJ, et al.: An interstitial duplication of the X chromosome in a male allows

- physical fine mapping of probes from the Xq13-q22 region. *Hum. Genet.* 77 (1): 23-27, 1987.
5. Thode A, Partington MW, Yip MY, et al.: A new syndrome with mental retardation, short stature and an Xq duplication. *Am. J. Med. Gene.* 30 (1-2): 239-250, 1988.
 6. Yokoyama Y, Narahara K, Tsuji K, et al.: Growth hormone deficiency and empty sella syndrome in a boy with dup (X) (q13.3→q21.2). *Am. J. Med. Genet.* 42(5): 660-664, 1992.
 7. Aughton DJ, ALSaadi AA, Jhonson JA, et al.: Dir dup (X) (q13→qter) in a girl with growth retardation, microcephaly, developmental delay, seizures, and minor anomalies. *Am. J. Med. Genet.* 46 (2): 159-164, 1993.
 8. Seabright M.: A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet.* 2: 971-972, 1971.
 9. Verna RS, Lubs HA.: A simple R-banding technique. *J. Med. Genet.* 27: 110-117, 1975.
 10. Seabright M.: High resolution studies on the pattern of induced exchanges in human karyotype. *Chromo (Berl).* 40: 333-341, 1973.
 11. Tuckerman E, Webb T, Bunday SE.: Frequency and replication status of the fragile-X, fra(X) (q27-28) in a pair of monozygotic twins of markedly differing intelligence. *J. Med. Genet.* 22: 85-91, 1985.
 12. Stine GY.: *The New Human Genetics.* Dubuque, Iowa, Wm. C. Brown Publishers. 293-363, 1989.
 13. Verma RS, Babu A.: *Human chromosomes (Manual of basic techniques).* U.S.A. Pergamon Press. Inc. 115-230, 1989.
 14. McKusick VA.: *The morbid anatomy of the human genome: A review of gene mapping in clinical medicine (Third of four parts).* U.S.A. The Williams and Wilkins Co. Vol: 66, No.4, 269-281, 1987.
 15. McKusick VA, Amberger JS.: *The Morbid anatomy of the human genome: chromosomal location of mutations causing disease (Update 1 December 1993).* *J Med Genet.* 31: 265-279, 1994.

