



Özgün Araştırma / Original Article

Konjenital Anomali ve/veya Nörogelişimsel Geriliği olan Çocukluk Çağındaki Türk Hastalarda Kromozomal Mikroarray Deneyimi: ASXL2 Gen Duplikasyonu ve Xq13 Delesyonunun İncelenmesi

Aysel Tekmenuray Unal¹, Ceren Damla Durmaz²

¹ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik AB. Antalya, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik AB. Ankara, Türkiye

Geliş: 28.09.2023; Revizyon: 20.02.2024; Kabul Tarihi: 26.02.2024

Öz

Giriş/Amaç: Entelektüel gerilik, gelişme geriliği, otistik spektrum bozukluğu ve çoklu konjenital anomalili hastalarda mikroarray analizi, ilk önerilen testtir. Nörogelişimsel geriliği olan Türk hastalarda mikroarray analizinin tanı koyma oranları %15-18; bu hastalarda bilinen mikrodelesyon/mikroduplikasyon oranları ise %5-6 olarak bildirilmiştir. Mevcut çalışmada nörogelişimsel bozukluk ve/veya konjenital anomalisi olan Türk çocuk hastalarda mikroarray analizinin tanı oranının ve bilinen sendromların oranının belirlenmesi, hastalıktan sorumlu yeni kromozomal bölgelerin keşfedilmesi ve genotip-fenotip korelasyonuna katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Bu çalışmada, Tıbbi Genetik polikliniğine entelektüel gerilik, gelişme geriliği ve/veya çoklu konjenital anomali ile başvuran 320 Türk çocuk hastanın mikroarray sonuçları sunulmuştur.

Bulgular: 44 hastada patojen/ muhtemel patojen kopya sayısı değişimi tespit edilmiştir. Bu değişimlerin 22'si bilinen mikrodelesyon/mikroduplikasyon sendromu olup literatürdeki verilere yakın olarak mikroarray analizinin tanı koyma oranı %13,75 (44/320); bilinen mikrodelesyon/mikroduplikasyon sendromlarının oranı %6,8 (22/320) bulunmuştur. Makrosefali, pitozis, psikomotor gerilik ile başvuran bir hastada 2p23.3 bölgesinde ASXL2 genini içeren kopya artışı tespit edilmiş olup, bu bölgenin kopya artışının Shashi-Pena Sendromuna benzer bir kliniğe neden olabileceği görülmüştür. Bir hastada Xq13.2q13.3 delesyonunun, dişi cinsiyette bulgu vermeyen Xq13 duplikasyon sendromuyla aynı genleri içermesine rağmen, kadın cinsiyette şiddetli bulgulara yol açtığı tespit edilmiştir. Başka bir hastada Xq28 bölgesinde yer alan HMGB3 geninin delesyonunun, pitozis kliniğine neden olduğu ve kadın cinsiyette bulgu verdiği görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışma, nörogelişimsel gerilik ve/veya çoklu konjenital anomalisi olan hastalarda mikroarray analizinin ilk test olarak iyi bir seçenek olduğunu göstermektedir. Ayrıca mevcut çalışmanın bu hasta grubunda genotip-fenotip korelasyonuna katkı sağlaması beklenmektedir.

Anahtar kelimeler: mikrodizilim analizi; entelektüel gerilik; ASXL2 duplikasyonu; Xq13.3 delesyonu; HMGB3

DOI: 10.5798/dicletip.1451758

Yazışma Adresi / Correspondence: Aysel Tekmenuray Unal, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Varlık Mh. Kazım Karabekir Cd. 07100 /Antalya, Türkiye e-mail: atekmenuray@yahoo.com

Chromosomal Microarray Experience in Turkish Pediatric Patients with Congenital Anomalies and/or Neurodevelopmental Disorders: Review of ASXL2 Gene Duplication and Xq13 Deletion

Abstract

Background/Aim: Microarray analysis is the first recommended test in patients with intellectual disability, developmental delay, autistic spectrum disorder, and multiple congenital anomalies. Diagnostic rate of microarray analysis and the frequency of recurrent microdeletion/microduplications in Turkish patients with neurodevelopmental disorders and/or multiple congenital anomalies have been reported as 15-18% and 6%, respectively. In the current study, it is aimed to determine the diagnostic rate of microarray analysis and the frequency of recurrent syndromes in this patient group, to discover new chromosomal regions responsible for the disease and to contribute to the genotype-phenotype correlation.

Methods: In this study, microarray results of 320 Turkish pediatric patients who applied to Medical Genetics outpatient clinic with intellectual disability, developmental delay and/or multiple congenital anomalies are presented.

Results: Pathogenic/likely pathogenic copy number alterations were detected in 44 patients. Of these changes, 22 were known microdeletion/microduplication syndromes. The diagnostic rate of microarray analysis was 13.75% (44/320) and the rate of known microdeletion/microduplication syndromes was 6.8% (22/320), which were close to the data in the literature. In a patient with macrocephaly, ptosis, and psychomotor retardation, we detected duplication of 2p23.3 encompassing the ASXL2 gene. This may suggest that increased copies of this region may cause a phenotype similar to Shashi-Pena Syndrome. In one patient, Xq13.2q13.3 deletion was found to cause severe findings in female gender, although it contains the same genes as the Xq13 duplication syndrome, in which carrier females are unaffected. In another patient, deletion of the HMGB3 gene located in the Xq28 region was found to cause ptosis clinic and effect female gender.

Conclusion: This study shows that microarray analysis is a good option as the first test in patients with developmental delay and/or multiple congenital anomalies. In addition, the current study is expected to contribute to the genotype-phenotype correlation in this patient group.

Keywords: microarray analysis; intellectual disability; AXL2 duplication; Xq13 deletion; HMGB3.

GİRİŞ

Entelektüel gerilik veya gelişme geriliği, Tıbbi Genetik kliniklerine başvurunun en yaygın nedenlerinden biridir. Entelektüel gerilik, dünya çapında nüfusun %1-3'ünü etkiler¹. Sosyokültürel zemin ve enfeksiyonlar gibi bazı çevresel faktörler entelektüel gerilik ve/veya gelişme geriliğine yol açabilse de ciddi gelişme geriliği çoğunlukla genetik nedenlidir²⁻⁵.

Otistik spektrum bozukluğu (OSB), toplumun 16,8/1000'ini (59'da 1) etkileyen diğer bir yaygın nörogelişimsel bozukluktur⁶. OSB'nin karmaşık multifaktöriyel bir etiyojisi olmasına rağmen, kardeş ve ikiz çalışmaları bu konudaki güçlü genetik zemini desteklemektedir^{7,8}.

Uluslararası Standart Sitogenomik Array Birliği (International Standard Cytogenomic Array Consortium, ISCA), açıklanamayan gelişimsel gecikme/entelektüel gerilik, otistik spektrum

bozukluğu veya çoklu konjenital anomalisi olan hastalar için mikroarray analizini birinci basamak test olarak önermektedir⁹. Karyotip analizi, bilinen bir ailesel kromozomal yeniden düzenlemenin araştırılmasında, çok sayıda düşük öyküsü olan çiftlerde ve spesifik kromozomal sendromlarda (örn. Down Sendromu) ilk seçenek olmaya devam etmektedir⁹.

