

6q26-q27 Terminal Delesyonun Anlıksal Yetiyitimine, Beyin Malformasyonlarına Etkisi ve Genotip/Fenotip İlişkisi: Bir Olgu Sunumu

The Effects of 6q26-q27 Terminal Deletion on Intellectual Disability & Brain Malformations and the Genotype/Phenotype Relationship: A Case Report

Veysel ÖZDAĞ^{ID}, Yaşar TANIR^{ID}

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Kromozom 6q'nin terminal mikrodelsiyonu, normal zeka-minimal klinik semptomlardan, ciddi nörolojik kusurlara ve ağır gelişim geriliğine varacak kadar değişken fenotiplere sahip karmaşık ve nadir bir sendromdur. En sık gözlenen klinik özellikleri, doğum öncesi ve sonrası gelişim geriliği, zihinsel engellilik, beyin malformasyonları ve fasial dismorfizmdir. Bu klinik özellikler delesyon büyüklüğü ile korele olmayıp, küçük ve büyük delesyonları olan çoğu vakada tanımlanmış olup, genotip-fenotip korelasyonunun daha iyi anlaşılması gerekir.

Bildiğimiz kadarıyla Türkiye'de bildirilen ilk 6q26-q27 kromozomunda mikrodelsiyon bulunan vakadır.

Bu yazıda, 6q26-q27 kromozomunda mikrodelsiyonu bulunan 2 yaşındaki kız hastanın klinik ve genomik özelliklerini tanımlayıp, gelişimsel düzeyini, beyin malformasyonlarını ve dismorfik özelliklerini bildirerek, literatürde tarif edilen diğer olgular ile karşılaştırılmıştır. Vakamızda ağır düzeyde Global Developmental Delays (GDD) olduğu saptanmıştır. Literatürde eşleşen vakalara benzer özelliklerde klinik görünümü olmakla beraber semptom çeşitliliği ve semptomların birarada görülmesi farklılık arz etmekteydi.

Anahtar Sözcükler: 6q26-27 mikrodelsiyon, zihinsel yetersizlik, gelişim gecikmesi

ABSTRACT

Terminal microdeletion of chromosome 6q is a rare syndrome that can result in a spectrum of phenotypes varying from normal intelligence-minimal clinical symptoms to severe neurological defects and developmental delays. The most frequent clinical characteristics include developmental delays prior to and following birth as well as intellectual disability, brain malformations, and facial dysmorphism. These clinical characteristics may not be correlated with the size of the deletion; as many cases have been identified with either minor or major deletions, the genotype-phenotype correlation should be better investigated.

To our knowledge, this is the first report of 6q26-q27 chromosome microdeletion in Turkey. In this article, we determine the clinical and

genomic characteristics of a 2-year-old female case of 6q26-q27 chromosome microdeletion by investigating the level of development of the patient, brain malformations and dysmorphic characteristics, and ultimately comparing them to other cases reported in literature. Our patient was diagnosed with severe Global Developmental Delays (GDD). Although our case had similar clinical characteristics to corresponding cases in literature, there is a difference in the variety and group of symptoms exhibited.

Keywords: 6q26-q27 microdeletion, intellectual disability, global developmental delay

Cite this article as: Özdağ V, Tanır Y. 6q26-q27 Terminal Delesyonun Anlıksal Yetiyitimine, Beyin Malformasyonlarına Etkisi ve Genotip/Fenotip İlişkisi: Bir Olgu Sunumu. Arch Neuropsychiatry 2022; 59:242-245.

