

MARTIN - BELL FENOTİPİ GÖSTEREN HASTALARDA FRAJİL X BULGULARI

Ajlan Tükün Halil G. Karabulut Gürol Tunçman Hatice İlgin
Reha Toydemir Pınar Bayrak Işık Bökeşoy

Frajil X sendromu tüm toplumlar ve etnik gruplarda mental retardasyonun en önde gelenlerinden olup, erkek çocuklar arasında mental retardasyon nedenlerinde trizomi-21'den sonra ikinci sırayı almaktadır (14). Gözlenme sıklığı, okul çağı erkek çocuklarda 1/1360 - 1500 ve kız çocuklarda 1/2073 olarak bildirilmektedir (5).

Frajil X sendromu ergenlik sonrası erkek çocuklarda mental retardasyon - büyük kepçe kulakla birlikte uzun yüz - makroorşidizm triadı ile tanımlanan Martin - Bell fenotipi ile birlikte görülebilir (11). Ancak tipik triat frajil X pozitif erişkin erkeklerin %60'ında izlenmektedir (7). Makroorşidizm ergenlik öncesi görülmediği gibi, erişkin frajil X pozitif erkeklerin de %25 - 30'unda bu bulgunun olmadığı bildirilmektedir. Yine hastaların %10'unda mental retardasyon ve makroorşidizm bulunmasına karşın tipik yüz görünümü saptanmamaktadır(5). Bunların yanısıra, frajil X sendromu için; prognatizm, geniş alın, uzun -silik filtrum, cilt altı dokuda kalınlaşma, bağı dokusudisplazisine bağlı eklemlerde hiperekstansibilite, mitral kapak prolapsusu, aort dilatasyonu, neonatal dönemde konvülsiyonlar ve hiperrefleksi, strabismus ve otistik davranışlarla birlikte konuşma bozuklukları da bildirilmektedir (2,3,5,8).

Bulgular kişiler arasında ve hatta aynı aile içinde değişiklik göstermektedir (4). Bu değişkenlikler konu ile ilgili yazarları frajil X sendromu ön tanısında önemli kriterlerin çıkarılmasına zorlamıştır. Günümüzde; pozitif aile öyküsü, mental retardasyon, büyük kepçe kulak, makroorşidizm, iskelet bulguları, metakarpa-falengeal eklemlerde hiperekstansiyon, hiperaktivite, kısa dikkat süresi, el sallama-ısıрма, göz teması kuramama, dokunulmaya tepki ve anlamsız kelimelerin tekrarı bulgularının varlığına göre yapılacak puanlamalarla frajil X taramasında görüş birliği oluşturma çalışmaları yapılmıştır (6).

Sendromun kesin tanısı genetik çalışma ile belirlenebilmektedir. Sitogenetik olarak Xq27.3'te frajilite saptanması ya da moleküler yöntemlerle tekrar dizinlerinin artışı ile tanı koyulması olasıdır (9). Diğer frajil alanlar gibi gap, delesyon, kondensasyon kusuru, kromozom yada kromatid kırığı olarak izlenebilir (13). Xq27.3 ender görülen folata duyarlı frajil alanlar içinde olup, ifade bulması için ortamda timidin ya da folik asitin kısıtlanması ya da metotroksat eklenmesi yolu ile folat stresi yaratılması gerekmektedir (12). Uygun kültür ortamında hücrelerin yalnızca bir kısmında frajilite gözlenebildiği için yüksek sayıda metafaz incelemesi önerilmektedir (12,13). En azından iki farklı metafazda frajilite gözlenmesi, fenotipik ve pedigrî özellikleri ile birlikte değerlendirildiğinde tanı koydurucu olarak kabul edilmektedir (13).

Burada anabilim dalımızda 1991 - 94 yılları arasında, 37'si Martin-Bell fenotipi taşıyan toplam 133 idiopatik mental retardasyonlu hastada yapılmış olan sitogenetik frajil X çalışma sonuçları sunulmaktadır.