Mikroarray analizi, standart bir G-bantlı karyotiplemede görülemeyecek kadar küçük olan kopya sayısı varyantlarını (Copy Number Variation, CNV) saptayan genom-boyu bir yöntemdir. Bu submikroskopik CNV'ler, mikrodelesyon veya mikroduplicasyon olarak adlandırılır. Hastalıkla ilişkili CNV'lerin bir kısmı, belirli bir klinik fenotiple sonuçlanan DiGeorge sendromu (22q11 delesyonu) ve Williams-Beuren sendromu (7q11.23 delesyonu) gibi tekrarlayan mikrodelesyon

veya mikroduplikasyon sendromlarıdır. Bir kısmı ise daha önce tespit edilmemiş, kendine özgü kırık noktaları olan nadir CNV'lerdir. Genom boyu tarama yapan mikroarray analizi sayesinde hastalarda tekrarlayan sendromlar saptanabileceği gibi, nadir ve özgün CNV'ler tespit edilebilmekte, böylece literatüre katkı sağlanabilmektedir.

Bu çalışmada entelektüel gerilik ve/veya gelişme geriliği ile başvuran 320 Türk çocuk hastanın mikroarray sonuçları sunulmaktadır. Böylece mikroarray analizinin klinik uygulamada tanı koyma oranının belirlenmesi, bilinen mikrodelyasyon/ mikroduplikasyon sendromlarının Türk toplumundaki sıklığının belirlenmesi ve yeni CNV'lerin araştırılması ile literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, Ocak 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında Tıbbi Genetik Bölümüne entelektüel gerilik, gelişme geriliği ve/veya çoklu konjenital anomali ile başvurup mikroarray çalışılmış olan 320 hasta ve sonuçları dahil edilmiştir. Mikroarray analizi, rutin poliklinik hizmeti olarak hastalara ilk uygulanan test olmuştur. Tüm hastalardan ilk başvuruda prenatal-natal-postnatal öykü ve aile öyküsü alınmış, pedigriler çizilmiş, hastalar klinik ve dismorfolojik olarak muayene edilmiş, gerekli biyokimyasal ve radyolojik tetkikler uygulanmıştır. Hasta sonuçlarının ve fotolarının bilimsel araştırmalarda kullanılmasına dair aydınlatılmış onam, başvuru sırasında alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapılmış olup ilgili etik kurul onayı, Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 16.10.2020 tarihi ve 607 sayı numarası ile alınmıştır.

Hastaların periferik kanından izole edilen DNAdan, Affymetrix Cytoscan Optima (315K)

mikroarray sistemi kullanılarak mikrorray çalışılmış ve veriler CHAS 3.2.0/ GRCh37/ hg19 programında analiz edilmiştir. Genomik pozisyonlar GRCh37 (Genome Reference Consortium Human Build 37)'ye göre belirtilmiş ve raporlar ISCN (International System for Human Cytogenomic Nomenclature) 2020'ye göre yazılmıştır.

CNV'ler hasta fenotipine göre analiz edilip raporlanmıştır. Değişimler, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (American Collage of Medical Genetics and Genomics, ACMG) ile Klinik Genom Kaynağı (Clinical Genome Resource, ClinGen)'nin güncel kılavuzlarından faydalanılarak boyut, gen içeriği ve fonksiyonu, kalıtımı, daha önce veri tabanlarında bildirilme durumuna göre benign, klinik önemi bilinmeyen, muhtemel patojen veya patojen olarak sınıflandırılmıştır¹⁰. Değerlendirmelerde Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Decipher Genomics, UCSC Genom tarayıcı ve PubMed veri tabanları kullanılmıştır.

BULGULAR VE TARTIŞIM

Bu çalışmada çoklu konjenital anomali ve/veya nörogelişimsel geriliği olan 320 çocuk hastanın mikroarray sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların 174'ü erkek; 146'sı dişi; yaş aralığı 0-13 yaştır. Çalışmamızda 44 aileye ait 48 hastada (48/320, %15) fenotiple ilişkili olabilecek en az bir kopya sayısı değişimi tespit edilmiştir. Toplamda 44 hastada en az bir patojen/muhtemel patojen değişim bulunmuş olup mikroarray analizinin nörogelişimsel bozukluk/ çoklu konjenital anomalisi olan Türk çocuk hastalarda tanı koyma oranı (44/320) %13,75 bulunmuştur. Tablo 1'de hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları ve mikroarray sonuçları yer almaktadır. 3, 4 ve 16 nolu hastalar kardeş; 25 ve 26 nolu hastalar kardeş; 47 ve 48 nolu hastalar kardeşdir.

Tablo I: Hastaların Klinik Bulgu ve Mikroarray Sonuçları

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet	Mikroarray Sonucu [hg19]	Boyut (Mb)	Sınıflandırma	Kalıtım	OMIM no, Sendrom	Önemli Genler/ Büyük Değişim	Klinik Bulgular
1	2yaş/E	1p36.33p36.31 (849466_6002073)x1	5,153	Patojen	-	#607872 1p36 delesyon sendromu	<i>SKI, PRKCZ, DVL1, GABRD, GNB1, PRDM16</i>	Nörogelişimsel bozukluk, çoklu konjenital anomali (yarık damak-dudak, düşük kulaklar)
2	4yaş/E	1q24.2q25.2 (167942352_176565887)x1	8,624	Patojen	-		Büyük değişim	Nörogelişimsel bozukluk, büyüme geriliği, ASD
3	7yaş/K	2p12 (79027341_82620749)x1	3,593	VUS	Anne kromozom: 46,XX.ish ins(2;8)(p12;q23q24.1) (TRPS1+,EXT1+;D8Z2+,EXT1+) Anne mikroarray: 2p12(79027341_82620749)x1		<i>CTNNA2</i>	Nörogelişimsel bozukluk, epilepsi, spastisite, kemiklerde minimal ekzositoz
4	6yaş/E	2p12 (79007929_82620749)x1	3,613	VUS	Anne kromozom: 46,XX.ish ins(2;8)(p12;q23q24.1) (TRPS1+,EXT1+;D8Z2+,EXT1+) Anne mikroarray: 2p12(79027341_82620749)x1		<i>CTNNA2</i>	Kemiklerde ekzositoz, enkondromatozis
5	6yaş/K	2p23.3 (25887287_26183142)x3	0,296	VUS	de novo		<i>ASXL2</i>	Nörogelişimsel bozukluk, makrosefali, otistik spektrum bozukluğu, dismorfik bulgular (büyük kulaklar, pitozis, proptozis)
6	12gün/E	2q33.1q37.3 (197987476_242783384)x3, 9p24.3 (203861_1321409)x1	44,796 1,118	Patojen	de novo		Büyük değişim	Çoklu konjenital anomali (yarık damak, kardiyak anomali, vezikoureteral reflü)
7	13yaş/K	2q37.1 (232140360_233750627)x1	1,61	Patojen	-	#600430 2q37 delesyon sendromu	<i>ARMC9, CHRND, CHRNG, DIS3L2, ECEL1, GIGYF2, KCNJ13, PDE6D, PRSS56</i>	Boy kısalığı, öğrenme güçlüğü
8	4yaş/K	3q13.13q21.3 (109188948_127230628)x1	18,042	Patojen	-	#615433 3q13.31 Delesyon sendromu	Büyük değişim	Nörogelişimsel bozukluk
9	3ay/K	4p16.3p16.1 (68345_10314025)x1, 8p23.3p23.1 (158048_8664622)x3	10,245 8,506	Patojen	Anne kromozom: 46,XX,t(4;8)(p16.1;p23.1) Baba kromozom normal		Büyük değişim	Çoklu Konjenital Anomali (yarık damak-dudak, kardiyak anomali)
10	4yaş/E	6q16.3q22.1 (104321701_117678083)x1	13,356	Patojen	de novo		Büyük değişim	Nörogelişimsel bozukluk, epilepsi, çoklu konjenital anomali (diyafram hernisi, kardiyak anomali)
11	8yaş/E	6q25.3q26 (159929652_161280325)x3	1,351	VUS	-		<i>ACAT2, IGF2R, LPA, PLG, PNLDC1, SOD2</i>	Nörogelişimsel bozukluk, raşitizm
12	4ay/K	7p22.3 (43360_2707709)x1, 11p15.5p15.4 (230615_7796890)x3	2,664 7,566	Patojen	Baba kromozom: 46,XY,t(7;11)(p22;p15.4) Anne kromozom normal		Büyük değişim	Çoklu konjenital anomali (kraniyal asimetri, makrosefali, hipertelorizm), dismorfik bulgular (açık ağız, geniş burun kökü)

