

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, Altın S. 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.