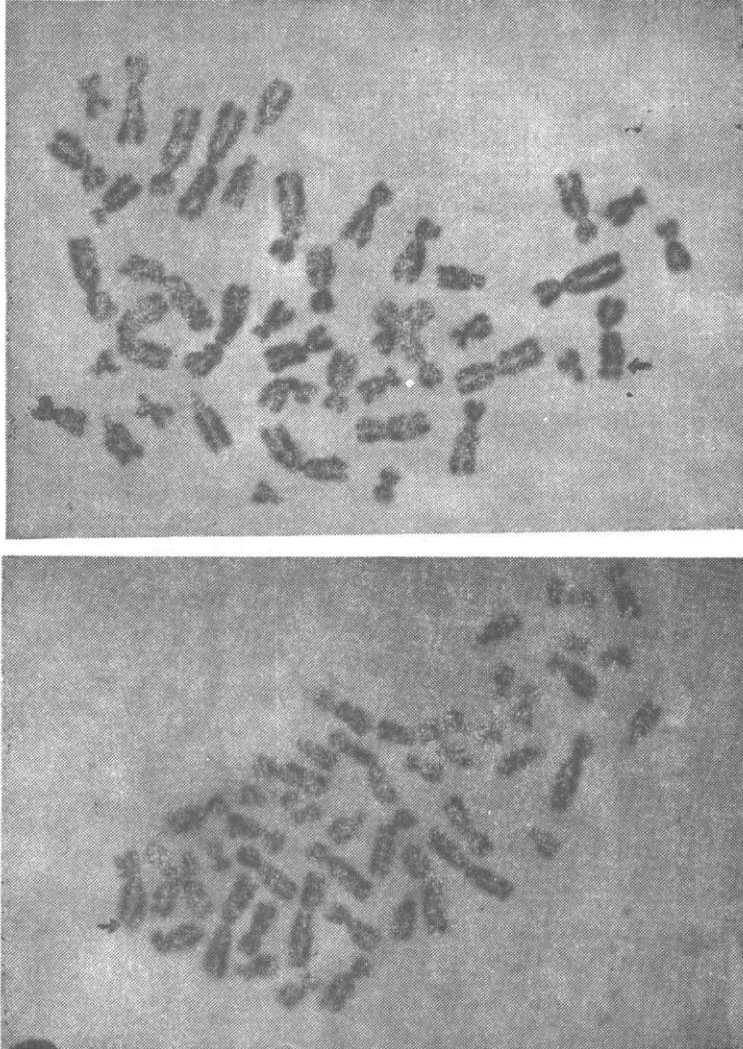
GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik özellikleri Tablo'da belirtilen 37 Martin-Bell fenotipi taşıyan ve 98 idiopatik mental retardasyonlu hastadan alınan periferik kan örnekleri folik asit içermeyen ve düşük oranda fetal sıgır serumu eklenen ortamlarda (M199 w/o Folic acid + % 5 FBS + 5 ml PHA + 100 Iu/ml Penicillin + 100 µg/ml Streptomycin) 72 saat 37°C'de inkübe edilmişlerdir. 71. saatte 0.2 mg/ml final konsantrasyonda kolçisin eklenen kültürlerle 72. saatin sonunda rutin çıkarım uygulanmıştır. Havada kurutulan preparatlar % 5 Giemsa ile boyanmış ve her materyalden 200 metafaz incelenmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalar, özellikle periferik kan lenfositlerinde uygun ortam seçimi ve düşük serum konsantrasyonunun frajil X ekspresyonu için yeterli olduğu ve metotroksat ve florodeoksiüridin indüksiyonunun ekspresyonu değiştirmedini bildirmektedirler (13). Bu nedenle düşük serum ve folik asit içermeyen besi yeri ile folat stresi sağlanmış, üremeyi azaltan diğer indükleyici ajanlar kullanılmamıştır.

BULGULAR

Martin-Bell fenotipi gösteren ve yaşları 1 ile 21 arasında değişen 36 erkek ve 1 kız hastanın 9 tanesinde değişen oranlarda frajil X saptanmıştır (Şekil 1). Frajil X sendromu ön tanısı ile gelen 8 yaşındaki tek kız hastamızda frajil X saptanmamakla birlikte, 2q12 bandında folata duyarlı frajil alan ekspresyonu gözlenmiştir (15).