13	7yaş/K	7q11.23 (72765457_74175640)x1	1,41	Patojen	-	#194050 Williams Sendromu	ELN, FKBP6, FZD9, BAZ1B, BCL7B, TBL2, MLXIPL, VPS37D, DNAJC30, STX1A, CLDN3, CLDN4, LIMK1, LAT2, RFC2, CLIP2, GTF2IRD1, GTF2I	Nörogelişimsel bozukluk, hipotiroidi, Epikantus, belirgin dudaklar
14	4 ay/E	7q11.23 (72765457_74175640)x1	1,41	Patojen	-	#194050 Williams Sendromu	ELN, FKBP6, FZD9, BAZ1B, BCL7B, TBL2, MLXIPL, VPS37D, DNAJC30, STX1A, CLDN3, CLDN4, LIMK1, LAT2, RFC2, CLIP2, GTF2IRD1, GTF2I	Epikantus, belirgin dudaklar
15	13yaş/K	8q23.1q24.11 (110391079_118717893)x1	8,327	Patojen	-	#190350 TRPS1	TRPS1	Nörogelişimsel bozukluk, boy kısallığı, dismorfik bulgular (bulböz burun, seyrek saçlar)
16	7yaş/K	8q23.1q24.11 (108314796_118830820)x1	10,516	Patojen	Anne kromozom: 46,XX.ish ins(2;8)(p12;q23q24.1) (TRPS1+,EXT1+;D8Z2+,EXT1+) Anne mikroarray: 2p12(79027341_82620749)x1	#150230 TRPS2 Langer Gideion	RAD21, EXT1	Nörogelişimsel bozukluk, kemiklerde ekzositoslar, dismorfik bulgular (pitozis, her iki ayak 4-5 sindaktili)
17	5 yaş/E	8q23.1q24.12 (110027346_120841323)x1	10,814	Patojen	-	#150230 TRPS2 Langer Gidedion	TRPS1, RAD21, EXT1	Nörogelişimsel bozukluk, ekzositozlar; TRPS fenotipi, çoklu konjenital anomali (anal atrezi, hipospadyas)
18	6gün/E	9p24.3p22.3 (203861_16546099)x1, 13q21.32q34 (67457660_115107733)x3	16,342 47,650	Patojen	-		Büyük değişim	Çoklu Konjenital Anomali
19	8yaş/E	9q22.31q22.32 (95827195_97098674)x3	1,271	Patojen	-		BARX1	Nörogelişimsel bozukluk, boy kısallığı
20	1yaş/K	9q34.3 (140022993_141020389)x1	0,997	Patojen	-	#610253 9q34 Delesyon Sendromu, Kleefstra sendromu-1	EHTM1	Nörogelişimsel bozukluk, Kleefstra Sendromu bulguları (VSD, mikrosefali, hipertelorizm, kaba yüz görünümü), bilateral postaksiyel polidaktili
21	1,5yaş/K	10p14p13 (10994807_13231194)x1	2,236	Patojen	-	#601362 DiGeorge Sendromu 2	CELF2, DHTKD1, MCM10, OPTN	Nörogelişimsel bozukluk, büyüme geriliği, VSD, dismorfik bulgular (makrosefali, frontal bossing, basık burun kökü
22	1yaş/K	10q26.11q26.2 (119920229_130145344)x1	10,225	Patojen	de novo		Büyük değişim	Nörogelişimsel bozukluk, yutma güçlüğü, VSD, mikrosefali

23	2yaş/K	10q26.13q26.3 (125673546_135427143)x1	9,754	Patojen	-		Büyük değişim	Nörogelişimsel bozukluk, prenatal başlangıçlı büyüme geriliği, dismorfik bulgular (belirgin burun, "hanging columella", küçük ağız)
24	6yaş/E	11p15.5p15.4 (230615_7859404)x3, 18q23 (77464169_78014123)x1	7,629 0,55	Patojen	-		Büyük değişim	Prenatal başlangıçlı büyüme geriliği, dismorfik bulgular (mikroftalmi, bilateral ayaklarda 4- 5. Parmak kısalığı)
25	7yaş/K	11p15.5p15.4 (230615_9684551)x3	9,454	Patojen	Baba kromozom:t(6;11)(q27;p15.3) Anne kromozom normal	#130650, Beckwith- Wiedemann Sendromu	<i>CDKN1C, HRAS, IGF2, KCNQ1OT1, STIM1, TNNT3</i>	Hafif öğrenme güçlüğü, makroglossi
26	11yaş/E	11p15.5p15.4 (230615_9734945)x3	9,504	Patojen	Baba kromozom:t(6;11)(q27;p15.3) Anne kromozom normal	#130650, Beckwith- Wiedemann Sendromu	<i>CDKN1C, HRAS, IGF2, KCNQ1OT1, STIM1, TNNT3</i>	Hafif öğrenme güçlüğü, makroglossi
27	12yaş/K	11q24.1q25 (122314281_134938470)x1	12,624	Patojen	-	#147791 11q Delesyon Sendromu, Jakobsen Sendromu	<i>ETS1, BSX, NRGN, FLI1</i>	Nörogelişimsel bozukluk, pitozis, çoklu kojenital anomali (VSD, küçük böbrek, anal atrezi)
28	8ay/K	13q22.2q34 (75440829_114889967)x3	39,449	Patojen	de novo		Büyük değişim	Nörogelişimsel bozukluk, çoklu konjenital anomali (postaksiyel polidaktili, umbilikal herni, yarık dil) dismorfik bulgular (burun kökü basık, burun ucu kalkık)
29	13yaş/K	13q31.1q32.3 (81833022_99372632)x1	17,54	Patojen	-		Büyük değişim	Nörogelişimsel bozukluk, boy kısalığı, trunkal obezite, küçük el ve ayaklar
30	1yaş/K	arr(14)x3 [0.26] Mozaik Trizomi 14		Patojen	de novo		Büyük değişim	Nörogelişimsel bozukluk, işitme kayı, renal anomali, ciltte pigment değişiklikleri
31	5ay/E	15q11.2q13.1 (22770421_28376910)x1	5,606	Patojen	-	#176270 Prader-Willi Sendromu	<i>SNRPN, NDN</i>	Hipotoni
32	2yaş/K	15q11.2q13.1 (23291158_28660038)x1	5,369	Patojen	de novo	#176270 Prader-Willi Sendromu	<i>SNRPN, NDN</i>	Nörogelişimsel bozukluk
33	1yaş/K	15q13.2q13.3 (31073668_32428386)x1	1,355	Patojen	-	#612001 15q13.3 Delesyon Sendromu	<i>CHRNA7, OTUD7A</i>	Nörogelişimsel bozukluk
34	5ay/K	15q11.2q13.3 (22770421_32914239)x3	10,143	Patojen	-	#608636 15q11-q13 Duplikasyon Sendromu	<i>FAN1, GABRA5, GABRB3, HERC2, MAGEL2, MKRN3, NSMCE3, OCA2, TRPM1, UBE3A</i>	Nörogelişimsel bozukluk, dismorfik bulgular (epikantus, basık burun kökü)
35	1yaş/K	16p11.2 (29567295_30226930)x1	0,66	Patojen	de novo	#611913 16p11.2 Delesyon Sendromu	<i>TBX6, ALDOA, CORO1A, KIF22, PRRT2, TLDC3B</i>	Nörogelişimsel bozukluk

