

2q12.3q13 Delesyonu Olan Hastada Psikiyatrik Bulgular: Nadir Bir Olgu Sunumu

Pınar Eğilmez¹, Bilge Targıtay Öztürk¹, Berna Binnur Akdede¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir

Özet

2q12.3q13 delesyonu nadir görülen bir genetik anomalidir ve literatürde gelişim geriliği, öğrenme güçlüğü, otizm spektrum bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca intrauterin gelişim geriliği, kas-iskelet anomalileri ve konjenital kalp defekti gibi çeşitli klinik bulgular eşlik edebilir. Bu olgu sunumu, 2q12.3q13 delesyonu olan bir hastada psikiyatrik semptomlar ve tedavi sürecini değerlendirerek, psikiyatrik hastalıklarda genetik etiyolojinin göz önünde bulundurulmasını amaçlamaktadır. 2q12.3q13 delesyonunun nöropsikiyatrik yönleriyle fenotipik bulgular arasındaki ilişkiyi literatürle karşılaştıran bu olgu sunumu nadir delesyonların psikotik bozukluk ve diğer psikiyatrik hastalıklar üzerindeki potansiyel etkilerine ışık tutmayı hedefler.

Giriş ve Amaç:

Psikotik bozukluk ataklar halinde veya süregelen olabilen varsanılar, sanrılar, dezorganize konuşma ve davranışın, negatif belirtilerin görüldüğü, işlevsellikte azalmaya neden olabilen, kronik, ciddi bir hastalıktır (5,7). Psikotik belirtilerin görüldüğü tüm psikiyatrik hastalıkların yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %3 iken psikotik yaşantıların genel toplumdaki yaşam boyu yaygınlığı %8 civarındadır (5). Psikotik bozukluk etyolojisi henüz tam aydınlatılamamış olsa da güncel veriler ışığında genetik ve edinsel değişkenler olmak üzere poligenik ve multifaktöriyeldir.

2q12.3q13 delesyonu nadir görülen bir genetik hastalıktır. Literatürde farklı çalışmalarda gelişim geriliği, öğrenme güçlüğü, otizm spektrum bozukluğu ve davranım sorunları ile ilişkilendirilmiştir (2). Delesyonun özelliklerine göre nöropsikiyatrik belirtilere ek olarak intrauterin gelişme geriliği, kısa boy, kas ve iskelet sistemi anomalileri, konjenital kalp defekti, renal, gastrointestinal ve respiratuvar sistem anomalileri gibi farklı klinik semptomların eşlik ettiği gösterilmiştir(1,2).

Bu olgu sunumunda 2q12.3q13 delesyonu olan hastanın psikiyatrik semptomları ve tedavi süreci ele alınacaktır.

Olgu:

19 yaşında kadın hasta, özel eğitim lise mezunudur. Bilinen hipotiroidi, obezite, diyabet tanıları mevcuttur ve kliniğimizde psikotik bozukluk, tanımlanmamış tanısıyla takip edilmektedir. Hastanın anne ve babası arasında akraba evliliği bulunmamaktadır. Annesinin psikiyatri servisinde anksiyete bozukluğu tanısıyla yatarak tedavi alma ve beşinci derece akrabasında tanısı kesinleşmemiş psikoz olduğu öyküsü olduğu saptanmıştır. Olgu sezaryenle 1250 gram doğmuş ve küvözde kalmıştır. Hasta iki yaşındayken bir metre yüksekten düşme sonrası intrakranial kanama şüphesiyle beyin cerrahi yataklı servisinde bir hafta servis yatış öyküsü vardır. İlkokulda mental retardasyon tanısıyla özel eğitime yönlendirilmiştir. İlk psikiyatri başvurusu 13 yaşındayken sık el yıkama ve banyo yapma nedeniyle olmuş ve obsesif kompulsif bozukluk tanısı almıştır. Kendine ve çevreye zarar verici davranışlar, perseküsyon ve referans sanrıları, dezorganize davranışlar ve çabuk sinirlenme semptomlarının da ortaya çıkmasıyla psikotik bozukluk, özgül öğrenme bozukluğu ve davranım bozukluğu tanıları eklenmiştir. Hastada dismorfik yüz görünümü, mental retardasyon, makroglossi olması nedeniyle genetik

inceleme yapılmıştır. Hasta 15 yaşındayken yapılan genetik incelemede 2q12.3q13 delesyonu tespit edilmiştir.