Şekil 1 : Frajil X saptanan iki metafaz a.Xq27.3'te kromatid kırığı
b Xq27.3'te dekondezasyon

Frajil X saptanan 9 hastamızdan ikisi dayı-yeğen olup, diğer ikisinde çocuğu olmayan ve hafif mental retarde teyzenin varlığı söz konusudur. Annelerin sitogenetik inceleme sonuçları normaldir. Frajil X saptanan tüm hastalarımızda büyük kepçe kulak izlenirken, yalnızca bir hastamızda da makroorşidizm saptanmıştır. Mikroorşidizm gösteren 21 yaşındaki hastanın dışındaki olguların tümü 10 yaş ve altında olduğundan bu bulgunun izlenmemesi doğal görünmektedir.

Bir hastamızda konuşma bozukluğu ve iki hastamızda otistik davranışlar saptanmıştır. Diğer olgularda bu bulguların varlığı belirtilmemiştir, ancak mental retardasyon nedeni ile bu bulguların izlenmesi ve mental retardasyondan ayırt edilmesinin güç olduğu unutulmalıdır.

Hastalarda frajil X ekspresyonu % 1 ile % 3 arasında değişmektedir. Martin - Bell fenotipi gösteren grup ve tüm mental retardasyonlu hastalar değerlendirildiğinde frajil X oranı sırası ile % 24.32 ve % 6.7 olarak hesaplanmıştır.

Tablo : Frajil X pozitif ve negatif bulunan Martin-Bell fenotipli hastaların klinik özellikleri

Bu'lgü	Frajil X (+)	Frajil X (—)	Toplam
Hasta sayısı	9	28	37
Yaş ortalaması ve sınırı	8.7 (3-21)	7.0 (1-14)	7.5 (1-21)
Erkek/Kız	9/0	27/1	36/1
İleri anne yaşı	% 22.2	% 3.5	% 8.1
Yüksek doğum ağırlığı	% 33.3	% 32.14	% 32.4
Pozitif aile öyküsü	% 44.4	% 14.2	% 21.62
Mental retardasyon	% 100	% 100	% 100
Büyük kepçe kulak	% 100	% 89.2	% 91.8
Makroorşidizm ve/veya skrotal hiperpigmentasyon	% 11.1	% 7.1	% 8.1
Uzun yüz	% 11.1	% 3.5	% 5.4
Geniş alın	% 11.1	% 21.4	% 18.9
Uzun filtrum	% 0	% 7.1	% 5.4
Hipeiekstansibilite	% 0	% 10.7	% 8.1
Davranış bozukluğu	% 22.2	% 7.1	% 10.8
Konuşma bozukluğu	% 11.1	% 17.8	% 18.9

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları, Martin - Belfenotipini oluşturan major bulgulardan olan büyük kepçe kulağın **frajil X sendromu için çok belirtici olmadığını düşündürmektedir**. Frajil X pozitif hastalar arasında bu bulgunun izlenme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Mann - Whitney U, $p > 0.05$). Uzun yüz davranış değişiklikleri frajil X pozitif grupta anlamlı derecede yüksek gözlenirken ($p < 0.05$), konuşma bozukluklarının frajil X negatif grupta daha yüksek olduğu dikkat çekicidir ($p > 0.05$). Bu sonuçlar, frajil X pozitif birey sayısının az olmasına bağlı olabilir, ya da mental retardasyonun bulguları incelemeye olanak vermemesi ile ilişkili olabilir. Daha önceki yayınlar konuşma bozukluğunun frajil X için önemli olduğunu vurgularken (2,3,8,10) son olarak hazırlanan değerlendirme kriterlerinde çok ağırlıklı yer tutmadığı da dikkat çekicidir (6). Bizim sonuçlarımız da bunu desteklemektedir. Çalışmamızda, eklemlerde hiperekstansiyon bulgusu frajil X'li hastalarımızda hiç gözlenmemiştir. Ayrıca, daha önceki yıllarda önemli bulgu olarak değerlendirilen yüksek doğum ağırlığı (1) bizim çalışmalarımızda iki grup arasında farksız olarak gözlenmiştir ($p > 0.05$). Pozitif aile öyküsü ön tanı için önemli kriterlerden birisini oluşturmaktadır (6). Bizim çalışmalarımızda da frajil X pozitif olgularda pozitif aile öyküsü diğer gruba göre anlamlı şekilde yüksek sıklıkta görülmüştür ($p < 0.05$).