36	10yaş/E	17q12 (34831962_36244358)x3	1,412	Muhtemel Patojen	-	#614526 17q12 Duplikasyon Sendromu ^{11,12}	<i>LHX1, HNF1B (TCF2)</i>	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
37	3yaş/K	17q25.3 (79942805_81041938)x1, 19p13.3 (260911_3481578)x3	1,099 3,220	Patojen	Anne subtel FISH: 17qter-19qter translokasyonu		Büyük değişim	Nörogelişimsel bozukluk, prenatal başlangıçlı büyüme geriliği
38	5yaş/E	18q12.1 (28384724_31223776)x3	2,839	Patojen	-		<i>ASXL3, DSC2, DSC3, DSG1, DSG2, DSG3, DSG4, RNF125, TTR</i>	Nörogelişimsel bozukluk, çoklu konjenital anomali (korus kallozum disgenезisi, unilateral ayak başparmağı duplikasyonu), dismorfik bulgular (hipertelorizm, upslant palpebral aralıklar)
39	1ay/E	19q13.33 (49642341_50612095)x3	0,970	Muhtemel Patojen	-		<i>CPT1C, FUZ, IRF3, KASH5, MED25, NUP62, PNKP, PRR2, TRPM4</i>	Turrisefali, belirgin metopik sütür
40	2 yaş/K	22q13.31q13.33 (47708376_51197838)x3	3,489	Patojen	-	#611913 22q13 Duplikasyon Sendromu		Nörogelişimsel bozukluk, epilepi, ASD
41	3yaş/K	22q13.33 (51134185_51197838)x1	0,064	Patojen	-	#606232, 22q13.3 Delesyon Sendromu, Phelan McDermid	<i>SHANK3</i>	Nörogelişimsel bozukluk
42	5yaş/K	Xp21.1 (32816504_34564668)x3	1,748	Patojen	de novo		<i>DMD</i>	Kas güçsüzlüğü, yürüyememe (Tespit edilen duplikasyon, MLPA ile doğrulanıp hasta DMD tanısı almıştır)
43	10yaş/E	Xp22.11p21.3 (24721953_25221790)x2	0,500	Patojen	-		<i>ARX</i>	Ataksi, istemsize hareketler
44	4ay/E	Xq12q13.1 (67773357_68845585)x2	1,072	Patojen	-		<i>EFNB</i>	Korus kallozum agenезisi, üçgen yüz görünümü
45	8yaş/K	Xq13.2q13.3 (73747208_74320778)x1	0,574	Patojen/ Muhtemel Patojen	-		<i>ABCB7, NEXMIF, RLIM, SLC16A2</i>	Nörogelişimsel bozukluk, ataksi, mikroşefali, strabismus
46	2yaş/K	Xq28 (149678061_150453010)x1	0,775	Patojen	de novo		<i>MTM1</i>	Kas güçsüzlüğü, pitozis
47	5yaş/E	Xq28 (152228927_154681356)x2	2,452	Patojen	Anne mikroarray: Xq28(152228927_154681356)x3	#300815, Xq28 Duplikasyon Sendromu	<i>GDI1, RAB39B</i>	Nörogelişimsel bozukluk, korus kallozum hipoplazisi, dismorfik bulgular (epikantus, büyük kulaklar, retrognati)
48	4yaş/E	Xq28 (152228927_154681356)x2	2,693	Patojen	Anne mikroarray: Xq28(152228927_154681356)x3	#300815, Xq28 Duplikasyon Sendromu	<i>GDI1, RAB39B</i>	Nörogelişimsel bozukluk, dismorfik bulgular (epikantus, büyük kulaklar, retrognati)

ASD: atriyal septal defekt, DMD: Duchenne muskuler distrofi, E: erkek, K: kadın, Mb: megabaz, MLPA: multipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu, TRPS: Triko-Rino-Falangeal Sendrom, VSD: ventriküler septal defekt

48 hastada toplam 54 kopya sayısı değişimi tespit edilmiştir. Bu değişimlerin 30'u delesyon, 24'i duplikasyon olup sınıflandırmada 50'si

patojen; 4'ü klinik önemi bilinmeyen (Variant of Unknown Significance, VUS) olarak değerlendirilmiştir.

22 hastada, OMIM'de tanımlı bir mikroddelesyon/mikroduplikasyon sendromu tespit edilmiştir (1 hastada 1p36 Delesyon Sendromu [OMIM 607872], 1 hastada 3q13.31 Delesyon Sendromu [OMIM 615433], 2 hastada Williams-Beuren Sendromu [OMIM 194050]), 1 hastada Trikorinofalengeal Sendrom 1 (TRPS1) [OMIM 190350], 2 hastada Trikorinofalengeal Sendrom 2 (Langer Giedion Sendromu) [OMIM 150230], 1 hastada 9q34 Delesyon Sendromu (Kleefstra Sendromu) [OMIM 610253], 1 hastada Di George Sendromu 2 [OMIM 601362], 2 kardeşle Beckwith-Wiedemann Sendromu [OMIM 130650], 1 hastada 11q Delesyon Sendromu (Jacobsen Sendromu) [OMIM 147791], 2 hastada Prader Willi Sendromu [OMIM 176270], 1 hastada 15q13.3 Delesyon Sendromu [OMIM 612001], 1 hastada 15q11-q13 duplikasyon sendromu [OMIM 608636], 1 hastada 16p11.2 Delesyon Sendromu [OMIM 611913], 1 hastada 22q13 Duplikasyon Sendromu [OMIM 615538], 1 hastada 22q13.3 Delesyon Sendromu (Phelan-McDermid Sendromu) [OMIM 606232], 2 kardeşle Xq28 Duplikasyon Sendromu [OMIM 300815]).