Polikliniğimize ilk başvurusu 2022 yılında tekrarlı kendine ve çevreye zarar verici davranışları, referans ve perseküsyon sanrıları, işitsel varsanıları nedeniyle olmuştur. Hasta polikliniğimizde obsesif kompulsif bozukluk ve psikotik bozukluk ön tanılarıyla takip edilmeye başlanmıştır. İzlemde hastanın tekrarlı, tedaviyle gerilemeyen çevreye ve kendine zarar verici davranışları, suicidal düşünceleri ve farklı zamanlarda olan tekrarlı intihar girişimleri olması nedeniyle izlem sürecinde çoklu psikiyatri servisi yatırışı olmuştur. Hastaya yataklı serviste ve poliklinik izlem sürecinde klopazin, olanzapin, aripiprazol, risperidon, ketiapin, paliperidon, diazepam, lorazepam, alprazolam, venlafaksin, sertralin tablet ve paliperidon intramusküler ilaç tedavileri farklı doz ve kombinasyonlarda verilmiş ancak hastanın tam remisyona girdiği bir dönem olmamıştır. Hastaya yapılan elektroensefalografi incelemesinde epileptiform anormallikler izlenmemiştir. Yapılan beyin manyetik rezonans görüntülemesinde patolojik bulgu saptanmamıştır. Hastaya yapılan Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği sonucunda orta düzeyde mental retardasyon saptanmıştır. Hasta halen psikoz polikliniğinde psikotik bozukluk, tanımlanmamış tanısıyla izlenmekte olup güncel tedavisi paliperidon 150mg/ay intramusküler enjeksiyon, klopazin 350 mg, amitriptilin 100 mg, venlafaksin 75 mg şeklindedir. Olgu sunumu için hastadan ve hasta yakınından sözel ve yazılı onam alınmıştır.

Tartışma:

2q12.3q13 delesyonu oldukça nadir görülen bir genetik anomalidir. Güncel literatürde klinik özellikleriyle ilgili çalışma sayısı sınırlı olup hastalığın klinik görünümü genetik etkilenime göre farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle tanımlanmış net tanı kriterleri bulunmamaktadır. 2q12.3q13 bölgesindeki kopya sayısı varyantları sadece genetik anomalisi olan bireylerde değil sağlıklı popülasyonda da tespit edilmiştir(2). 2.kromozomu kapsayan kopya sayısı varyasyonları nörogelişimsel bozukluklar, otizm spektrum bozukluğu, şizofreni, davranım sorunları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, epilepsi, kraniyofasial dismorfizm, kardiyovasküler defekt, makrosefali, iskelet anomalileri, maligniteler gibi pek çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (3). Kopya sayısı varyasyonlarının olduğu bölge ve genlere göre farklı klinik yansımalar bildirilmiştir. 2q12.3 gen bölgesindeki EDAR, NRXN1 ve RANB2 genleri mental retardasyon, nörogelişimsel bozukluk ve psikotik ataklarla ilişkilendirilmiş olup 2q12.3 genindeki kopya sayısı varyasyonları taşıyan bireylerde diğer popülasyona göre daha fazla psikiyatrik hastalık tespit edilmiştir (2). Bir olgu serisinde 2q12.3q13 delesyonu olan bir kadın ve bir erkek hastada otizm spektrum bozukluğu, zeka geriliği, makroglossi, glokom, Legg-Calve-Perthes hastalığı, prognatizm, alt ekstremitte dismetrisi olduğu bildirilmiştir (3). Literatürde yaşları 16 ay-7 yaş arasında olan 5 olgunun yer aldığı diğer bir çalışmada normal intrauterin gelişim ve komplikasyonsuz doğum sonrası hastalarda nöropsikiyatrik olarak nörogelişimsel gerilik, davranış problemleri, düşük engellenme toleransı, anksiyete, öğrenme güçlüğü, kısa dikkat süresi, kendine zarar verici davranış tespit edilmiştir. Hastalardan birine yapılan beyin görüntülemesinde patoloji saptanmamış, bu bulgulara ek olarak strabismus, bilateral epikantus, rekürren otit, astım, dismorfik yüz görünümü, brakidaktili, tırnak anomalileri gözlenmiştir (1). 2q12.3q13 delesyonu olan 17 olgunun olduğu bir diğer çalışmada delesyonun genetik özelliğine göre klinik prezantasyonunda farklılıklar bulunmakla birlikte nöropsikiyatrik olarak öğrenme güçlüğü, gelişim geriliği, zeka geriliği, otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve epilepsi tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak renal, gastrointestinal, respiratuvar anomaliler, kas ve iskelet sistemi anomalileri, kardiyak anomaliler, yüz dismorfisi, kısa boy gibi eşlik eden bulgular da görülmüştür (2). Şizofreni kohort çalışmalarında klinik sonuçlar açısından anlamlı oranda yüksek saptanan kopya sayısı varyant örnekleri arasında 22q11.2 delesyonu, 3q29 delesyonu, NRXN 1