Çalışmalarımızda dikkat çekici bir bulgu anne yaşının frajil X pozitif grupta belirgin olarak yüksek oluşudur. Kromozomal hastalıklarda ileri anne yaşının yol açtığı uzun süren mayotik duraklamanın, genom instabilitesi ile ilişkili olarak riski arttırdığı bilinmektedir, ancak frajil X sendromu ile ilgili daha önceki çalışmalarda bu özellik vurgulanmamıştır.

Hasta sayısının artırılması, geniş ailelerin çalışılması ve moleküler çalışmaların yapılması ile genotip - fenotip ilişkisinin daha sağlıklı kurulacağı düşünülmektedir.

ÖZET

Erkek çocuklarda mental retardasyon nedenleri arasında ikinci sırayı alan frajil X sendromu tipik klinik bulgularına rağmen, bulgu ve kalıtımındaki değişkenlikler nedeni ile ancak genetik çalışma ile tanısı kesinleşen Xq27.3 frajilitesi ile birliktelik gösteren genetik bir

hastalıktır. Burada anabilim dalımıza Martin - Bell fenotipi ve frajil X sendromu ön tanısı ile gelen 37 hastada yapılan sitogenetik çalışma sonuçları sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler : İdyopatik Mental Retardasyon, Frajil X, Martin - Bell Fenotipi.

SUMMARY

(Fragile X Findings of The Patients With Martin - Bell Phenotype)

The fragile X syndrome is the second most common specific cause of mental retardation among mentally retarded boys. It is associated with the fragility at Xq27.3. Although it has typical clinical findings, it can only be diagnosed with genetic studies because of the variation of its inheritance and clinical properties. In this study, cytogenetic findings of 37 patients referred to our department with Martin - Bell phenotype and a provisional diagnosis of fragile X syndrome are reported.

Key Words : Idiopathic Mental Retardation, Fragile X, Martin - Bell Phenotype.

KAYNAKLAR

1. Barnes DM : «Fragile X» Syndrome and Its Puzzling Genetics. Science 243 : 171 - 172, 1989.
2. Borghraef M ve ark : Fragile (X) Syndrome: a study of the psychological profile in 23 prepubertal patients. Clin Genet 32 : 179 - 186, 1987.
3. Cohen IL ve ark : Why are Autism and the Fragile - X Syndrome Associated Conceptual and Methodological Issues. Am J Hum Genet 48: : 195 - 202, 1991.
4. Fryns JP : The fragile X syndrome. A study of 83 families. Clin Genet 26 : 497 - 508, 1984.
5. Fryns JP : X - linked mental retardation and the fragile X syndrome : a clinical approach. Davies KE (ed) : The Fragile X Syndrome, 1989, Oxford University Press Oxford sayfa : 1 - 29.
6. Hagerman RL Amiri K Cronister A : Fragile X Checklist. Am J Med Genet 38 : 287 - 297, 1991.

7. Herbst DS ve ark : Further delineation of X-linked mental retardation. Hum Genet 58 : 366 - 372, 1981.
8. Loehr JP ve ark : Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in the fragile X syndrome. Am J Med Genet 23 : 189 - , 1986.
9. Parrish JE ve ark : Isolation of a GCC repeat showing expansion in FRAXF, a fragile site distal to FRAXA and FRAXE. Nature Genet 8 : 229 - 235, 1994.
10. Paul R ve ark : A comparison of language characteristics of mentally retarded adult with fragile X syndrome and those with nonspecific mental retardation and autism. J Aut Dev Dis 17 : 457 - 468, 1987.
11. Sutherland GR ve ark : Hereditary unstable DNA : a new explanation for some old genetic questions ? Lancet 338 : 289 - 291, 1991.
12. Sutherland GR : The detection of fragile sites on human chromosomes. Adoluh KW (ed). Advanced techniques in chromosome research, -991, Marcel Dekker Inc. sayfa : 203 - 222.
13. Tommerup N : Cytogenetics of the fragile site at Xq27. Davies KE ed) ; The Fragile X Syndrome, 1989, Oxford University Press Oxford, sayfa : 102 - 121.
14. Willems PJ ve ark : Segregation of the fragile X mutation from an affected male to his normal daughter. Hum Mol Genet 1 : 511 - 515, 1992.
15. Tükün A Renda Y Topçu M Bökesoy I : Mental Retardation with Rare Fragile Site Expressed at 2x12. Yayın içi gönderidli (J of ESHG).