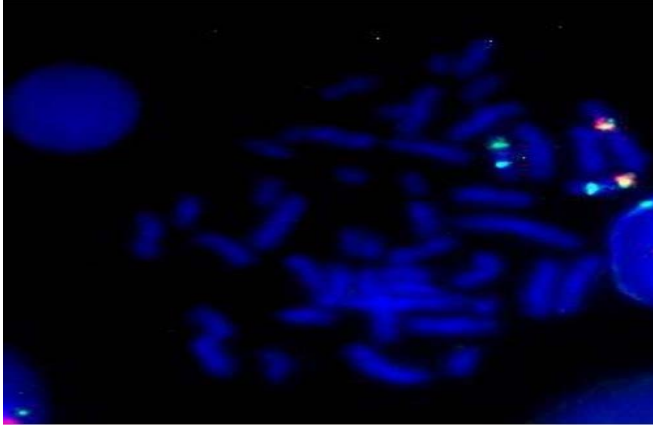
Takip sıklığının sınırlı olması nedeniyle, ebeveyn çalışması, 16 aileye ait 20 hastada yapılabilmektedir (20/48, %41). Çalışma yapılan ailelerin 5'inde ebeveynlerden birinin dengeli yapısal kromozomal anomali taşıdığı saptanmıştır. İki kardeşteki (47-48. hastalar) kopya sayısı değişiminin ise sağlıklı anneden kalıtıldığı görülmüştür.

Literatüre katkı sağlaması amacıyla 3, 4, 5, 15, 16, 17, 19, 39, 45, 46 numaralı hastalar aşağıda detaylandırılmıştır:

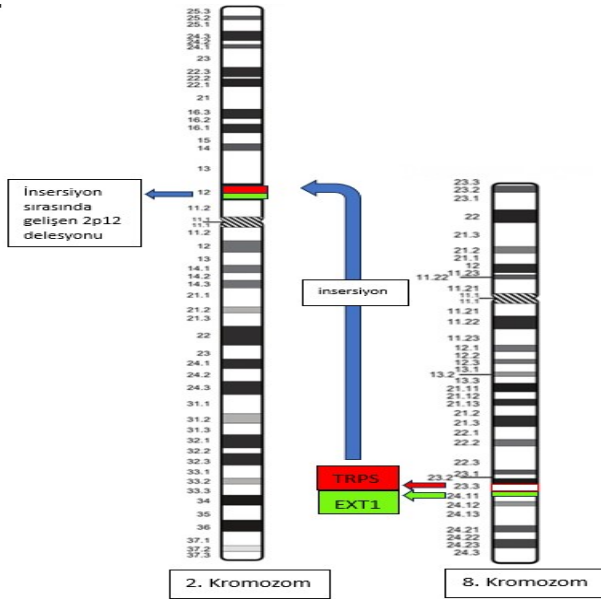
3 ve 4. Hastalar

3, 4 ve 16 numaralı hastalar kardeş olup 3. hasta ile 16. hasta ayrı yumurta ikizleridir. 16. hasta aşağıda detaylandırılacaktır. Mikroarray analizlerinde 3 ve 4. hastalarda 2p12 kromozom bölgesinde 3,5 megabazlık kayıp tespit edilmiştir. Bu bölgede yer alan morbid OMIM geni olan CTNNA2 geninin biallelik patojen varyantları, "Diğer Beyin Malformasyonları İle Giden Kompleks Kortikal Displazi"ye neden olmaktadır (OMIM 618174). 3 ve 4. hastalarda bu bölgenin tek kopya kaybı tespit edilmiştir. Ebeveynlerden çalışılan mikroarray analizinde baba normal bulunmuş olup 2p12 bölgesindeki tek kopya kaybı, herhangi bir gelişme geriliği veya entelektüel gelişim anomalisi olmayan annede tespit edilmiştir.

Ailenin diğer çocuğu olan 16 numaralı hastada 8q23.1q24.11 delesyonu saptanması nedeniyle, aileye FISH analizi yapılmıştır. 8q24.11 (EXT1) bölgesini işaretleyen yeşil sinyalin bir kısmı ile 8q23.3 (TRPS) bölgesini işaretleyen kırmızı sinyalin tamamının 8.kromozomun üzerinde değil 2. Kromozomun üzerinde olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1). Böylece 8. kromozomun q23q24.1 bölgelerinin 2. kromozomun p12 bölgesine insersiyonu sonucu parsiyel 2p delesyonu tespit edilmiş ve anne karyotipi 46,XX,ins(2;8)(p12;q23q24.1) olarak değerlendirilmiştir. İnsersiyon sırasında EXT1 geni bölünmüş ve annede yalnızca tibia proksimal bölgesinde minimal ekzositozlar görülmüştür (Şekil 3A). 2p12 bölgesine ait delesyonun annede herhangi bir nörogelişimsel anomaliye neden olmadığı görülmüştür. Ailede tespit edilmiş olan insersiyon ve delesyon, Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 1: 3, 4 ve 16 numaralı hastaların annesine ait FISH analizi görüntüsü. 3 ve 4 numaralı hastaların sonuçları anne ile aynıdır. Turkuaz sinyal 8. kromozom sentromerini, kırmızı sinyal 8q23.3 bölgesinde yer alan TRPS1 genini ve yeşil sinyal 8q24.11 bölgesinde yer alan EXT1 genini göstermektedir. 8q24.11 (EXT1) bölgesini işaretleyen yeşil sinyalin bir kısmı ile 8q23.3 (TRPS) bölgesini işaretleyen kırmızı sinyalin tamamının 8.kromozomun üzerinde değil, (mikroarray analizinde 2. kromozom olduğu tespit edilen) A grubu bir kromozom üzerinde olduğu görülmüştür.



Şekil 2: 3 ve 4 numaralı kardeşler ile annelerinde tespit edilmiş olan insersiyon ve buna eşlik eden delesyonun diyagramı. Kırmızı ile gösterilen TRPS bölgesinin tamamı ve yeşil ile gösterilen EXT1 gen bölgesinin bir kısmı (EXT1 geni bölünmüştür) 2. kromozom üzerine yerleşmiştir. İnsersiyon sırasında gelişen 2p12 kromozomal bölgesinin kaybı, mikroarray analizi ile gösterilmiştir. Ailenin diğer çocuğu olan 16. hastada yalnızca 8q23.1q24.11 delesyonu tespit edilmiş olup

anneden yalnızca derivatif 8. kromozomu aldığı düşünülmüştür.

2p12 delesyonu tespit edilmiş olan 3 ve 4. hastaların, FISH analizinde annedeki derivatif 2 ve 8. Kromozomları aynı şekilde almış olduğu görülmüştür (.ish ins(2;8)(p12;q23q24.1)). 3. hasta epilepsi, spastisite, motor-mental gerilik ile; 4. hasta ise yalnızca, kemiklerde anomali ile başvurmuştur. Her iki kardeşte de insersiyon sonucu EXT1 geni bölünmüş olduğundan ekzositozlar görülmüştür. 4. Hastada belirgin ekzositozlar ve encondromatozis mevcutken 3. hastada az sayıda minimal ekzositozlar görülmüştür (Şekil 3B, 3C). EXT1 geninin patojenik değişimlerinin erkeklerde daha şiddetli kliniğe neden olması beklenen bir durumdur (OMIM 133700).



Şekil 3: A. 3, 4 ve 16 numaralı hastaların annesine ait ön-arka ve lateral bacak grafisi. Proksimal tibiada minimal ekzositozlar. B. 3 numaralı hastaya ait grafiler. Proksimal tibiada hafif ekzositozlar. C. 4 numaralı hastaya ait grafiler. Uzun kemiklerin metafazlarında encondromatozis (çember içinde) ve proksimal tibiada belirgin ekzositozlar.