GİRİŞ

Beyin malformasyonlarının (BM) ve zihinsel engelliliğin (ID) etiyolojisini belirlemek sık karşılaşılan bir sorundur. GDD terimi 5 yaş ve altındaki küçük çocuklarda, Intellectual Disability (ID) terimi ise genellikle IQ testinin geçerli ve güvenilir olduğu daha büyük çocuklarda kullanılır. GDD/ID terimi yaşa bağlı olarak birbirlerinin yerine kullanılabilir (1). GDD/ID prevalansının %1-3 olduğu tahmin edilmektedir. GDD-ID etiyolojisinde %50 genetik, %10 prenatal maruziyet, %10 gebelik ve perinatal komplikasyonlar, %5 edinilmiş bozukluklar kaynaklı iken %25'nin sebebi bilinmemektedir (2). BM ve ID etiyolojisinde bulunan birçok genetik etkenden birisinin de, 6q kromozomundaki terminal delesyon olduğu düşünülmektedir. Kromozom 6q'nin terminal delesyonu, değişken fenotip spektrumu sahip nadir bir kromozomal anomalidir. Bu bölgedeki genlerin normal beyin gelişiminde önemli rol oynayabileceği

Öne Çıkan Noktalar

- Çocuklarda 6q26 delesyonunun nörogelişimsel ve nörolojik bozukluklara etkisi
- Türkiye'den bildirilen ilk izole 6q26 terminal delesyon vakası
- Zihinsel engelli bir hastada 6q26.27 delesyonu ve genotip/fenotip korelasyonu
- 6q terminal delesyon tanılı vakada konjenital bozukluklar ve gelişim geriliği

gösterilmiştir (3, 4). Zihinsel yetersizlik, yüz dismorfizmi, nöbetler, hipotoni, çoklu malformasyonlar ve beyin anormallikleri (hidrosefali, serebellar agenezi, korpus kallozum agenezisi) bu sendromun özellikleri olarak bildirilmektedir (5). 6q27 mikrodelesyonu, beyin malformasyonlarına ve nörogelişimsel bozukluklara yol açan değişken fenotiplere sahip karmaşık bir sendromdur. Fenotipleri normal zekâ-minimal klinik semptomlardan, ciddi nörolojik kusurlara ve ağır gelişim geriliğine varacak kadar değişkendir. 6q terminal delesyonlarının en sık gözlenen klinik özellikleri, gelişim geriliği, zihinsel engellilik, mikrosefali ve/veya hidrosefali ve fasial dismorfizmdir (6). Bu makale, 6q26-27 mikrodelesyonu ve GDD tanılı 2 yaşındaki bir kız olguda genotip-fenotip korelasyonunu sunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla olgumuz ülkemizde, Türkiye’de görülen ilk 6q26-27 mikrodelesyon sendromu olgusudur.

OLGU

Bu olgu sunumunda, 40 haftalık sezaryen ile doğan, 51 cm boyunda, 3650 gram ağırlığında ve 38 cm baş çevresi olan 24 aylık bir kız hasta sunulmaktadır. Doğum zamanında anne 26 yaşında baba 30 yaşında olup aralarında akrabalık bulunmamaktadır. Ailede öyküsünde sadece annenin kuzeninde otizm tanısı bulunduğu bildirilmiştir. Annenin gebelik süresince geçirdiği hastalık ve ilaç kullanımı yoktur. Vaka kliniğimize konuşmada gecikme şikâyetiyle başvurmuştur. Prenatal 20. haftada yapılan tetkiklerde ventrikülomegali saptanmıştır. Doğum sonrası emme refleksinde zayıflık ve dilatı bağı saptanmıştır. Doğum sonrası manyetik rezonans görüntüleme (MRG) 3. ventrikülerde ileri derecede genişleme saptanmıştır. Bu durum üzerine 3 aylıkken şant takılmıştır. Şant sonrası araknoid kist belirgin hale gelmiştir. Ayrıca hastada asimetric ağlama ve sol gözde kapanma anomalisi saptanmıştır. 11 aylık kranial MRG’de Talamik füzyon, mezensefalotalamik sineşi, elonge tektal plate, pons hafif hipoplazi, brakium pontis hipoplazileri ve hafif serebellar hemisferik hipoplazi rapor edilmiştir. Konjenital hidrosefali tanısı konmuştur. Spinal MRG de sakral 5. segment ve koksiz izlenmemiş. Kaudal regresyon saptanmış. Klinik değerlendirmemizde 24 aylık kız hastamızın kilosu 10.5 kg, boyu 85 cm, kafa ölçüsü 46 cm ölçülmüştür. Alını yüksek ve geniş saç çizgisi yukarıya doğru idi. Burun yerleşimi doğal ve şekli normal idi. Sağ gözde hafif esotropia mevcuttur. Ağlarken sağ yüz tarafında belirgin asimetri, sağ gözde hafif ptosis saptandı. Dudaklar ince ve uzun, philtrum aralığı geniş, kulaklar düşük yerleşimli ve arka rotasyonda olup hafif derecede hipotonisi vardı. Epilepsi tanısı mevcut olup, işitmesinde problemi saptanmamıştır. Konuşma, 8 aylıktan itibaren sadece babıldayabiliyormuş. Özellikle ifade edici ve alıcı dilde ciddi gerilik mevcuttu. Desteksiz oturabiliyor, başını dik tutabiliyor, al-ver yapabiliyordu. Yürüyemiyor ve emekleyemiyordu. İsteddiği cisimleri işaret edebiliyordu. Gözlerle takibi mevcuttu ama göz temasını kısıtlı kuruyordu, renkleri ve organları tanımlayamıyordu. “Güle güle ce-ee” oyununu yapamıyordu. Yapılan Denver Gelişim Testinde takvim yaşı:24 ay olan çocuğun genel gelişim düzeyi 6-7 ay, sosyal beceri düzeyi: 7 ay, kaba motor düzeyi: 7 ay, ince motor düzeyi 10 ay, dil-bilişsel gelişim düzeyi de 7 ay olarak değerlendirildi. Orta-ağır düzeyde GDD tanısı konulmuştur.