delesyonu, 15q13.3 delesyonu, 15q11.2-q13.1delesyonu, 15q11.2 BP1-BP2 delesyonu, 7q11.23 dublikasyonu, 16p11.2 dublikasyonu, 16p13.11 dublikasyonu, 1q21.1 dublikasyonu, 1q21.1 delesyonu sayılabilir (5,7,8). 3q29 delesyonu sendromu psikiyatrik olarak nörogelişimsel gerilik ve psikoz ile karakterizedir. Kopya sayısı varyantları arasında en yüksek şizofreni riski taşıyan genetik değişikliklerdendir. Bu sendrom bazı çalışmalarda tedaviye dirençli şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (9,10). 3q29 delesyonu olan ve dirençli şizofreni tanısı alan 4 hastayla yapılmış olgu serisi çalışmasında genetik değişiklik nedeniyle standart antipsikotik tedaviye yanıtın düşük olduğu bu sebeple bu hastaların tedavisinde klozapinin daha erken dönemde başlanması faydalı olabileceği vurgulanmıştır(10).

Bizim olgumuzda da literatürdeki örneklerle benzer olarak yapılan beyin görüntülemesinde patolojiye rastlanmamıştı, hastada rekürren otit, dismorfik yüz görünümü, makroglossi, mental retardasyon, davranım sorunları, kendine zarar verici davranış, psikotik bozukluk saptanmıştır.

Bu olgu sunumu, nadir bir genetik sendromun psikiyatrik bulguları üzerinde odaklanmış olup, klinisyenlerin psikiyatrik hastalıklardaki genetik incelemeye dikkat etmeleri ve farkındalıklarının artması ile literatüre katkı sağlanması hedeflenmiştir.

Kaynaklar

1. Huynh, M. T., Gérard, M., Ranguin, K., Pichon, O., Ghesh, L., Alfallaj, K., Joubert, M., Bézieau, S., & Bénateau, C. (2021). Novel interstitial 2q12.3q13 microdeletion predisposes to developmental delay and behavioral problems. *Neurogenetics*, 22(3), 195–206.
2. Aarabi, M., Baumann, J., Babcock, M., Kessler, E., Sebastian, J., Madan-Khetarpal, S., Hu, J., Ou, Z., & Yatsenko, S. (2022). Chromosome 2q12.3-q13 copy number variants in patients with neurodevelopmental disorders: genotype-phenotype correlation and new hotspots. *Psychiatric genetics*, 32(5), 171–177.
3. Sousa, B., Grangeia, A., Pinto, J., Santos, H., & Dória, S. (2023). Copy number variations on chromosome 2: impact on human phenotype, a cross-sectional study. *Porto biomedical journal*, 8(1), e198.
4. Aberg, K., Axelsson, E., Saetre, P., Jiang, L., Wetterberg, L., Pettersson, U., Lindholm, E., & Jazin, E. (2008). Support for schizophrenia susceptibility locus on chromosome 2q detected in a Swedish isolate using a dense map of microsatellites and SNPs. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147B(7), 1238–1244.
5. Esen Danacı, A., Böke, Ö., Saka, M., Erol, A., Ulusoy Kaymak, S. (2021). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitap (3. Baskı) , Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları
6. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
7. Brah, H. S., Sran, N., Sanghani, S., Valmadrid, L., Gandarilla, I., Fakhouri, S., Longmire, E., Heskett, K. M., Kendall, K. M., Raznahan, A., Baribeau, D., Fan, C. C., & Besterman, A. D. (2025). Clinical Genetic Testing in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biological psychiatry*, S0006-3223(25)01485-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2025.09.010>
8. Besterman A. D. (2024). A genetics-guided approach to the clinical management of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 267, 462–469. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.09.042>

9. Colijn M. A. (2023). Response to Treatment in 3q29 Deletion Syndrome-Associated Psychosis: A Mini-Review. *Neuropsychobiology*, 82(5), 263–270. <https://doi.org/10.1159/000531747>
10. Nawa, Y., Kushima, I., Aleksic, B., Yamamoto, M., Kimura, H., Banno, M., Hashimoto, R., & Ozaki, N. (2022). Treatment-resistant schizophrenia in patients with 3q29 deletion: A case series of four patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 76(7), 338–339. <https://doi.org/10.1111/pcn.13361>