Anne ve 4 numaralı kardeş ile aynı değişimleri taşımasına rağmen 3. hastada epilepsi, spastisite ve psikomotor gerilik bulunmaktadır. 3. Hastanın ağır kliniğinin nedeni 2p12 delesyonunda değişken ekspresivite olabileceği gibi, CTNNA2 geninin tek kopya kaybına eşlik etmiş olabilecek diğer allelde bulunan patojenik bir değişim veya genomdaki başka bir değişim olabilir. Bu nedenle hastadan ileri moleküler araştırmalar önerilmiştir.

5. Hasta

Psikomotor gerilik, otistik spektrum bulguları, makrosefali ile başvuran 5 numaralı hastada 2p23.3 bölgesinde 296 kilobaz (kb) kopya artışı de novo olarak tespit edilmiştir. Duplike olan bölgede morbid OMIM geni olarak yalnızca ASXL2 geni bulunmaktadır.

ASXL2 geninin heterozigot patojen değişimleri, pitozis, makrosefali ve gelişme geriliği ile giden Shashi-Pena Sendromuna neden olmaktadır (OMIM 617190). 5 numaralı hasta makrosefali, pitozis, psikomotor gerilik, konuşmada gecikme şikayetleriyle başvurmuş olup klinik bu sendroma benzer bulunmuştur (Şekil 4). ASXL2 geninin kopya artışının da Shashi-Pena Sendromuna benzer bir kliniğe neden olabileceği düşünülmeyle birlikte, Decipher veri tabanında ASXL2 geninin triplosensitivite skoru düşüktür (0,88), bu nedenle genin kopya sayısı artışlarına tolerans beklendiği belirtilmektedir¹³. Ayrıca, delesyon bölgesinde yer alan ve henüz OMIM’de bir klinikle ilişkilendirilmemiş olan DTNB geni ve KIF3C geni duplikasyonun birer uç bölgesinde olup kesintiye uğramıştır. Hastanın mevcut kliniğine bu genlerin fonksiyon kaybının neden olma olasılığı bulunmaktadır. Literatürde ASXL2 geni veya 2p23.3 bölgesi kopya artışına sahip yeni hastaların tanımlanmasıyla tespit edilen değişimin kliniğe etkisi netleşecektir.



Şekil 4: 5 numaralı hastaya ait fotoğraflar. Makrosefali, frontal upsweep, proptozis, sol gözde pitozis, retrognati, arkaya düşük kulaklar.

15-16-17. Hastalar

15, 16 ve 17 numaralı hastalarda 8q23.1q24.1 bölgesinde sırasıyla 8 Mb, 10Mb, 10 Mb kayıp tespit edilmiştir. 8q24.1 Delesyon Sendromu (Langer Giedion Sendromu, Trikorinofalengeal Sendrom Tip II), TRPS1 ve EXT1 genlerinin birlikte kaybına bağlı olarak Trikorinofalengeal Sendrom Tip I ve Multipil Ekzositoz Tip I’in klinik birleşimi ile karakterizedir (OMIM 150230).

16 ve 17. Hastalarda TRPS1 ve EXT1 genleri birlikte kayba uğramış olup klinik bulgular da Trikorinofalengeal Sendrom (TRPS) II ile uyumludur. 15. hastada ise TRPS1 geni delesyona uğramış fakat EXT1 geni korunmuştur. Bu sonuçla uyumlu olarak 15. hastada TRPS Tip I bulguları mevcut olup ekzositoz bulunmamaktadır. Ancak TRPS I’de entelektüel gelişimin normal olması beklenirken, 15. Hastada, başka genlerin kaybına bağlı olduğu düşünülen, motor gerilik ve öğrenme güçlüğü ortaya çıkmıştır.

19. Hasta

Hastada 9q22.31q22.32 bölgesinde 1,2 Mb’lık artış tespit edilmiştir. Aynı bölgenin benzer büyüklükteki kopya artışları, konjenital hiatal hernili ailelerde gösterilmiş ve aday gen olarak BARX1 geni önerülmüştür^{14,15}. Hastamızda da BARX1 geni duplikasyona uğramış olmasına rağmen hiatal herni kliniği bulunmamaktadır. Daha önce bildirilmiş ailelerde de duplikasyon tespit edilen her bireyde hiatal herni kliniği bulunmamakta olup bu durum penetransın tam olmaması ile ilişkilendirilmiştir¹⁴.

9q22 duplikasyonunda bildirilmiş olan boy kısalığı, entelektüel gerilik, dismorfizm gibi klinik bulguların, PTCH1 geninin dozaj artımına bağlı olabileceği bildirilmiştir¹⁶. Ancak olgumuzda PTCH1 geni etkilenmemiş olmasına rağmen büyüme ve gelişme geriliği görülmektedir. Bu nedenle 9q22 duplikasyonlu olgularda boy kısalığı, entelektüel gerilik ve

dismorfizm bulgularına tek başına PTCH1 geninin değil, duplikasyon bölgesinde yer alan diğer genlerin veya genomun kesintiye uğrayan bölgelerinin ortak olarak katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür.

39. Hasta

Turrisefali ve belirgin metopik hat bulunan 39. hastada 19q13.33 bölgesinde duplikasyon tespit edilmiştir. Literatürde bu bölgenin duplikasyonu olup nörogelişimsel geriliği olan hastalarda ortak olarak etkilenen genler CARD8, C19orf68, KDELR1 ve GRIN2D olarak belirtilmiştir¹⁷. Gelişim basamakları normal olan hastamızda bu 4 gen de artışa uğramamıştır. Bu durum, yukarıda adı geçen genlerin 19q13.3 duplikasyonunda psikomotor gerilikten sorumlu olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Decipher veri tabanında global gelişme geriliği fenotipi olan 2 ayrı olguda bu bölgenin benzer büyüklükte duplikasyonu muhtemel patojen olarak kayıt edilmiştir. Bildirilen iki olguda da yukarıda adı geçen genler duplikasyona uğramamıştır. Bu olgularda hastalık nedeni tespit edilmiş olan duplikasyonlar ise, global gelişme geriliğine duplikasyon bölgesinde yer alan diğer genlerin veya başka genetik/ genetik dışı faktörlerin etki etmiş olabileceği unutulmamalıdır. Hastamızda ise gelişme basamaklarının etkilenmemiş olması, kesintiye uğrayan gen bölgelerinin farklı olması veya değişken ekspresivite durumuyla açıklanabilecektir. Decipher veri tabanında yer alan olgularda ve hastamızda tespit edilen kopya sayısı değişimlerinin kalıtım durumu bilinmemektedir. Aile çalışmalarının yapılması ile bu değişimlerin kliniğe etkisi ve patojenite sınıflaması yeniden değerlendirilebilecektir.