Genetik Analiz

Hastamız 46 xx karyotipe sahipti. Affymetrix marka cytoscan 750K Array platformu üzerinde yapılan moleküler karyotipleme çalışmasında; kromozom 6’nın q26q27 bölgelerini etkileyen, 9515 kbp boyutunda, 30 OMIM Geni(OMIM Genleri: MAP3K4, AGPAT4, PARK2, PACRG, CAHM, QKI, PDE10A, T, MPC1, RPS6KA2, RNASET2, FGFR1OP, CCR6, GPR31, UNC93A, TCP10, MLLT4, KIF25, DACT2, SMOC2, THBS2, C6orf120, PHF10, TCTE3, ERMARD, DLL1, FAM120B, PSMB1, TBP, PDCCD2) içeren kayıp saptanmıştır. İçeriğinde FRA6E sık kırılma bölgesi mevcuttur.

Bulgu: arr(GRCh37)6q26q27(161399393_170914297)*1 Boyut:9514.904 kbp Kayıp

TARTIŞMA

Nörogelişimsel bozukluğu olan hastaların kromozom mikrodizi analizinin yaygın kullanımı, yeni mikrodelesyon / mikroduplikasyon sendromlarının keşfedilmesini ve klinik fenotiplerden sorumlu aday genlerin tanımlanmasını sağlamıştır (7). Burada, 6q26-q27 silinmesi mikroarray yöntemi ile tanımlanan hastanın klinik ve genomik özelliklerini tanımlayıp, gelişimsel düzeyini, beyin malformasyonlarını ve dismorfik özelliklerini bildirdik. Bu hastada kromozom 6’nın q26-q27 bölgelerini etkileyen 9515 Kbp, 30 adet OMIM geni içeren kayıp (loss) saptanmıştır. ‘FRA6E’ sık kırılma bölgesi mevcuttur. FRA6E’nin kromozomal delesyona yatkın bir genomik sıcak nokta olduğu iyi bilinmektedir. İnsan genomunun mutasyona eğilimli en kırılmalı üçüncü bölgesi olarak kabul edilmektedir (8). Bu genomik bölgenin merkezinde, ‘PARK2’ geni bulunur. Otizm Spektrum Bozukluğu ve zihinsel gelişim geriliği hastalarında PARK2 gen kayıpları bildirilmiştir (9). Zihinsel Gelişim Geriliği olan hastalarda TBP geni ile ilişkili kusurlar bulunmuştur. RNASET2, CCR6, DACT2, SMOC2, DLL1 silme aralığında yer alan beyne özgü diğer genlerdir. Hepsisi beyin fonksiyonlarını etkileyerek 6q terminal delesyon sendromunun klinik özelliklerini neden olabilecek önemli aday genlerdir (5). Önceki çalışmalar 6q terminal delesyonunun genişliğine bağlı olmadan, oldukça değişken klinik semptomlara yol açtığı gösterilmiştir (4, 10). Çünkü silinen veya çoğaltılan bölgenin yakınında bulunan genlerin aktivasyon seviyesini etkileyip, klinik sonuçları değiştirebiliyor. Bu “pozisyon etkisi”, terminal 6q delesyonu ile ilişkili fenotipin karmaşıklığını ve heterojenliğini açıklayabilir (11). 