



Konuşma Gecikmesi ve Artikülasyon Bozukluğu ile Seyreden 16p13.11-p13.3 Mikroduplikasyonu: Olgu Sunumu

Şükret ALEV(*), Gül KARAÇETİN(*)

(*): İstanbul Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği



GİRİŞ

Konuşma gecikmesi ve artikülasyon bozuklukları, genetik ve çevresel etkenlerin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkan nörogelişimsel bozukluklardır. Son yıllarda, kromozomal mikrolelesyon ve mikroduplikasyon gibi kopya sayısı varyasyonları (CNV) çocukluk dönemi gelişimsel bozukluklarının önemli bir nedeni olarak tanımlanmaktadır. Özellikle 16p13.11 bölgesindeki CNV'lerin çeşitli nöropsikiyatrik durumlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir(1). 16p13.11 bölgesindeki heterozigot mikrolelesyonlar zihinsel yetersizlik, otizm, şizofreni, epilepsi ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) gibi bozukluklarla ilişkili bulunmuştur, geniş olgu serilerinden elde edilen güncel veriler, 16p13.11 mikroduplikasyonunun gelişimsel gerilik veya otizm tanıları çocuklarda sık tespit edildiğini ve patojenik etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (2,3,4). Bu nedenle 16p13.11 bölgesi, eksik penetrans ve değişken ekspresyon özellikleri ile dikkat çeken, nörogelişimsel bozukluklara yatkınlık sağlayan bir lokus olarak ilgi görmektedir (2,4). Genetik tanı yöntemlerinden özellikle kromozomal mikrodizi analizleri (array CGH, moleküler karyotipleme), dil gecikmesi ve benzeri fenotipleri olan çocuklarda altta yatan submikroskopik genomik değişikliklerin saptanmasında kritik öneme sahiptir (1). Bu bildiride, konuşma gecikmesi ve artikülasyon bozukluğu olan ve özgül öğrenme güçlüğü açısından takibe alınan bir çocuk olguda saptanan 16p13.11p12.3 mikroduplikasyonunun klinik ve genetik özellikleri sunulmaktadır. Hasta ve ailesinden onam alınmıştır.

OLGU SUNUMU

7 yaş 6 aylık erkek çocuk çocuk psikiyatrisi polikliniğine konuşma gecikmesi ve derslerde başarısızlık nedeniyle başvurmuştur. Aile öyküsünde çocuğun ilk anlamlı kelimesini 4 yaşında söylediği, sözel ifade ve artikülasyon becerilerinin yaşıtlarına göre belirgin derecede geri olduğu bildirilmiştir. Muayenede hâlen belirgin artikülasyon bozukluğu mevcuttur. Yapılan WISC-R testi sonucunda; sözel IQ 84, performans IQ 94 ve tam ölçek IQ 88 bulunmuştur. Yapılan değerlendirme çocuğun özellikle sözel alanlarda daha belirgin bir yetersizlik bulunduğunu göstermektedir. Okuma-yazmada harf karıştırma ve matematikte toplama işlemlerinde güçlük gözlenmiş ve çocuk özgül öğrenme güçlüğü açısından izleme alınmıştır. Halen düzenli olarak dil terapisi desteği almaktadır. Davranışsal olarak, sınıf ortamında dikkatin çabuk dağılması, yönerge takip etmekte zorluk, bazı durumlarda dürtüsel davranışlar ve kısa süreli öfke nöbetleri tarif edilmiştir. Sosyal iletişimi sınırlı ancak mevcut olup, oyun kurma ve paylaşma davranışlarında yaşıtlarına göre daha pasif olduğu gözlenmiştir. Fizik muayene bulguları normal sınırlardadır; dismorfik yüz veya ekstremiteler özellikleri saptanmamıştır. Nörolojik muayenesi olağandır. Aile öyküsünde, ablasında artikülasyon bozukluğu, babada geç konuşma öyküsü ve annede bipolar bozukluk tanısı bulunduğu öğrenilmiştir. Bu bilgiler, olguda görülen nörogelişimsel sorunların ailesel bir zeminde olabileceğine işaret etmektedir. Hastadan alınan örneklerde yapılan SNP array (mikrodizi CGH) analizinde, kromozom 16'nın kısa kolunda (16p13.11-p13.3) yaklaşık 2,36 Mb büyüklüğünde mikroduplikasyon saptanmıştır. Saptanan duplikasyon, literatürde tanımlanmış tipik 16p13.11 yeniden düzenlenme bölgesini de içerecek şekilde daha proksimal bir uzanım göstermektedir. Duplikasyon bölgesi ABCC1, LIPA, NIPA1, NTAN1, PDPK1 gibi nörogelişimle ilişkili olabilecek toplam 16 OMIM tanımlı geni kapsamaktadır. Bu genlerden bazıları beyinde yoğun eksprese olan, nöronal göç, sinaptik plastisite ve hücrel sinyal iletiminde görev alan proteinleri kodlamakta olup, fazladan kopyalarının dil ve öğrenme alanındaki gecikmelere katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (2,3,4). Hastanın ebeveynlerine genetik danışmanlık verilmiş ve bu CNV'nin bir ebeveyninden geçiş olasılığı nedeniyle aile taraması (anne-baba ve kardeş analizi) önerilmiştir. Ayrıca ilerleyen dönemde, özellikle kardiyak ve nörolojik sistem açısından multidisipliner izlem planlanmıştır.