45. Hasta

Ataksi, mikrosefali, psikomotor gerilik ve strabismus ile başvuran hastada Xq13.2q13.3 delesyonu saptanmıştır. Xq13 duplikasyonu, rekürren ve OMIM'de tanımlı bir

mikroduplikasyon sendromu olmasına rağmen (OMIM 301069), bu bölgenin delesyonu primer amenoreye neden olması dışında daha önce literatürde bildirilmemiştir^{18,19}. Kromozom Xq13 duplikasyonu, taşıyıcı kadınlarda bulgu vermemesine rağmen hastamızda tespit edilen aynı bölgenin delesyonun kadın cinsiyette ciddi bulgulara neden olduğu görülmüştür. Bu durum, hastada kayba uğramış olan ABCB7, NEXMIF, RLIM, SLC16A2 genlerinin dozaj sensitif olup haployetmezliklerinin hastalığa yol açma beklentisi ile açıklanabilir²⁰.

ABCB7 geninin X'e bağlı resesif değişimleri, "Ataksi İle Birlikte Giden Sideroblastik Anemi" ye neden olmaktadır (OMIM 301310). Hastada ataksi kliniği mevcut olup kan değerleri başvuruda normal bulunmuştur. X'e bağlı resesif kalıtıma rağmen tek kopya kaybında dışı hastamızda ataksi bulgusunun olması, dengesiz X inaktivasyonu ve buna neden olabilecek kromozomal anomalilere (X-otozom translokasyonu) veya diğer allelde patojen bir varyant varlığına bağlı olabilir.

NEXMIF (KIAA2022) geninin X'e bağlı dominant değişimleri, mikrosefali, strabismus, hipotoni, nörolojik anomalilerle giden "X'e Bağlı Entelektüel Gerilik 98 (OMIM 300912)"e neden olup bu sendrom kadın bireylerde de görülmektedir²¹. Hastamızda bu sendromun bulguları da görülmektedir.

RLIM geninin X'e bağlı değişimleri erkeklerde ciddi entelektüel gerilik, nörolojik anomaliler ve iskelet anomalilerine neden olurken kadınlarda hafif iskelet bulguları ve/veya erken overyan yetmezliğe neden olmaktadır (OMIM 300978). RLIM geni, doz artışı ile Xq13 Duplikasyon Sendromunda fenotipten sorumlu gen olarak değerlendirilmektedir (OMIM 301069). Hastamızda tespit edilmiş olan Xq13 delesyonunda ise fenotipten sorumlu primer gen olduğu düşünülmemiştir.

SLC16A2 geninin X'e bağlı değişimleri mikrosefali, hipotoni, ataksi ve tiroid hormon

anomalileri ile giden “Allan-Herndon-Dudley Sendromu”na neden olup, kadın cinsiyette hafif bulgular görülmektedir (OMIM 300523). Hastamızda tiroid hormonları normaldir fakat diğer bulguları bu sendromla bir miktar örtüşmektedir.

Mikrosefali, ataksi, motor gerilik, entelektüel gerilik, strabismus ile başvuran hastamızda, delesyona uğramış olan genlerin birlikte fenotipten sorumlu olduğu düşünülmüştür. Literatürde yeni hastaların tanımlanmasıyla Xq13 bölgesinin delesyonlarının genotip-fenotip korelasyonu daha net yapılabilecektir.

46. Hasta

Kas güçsüzlüğü ve pitozis ile başvuran hastada Xq28 bölgesinde 775 kb'lik delesyon saptanmıştır. Hastada saptanan delesyon bölgesinde 3 adet morbid OMIM geni: MTM1, HMGB3 ve MAMLD1 bulunmaktadır. Bunlardan MTM1 geninin hemizigot nokta mutasyonları ve delesyonlarının, ön planda ciddi hipotoninin olduğu X kalıtlı Sentronükleer miyopatiye neden olduğu bildirilmiş (OMIM 310400) ve bazı kadın hastalarda hastalıkla ilişkili hafif bulguların ortaya çıkabildiği gösterilmiştir²². HMGB3 geninin patojenik değişimi bir ailede “Sendromik Mikroftalmi 13” ile ilişkilendirilmiştir²³. Bu sendromun bulguları arasında pitozis, mikroftalmi ve entelektüel gerilik olup hastamızda da pitozis kliniği bulunmaktadır. MAMLD1 geni hipospadyasla ilişkili olup (OMIM 300758) dişi hastamızda kliniğe etki etmesi beklenmemektedir.

Hafif hipotoni, kollarda güçsüzlük ve pitozis kliniği ile başvuran hastamızda, MTM1 geni ve HMGB3 genlerinin birlikte kliniğe neden olduğu düşünülmüştür. Literatürde HMGB3 değişimine sahip sınırlı sayıda hasta olduğundan, pitozis kliniği ve kadın cinsiyetin hafif etkilenmiş olması ile hastamızın literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

SONUÇ

Mikroarray testi, açıklanamayan gelişme geriliği/ entelektüel gerilik, otistik spektrum bozukluğu veya çoklu konjenital anomalili hastalarda ilk çalışılması önerilen genetik testtir. Tanının konulması ile hastalığın takip planı netleşmekte, doğru genetik danışma verilebilmekte ve prenatal/pregestasyonel tanı imkanı doğabilmektedir.

Gelişme geriliği ve/veya çoklu konjenital anomali ile başvuran 320 hastanın dahil edildiği bu çalışmada 44 hastada patojen/ muhtemel patojen CNV tespit edilerek mikroarray analizinin tanı oranı %13,75 bulunmuştur. Bu oran, diğer birçok merkezden bildirilmiş olan güncel tanı oranlarına yakın bulunmuştur²⁴⁻²⁷. Çalışmamızda 4 hastada VUS olarak sınıflanan CNV tespit edilmiştir. Bu sayı daha önce yapılmış olan çalışmalara oranla oldukça düşüktür^{22,23}. Bu durum, çalışmamızdaki hasta grubunda akraba evliliği oranlarının yüksek olmasına bağlı olarak tek gen hastalığı şüphesi ile ilk test olarak diğer yöntemlere başvurulması, ilk test olarak mikroarray analizi çalışılmadığından bu grup hastaların çalışmaya dahil edilmemeleri ile açıklanabilir. Ayrıca varyant sınıflamasında kullanılan araçlar arasındaki farklar ve aile çalışması oranlarının değişken olması, VUS varyantların sınıflamadaki yerini oldukça değiştirebilen bir faktördür.

6 hastada birden fazla CNV saptanmıştır. Bu durum ebeveynlerde bulunan bir translokasyona bağlı derivatif kromozomların varlığı ile, prezigotik veya postzigotik dönemdeki yeniden düzenlemeler sırasında birden fazla bölgedeki kırılma bölgesinde kopya değişimlerinin ortaya çıkması ile veya CNV oluşum mekanizmalarının birden fazla kromozomu etkilemiş olması ile açıklanabilir. 22 hastada OMIM’de tanımlı olan rekürren bir mikrodelesyon/mikroduplikasyon sendromu tespit edilmiştir (22/320, %6,8). Kardeşlerden ayrı olarak, ikişer ailede bulunarak (2/320,

%0,6) en sık tespit edilen rekürren sendromlar Williams-Beuren Sendromu, Trikorinofalengeal Sendrom 2 ve Prader Willi Sendromu'dur.