6q terminal delesyonu olan vakalarda Global Developmental Delay (GDD)/Intellectual Disability (ID) sık karşılaşılan nörodevelopmental bozukluklar olmakla birlikte klinik düzeyleri çeşitlilik göstermektedir (5,12). Vakamızda klinik olarak ağır düzeyde Global Developmental Delays (GDD) olduğu saptanmıştır. Hastamızın klinik ve nörogörüntüleme özellikleri sunulmuş olup, literatürde tarif edilen diğer olgular ile karşılaştırılmıştır (Tablo 1).

Bu mikrodelesyonu olan hastalarda sık görülen beyin malformasyonları, korpus kallozum anomalisi, periventriküler nodüler hipertrofi (PNH), polimikroji, hidrosefali ve serebellar anomaliler gibi çeşitli malformasyonlardır (13,14). Vakamızda da benzer şekilde serebellar hipoplazi, araknoid kist, talamik füzyon, mezensefalotalamik sineşi, brakium pontis hipoplazisi ve hidrosefali mevcuttur. Korpus kallozum anomalisi, PNH ve polimikroji bizim vakamızda tespit edilememiştir. 6q27 terminal bölgesinin embriyogenez sırasında sinir sisteminin morfogenezinde kritik rol oynayan dört geni THBS2, PHF10, DLL1 ve C6orf70’i barındırdığını göstermiştir. Bu sonuçlar, aynı genlerin aynı yol boyunca çeşitli farklı beyin malformasyonlarına neden olduğunu düşündürülebilir. Düşük çözünürlüklü MRG’nin ince beyin malformasyonlarını kaçırmış olması da mümkündür (4,5,8,10).

Yapısal beyin anormallikleri ve gelişimsel gecikme, delesyon büyüklüğü ile korele olmayıp, küçük ve büyük delesyonları olan çoğu vakada tanımlanmıştır. 6q terminal delesyonlarının karakteristik bir yüz şekli yoktur. Çoğunlukla beklenen kulak şekil anomalileri, dudak anomalileri ve hipertelorizmdir (5, 15). Vakamızda kulaklar düşük yerleşimli ve arkaya rotasyonda idi. İnce uzun dudak ve uzun filtrum şekil bozukluğu mevcuttu. Uzun philtrum aralığı çoğu vakada bulunmamaktaydı. Vakamızda epilepsi tanısı mevcuttu. 6q delesyonu olan vakaların yaklaşık yarısında epilepsi görülmektedir. Hipotoni 6q delesyonunda en sık karşılaşılan klinik bulgulardan biridir (16). Beyin malformasyonları hipotoni gelişiminin nedeni olabilir. Hipotoni, kaba ve ince motor becerilerin geriliğine bir etken olarak düşünülebilir. Vertebral spinal kord malformasyonları daha az vakada bildirilmiş, bizim vakamızda sakral 5. segment ve koksiks kemiği MRG’de görüntülenememiş, kaudal regresyon mevcuttu. Bu durum hastanın motor gelişimsel geriliği ve hipotoni durumunun yordayıcısı olabilir.