TARTIŞMA

16p13.11 mikroduplikasyonu, eksik penetrans ve değişken ekspresyon özellikleri sergileyen, nörogelişimsel bozukluklara yatkınlık yaratan bir CNV'dir. Geniş örneklemli çalışmalarda bu CNV'nin konuşma gecikmesi, öğrenme güçlüğü, DEHB ve otizm spektrum bozukluğu gibi tablolarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (2,4,5). Özellikle bölgedeki NDE1 ve NTAN1 genleri, beyin gelişimi ve davranışsal düzenleme açısından kritik öneme sahip olup; bu genlerin kopya sayısındaki artışın, otizm ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (3,5). Ayrıca MYH11 geni duplikasyonunun kardiyovasküler sistemde aort anevrizması gibi komplikasyonlara yol açabileceğine dair bulgular da mevcuttur (6). Bu nedenle bu tür CNV'ler saptandığında yalnızca nörogelişimsel değil, sistemik değerlendirme de önerilmektedir. Sunulan olguda, hem fenotip ile duplikasyonun uyumluluğu hem de ablada benzer bir tablonun bulunması, duplikasyonun klinik önemini desteklemektedir. Ancak aile bireylerinde penetrans düşük olabileceğinden genetik danışmanlık sırasında bu durum mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (4).

SONUÇ

16p13.11 duplikasyonu, çocukluk çağındaki konuşma gecikmesi ve nöropsikiyatrik sorunların genetik nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkabilmektedir (2). Ancak bu CNV'nin penetransının düşük ve etkilerinin kişiden kişiye değişken olabileceği akılda tutulmalıdır (2,4). Bu nedenle genetik test sonuçlarının klinik bulgularla birlikte yorumlanması esastır (1,2,4). Benzer fenotipli olgularda genetik değerlendirme (örn. array CGH) yapılması, altta yatan genetik nedenlerin aydınlatılmasına yardımcı olacaktır (1). 16p13.11 duplikasyonu saptanan bireylerde aile taraması (anne-baba ve kardeş analizleri) yapılarak taşıyıcıların belirlenmesi ve genetik danışmanlık verilmesi önerilir (2). Ayrıca bu olguların dil gelişimi, eğitim ihtiyaçları, davranış problemleri ve olası kardiyak riskler (MYH11 ile ilişkili) açısından multidisipliner yaklaşımla uzun dönem izlenmesi uygun olacaktır (6).

KAYNAKÇA

- 1) Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, Church DM, Crolla JA, Eichler EE, Epstein CJ, Faucett WA, Feuk L, Friedman JM, Hamosh A, Jackson L, Kaminsky EB, Kok K, Krantz ID, Kuhn RM, Lee C, Ostell JM, Rosenberg C, Scherer SW, Spinner NB, Stavropoulos DJ, Tepperberg JH, Thorland EC, Vermeesch JR, Waggoner DJ, Watson MS, Martin CL, Ledbetter DH. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010 May 14;86(5):749-64. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006. PMID: 20466091; PMCID: PMC2869000.
- 2) Allach El Khattabi L, Heide S, Caberg JH, Andrieux J, Doco Fenzy M, Vincent-Delorme C, Callier P, Chantot-Bastaraud S, Afejar A, Boute-Benejean O, Cordier MP, Faivre L, Francannet C, Gerard M, Goldenberg A, Masurel-Paulet A, Mosca-Boidron AL, Marle N, Moncla A, Le Meur N, Mathieu-Dramard M, Plessis G, Lesca G, Rossi M, Edery P, Delahaye-Duriez A, De Pontual L, Tabet AC, Lebbar A, Suero L, Iloos C, Natiq A, Chafai Elalaoui S, Missirian C, Receveur A, François-Fiquet C, Garnier P, Yardin C, Laroche C, Vago P, Sanlaville D, Dupont JM, Benzacken B, Pipiras E. 16p13.11 microduplication in 45 new patients: refined clinical significance and genotype-phenotype correlations. J Med Genet. 2020 May;57(5):301-307. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105389. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30287593.
- 3) Ramalingam A, Zhou XG, Fiedler SD, Brawner SJ, Joyce JM, Liu HY, Yu S. 16p13.11 duplication is a risk factor for a wide spectrum of neuropsychiatric disorders. J Hum Genet. 2011 Jul;56(7):541-4. doi: 10.1038/jhg.2011.42. Epub 2011 May 26. PMID: 21614007.
- 4) Hamad A, Sherlaw-Sturrock CA, Glover K, Salmon R, Low K, Nair R, Sansbury FH, Rawlins L, Carmichael J, Horton R, Wedderburn S, Edgerley K, Irving R, Callaghan M, Mercer C, McGowan R, Robert L, Titheradge H, Naik S. Expanding the phenotypic spectrum of Chromosome 16p13.11 microduplication: A multicentric analysis of 206 patients. Eur J Med Genet. 2023 Apr;66(4):104714. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104714. Epub 2023 Jan 29. PMID: 36724812.
- 5) Arslan AB, Zamani AG, Yıldırım MS. Novel findings, mini-review and dysmorphological characterization of 16p13.11 microduplication syndrome. Int J Dev Neurosci. 2022 Jun;82(4):289-294. doi: 10.1002/jdn.10188. Epub 2022 May 24. PMID: 35470466.
- 6) Kuang SQ, Guo DC, Prakash SK, McDonald ML, Johnson RJ, Wang M, Regalado ES, Russell L, Cao JM, Kwartler C, Fraivillig K, Coselli JS, Safi HJ, Estrera AL, Leal SM, LeMaire SA, Belmont JW, Milewicz DM; GenTAC Investigators. Recurrent chromosome 16p13.1 duplications are a risk factor for aortic dissections. PLoS Genet. 2011 Jun;7(6):e1002118. doi: 10.1371/journal.pgen.1002118. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21698135; PMCID: PMC3116911.