Rekürren olmayan CNV'lerin değerlendirilmesinin literatüre katkı sağlaması beklenmekte olup hastalara ait sonuçlarla, aşağıdaki yorumlara ulaşılmıştır:

- 2p12(79027341_82620749) kromozom bölgesinde REG3G, REG1B, REG1A, REG1CP, REG3A, LOC101927987, CTNNA2, MIR4264, MIR8080, LRRTM1, LOC100507201 genleri bulunmaktadır. Morbid OMIM geni olarak CTNNA2 genini içeren bu bölgenin 3,5 megabazlık kaybına sahip ailede, anne ve bir çocuk EXT1 geninin kesintiye uğraması nedeniyle yalnızca kemik bulguları gösterirken, diğer çocukta ağır psikomotor gerilik bulunmaktadır. Mevcut bulgularla ailede tespit edilmiş olan 2p12 delesyonu VUS olarak değerlendirilmiştir. Literatürde benzer olguların tanımlanmasıyla 2p12 delesyonunun klinik önemi netleşecektir.

- 2p23.3(25887287_26183142) kromozom bölgesinde DTNB, ASXL2, KIF3C genleri bulunmaktadır. Duplikasyona uğrayan bu bölgede tek morbid geni olan ASXL2 geninin duplikasyonunun, Shashi-Pena Sendromuna benzer kliniğe neden olabileceği düşünülmüştür. ASXL2 geni veya 2p23.3 bölgesi kopya artışına sahip yeni hastaların tanımlanmasıyla tespit edilen değişimin kliniğe etkisi açıklığa kavuşacaktır.

- 9q22 bölgesinde yer alan BARX1 geninin duplikasyonu literatürde hiatal herni ile ilişkilendirilmiştir. Hastamızda BARX1 geni duplike olup hiatal herni bulunmaması, tam olmayan penetrans, değişken ekspresivite veya koruyucu diğer genetik faktörler ile ilişkilendirilebilir.

- Xq13.2q13.3 duplikasyonu OMIM'de tanımlı bir duplikasyon sendromu olmasına rağmen, bu bölgenin delesyonu daha önce bildirilmemiştir. Ataksi, mikrosefali, psikomotor gerilik ve

strabismus ile başvuran hastada kayba uğramış olan genler ABCB7, NEXMIF, RLIM ve SLC16A2'dir. Fenotipe, bu genlerin birlikte neden olduğu düşünülmüş ve dişi cinsiyette ciddi bulguların görüldüğü not edilmiştir.

- Xq28 bölgesinde yer alan HMGB3 geninin delesyonunun, pitozis kliniğine neden olabileceği ve kadın cinsiyette bulgu verebileceği öne sürülmüştür.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapılmış olup ilgili etik kurul onayı, Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 16.10.2020 tarihi ve 607 sayı numarası ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study.

KAYNAKLAR

1. Patel DR, Cabral MD, Ho A, Merrick J. A clinical primer on intellectual disability. *Transl Pediatr.* 2020; 9: 23-35.
2. de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med.* 2012; 367(20): 1921-9.
3. Chiurazzi P, Pirozzi F. Advances in understanding-genetic basis of intellectual disability. *F1000Res.* 2016; 5: F1000 Faculty Rev-599.
4. Ropers HH. Genetics of early onset cognitive impairment. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2010; 11: 161-187.
5. Reichenberg A, Cederlöf M, McMillan A, et al. Discontinuity in the genetic and environmental causes of the intellectual disability spectrum. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113(4): 1098-103.
6. Shaw KA, Maenner MJ, Bakian AV, et al. Early Identification of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ.* 2021; 70(10):1-14.
7. Rosenberg RE, Law JK, Yenokyan G, et al. Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among

- 277 twin pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163(10): 907-14.
8. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68(11): 1095-02.
9. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010; 86(5): 749-64.
10. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med.* 2020; 22(2): 245-57.
11. GeneReviews [Internet]. 1993-2023, University of Washington, Seattle. [Erişim tarihi: 21 Aralık 2023]. Erişim linki: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344340/>
12. Rasmussen M, Vestergaard EM, Graakjaer J, et al. 17q12 deletion and duplication syndrome in Denmark-A clinical cohort of 38 patients and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2016; 170(11): 2934-42.
13. Decipher [Internet]. EMBL-EBI, Wellcome Genome Campus, Hinxton, Cambridgeshire. ©2023. [Erişim tarihi: 20 Aralık 2023]. Erişim linki: <https://www.deciphergenomics.org/search/genes?q=grch37%3A2%3A25887287-26183142>
14. Chang CA, Di Donato N, Hackmann K, et al. Congenital hiatal hernia segregating with a duplication in 9q22.31q22.32 in two families. *Am J Med Genet A.* 2020; 182(12): 3040-7.
15. Stark Z, Behrsin J, Burgess T, et al. SNP microarray abnormalities in a cohort of 28 infants with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet A.* 2015; 167A(10): 2319-26.
16. Izumi K, Hahn A, Christ L, Curtis C, Neilson DE. Familial 9q22.3 microduplication spanning PTCH1 causes short stature syndrome with mild intellectual disability and dysmorphic features. *Am J Med Genet A.* 2011; 155A(6): 1384-9.
17. Pérez-Palma E, Saarentaus E, Ravoet M, et al. Duplications at 19q13.33 in patients with neurodevelopmental disorders. *Neurol Genet.* 2018; 4(1): e210.
18. Kim BR, Kim R, Cho A, et al. Prenatal detection of Xq deletion by abnormal noninvasive prenatal screening, subsequently diagnosed by amniocentesis: A case report. *J Genet Med* 2021; 18: 117-20.
19. Kalkan R, Ozdag N, Bundak R, Cirakoglu A, Serakinci N. A unique mosaic Turner syndrome patient with androgen receptor gene derived marker chromosome. *Syst Biol Reprod Med.* 2016; 62(1): 77-83.
20. Decipher [Internet]. EMBL-EBI, Wellcome Genome Campus, Hinxton, Cambridgeshire. ©2023. [Erişim tarihi: 28 Ağustos 2023]. Erişim linki: <https://www.deciphergenomics.org/search/genes?q=grch37%3AX%3A73747208-74320778>
21. Webster R, Cho MT, Retterer K, et al. De novo loss of function mutations in KIAA2022 are associated with epilepsy and neurodevelopmental delay in females. *Clin Genet.* 2017; 91(5): 756-63.
22. Savarese M, Musumeci O, Giugliano T, et al. Novel findings associated with MTM1 suggest a higher number of female symptomatic carriers. *Neuromuscul Disord.* 2016; 26(4-5): 292-9.
23. Scott AF, Mohr DW, Kasch LM, et al. Identification of an HMGB3 frameshift mutation in a family with an X-linked colobomatous microphthalmia syndrome using whole-genome and X-exome sequencing. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132(10): 1215-20.
24. Cheng SSW, Chan KYK, Leung KKP, et al. Experience of chromosomal microarray applied in prenatal and postnatal settings in Hong Kong. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019; 181(2): 196-207.
25. Yang EH, Shin YB, Choi SH, et al. Chromosomal Microarray in Children With Developmental Delay: The Experience of a Tertiary Center in Korea. *Front Pediatr.* 2021; 9: 690493.
26. Çebi AH, Altınır Ş. Application of Chromosome Microarray Analysis in the Investigation of Developmental Disabilities and Congenital Anomalies: Single Center Experience and Review of NRXN3 and NEDD4L Deletions. *Mol Syndromol.* 2020; 11(4): 197-206.
27. Ceylan AC, Citli S, Erdem HB, et al. Importance and usage of chromosomal microarray analysis in diagnosing intellectual disability, global developmental delay, and autism; and discovering new loci for these disorders. *Mol Cytogenet.* 2018; 11: 54.