Tablo 1. 6q terminal mikrodelsiyon sendromlarında görülen anomaliler

Referans	Hanna ve ark. (12) 2019	Thakur ve ark. (13) 2018	Peddibhotla ve ark. (5) 2015		Zhou ve ark. (10) 2014	Conti ve ark. (14) 2013	Dupe ve ark. (15) 2011	Mosca ve ark. (16) 2010	Eash ve ark. (3) 2005	Rooms ve ark. (17) 2006	Striano ve ark. (6) 2006	Çalışma
Hasta No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Silme Boyutu Mb	0,3	0,3-0,6	1,5	5,39	1,3	~1,9	2,2	5,7	0,4	0,9-1,1	3-13	0,9
Tanı Yaşı	11 yaş	fetus	30 ay	8 ay	27 yaş	18 yaş	Yenidoğan	8 yaş	8 yaş	18 yaş	4 yaş	24 ay
Cinsiyet	F	F	F	F	F	M	F	F	M	M	F	F
Yüz Dismorfizmi												
Hipertelorizm	-	NA	+	+	+	+	NA	-	-	NA	+	+
Geniş Burun Köprüsü	+	NA	+	+	+	-	NA	-	-	NA	-	-
İşitme Anomalisi	+	NA	+	+	-	-	NA	+	+	NA	+	+
Orta Yüz Hipoplazisi	NA	NA	-	-	-	NA	NA	NA	-	NA	-	-
Uzun Filtrum	NA	NA	-	-	-	NA	NA	NA	-	NA	-	+
İnce Üst Dudak	-	NA	-	-	-	-	NA	+	-	+	-	+
Damak Anomalisi	+	NA	-	-	-	-	NA	-	-	+	-	-
Nörogelişimsel Anomaliler												
Gelişimsel Gecikme	+	NA	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+
Epilepsi	-	NA	-	+	-	+	NA	-	+	+	+	+
Yapısal Beyin Anomalileri	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Periventriküler Nodüler Heterotopi	+	-	-	+	-	+	NA	-	-	-	-	-
Polimikrogiri	NA	-	NA	NA	-	NA	NA	NA	+	NA	NA	-
Korpus Kallozum Anomalisi	-	-	+	-	+	-	NA	-	+	-	-	-
Hidrocefali	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+
Vertebral veya Spinal Kord Malformasyon	NA	-	-	-	+	+	NA	+	+	NA	-	+
Hipotoni	-	NA	+	+	+	+	NA	+	+	-	-	+

SONUÇ

6q26-q27 mikrodelsiyonu, değişken ekspresitesi ve genotip-fenotip yansımaları olan karmaşık bir sendromdur (17). Çalışmamızda 6q terminal delesyonlarıyla eşleşen vakanın kliniğini ve gen özelliklerini tarif ettik daha önce literatürde bildirilmiş olan 6q26-q27 mikrodelsiyonlu hastalarla karşılaştırıp, 6q terminal delesyonlarının klinik görünümünün anlaşılmasına katkı sunmayı amaçladık. Literatür incelendiğinde hastalarda semptomlar ve bulgular farklılık göstermekte hangi semptom ve bulgunun bir arada bulunduğu da bilinmemektedir. Sadece gelişimsel gerilik, yapısal beyin anomalisi gibi benzer semptom kümesinden bahsedilebilir (3,5). 6q26-q27 mikrodelsiyonunun klinik yansımalarının daha kapsamlı değerlendirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Teşekkür: Çalışmaya katıldıkları için hastaya ve ailesine teşekkür ederiz.

Hasta Onamı: Hastanın klinik bilgilerini ve tıbbi görüntülerini yayınlamak için aileden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - VÖ, YT; Tasarım - VÖ, YT; Denetleme - VÖ, YT; Kaynaklar - VÖ; Malzemeler: VÖ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - VÖ, YT; Analiz ve/veya Yorum - VÖ, YT; Literatür Taraması - VÖ, YT; Yazıyı Yazan - VÖ, YT; Eleştirel İnceleme - VÖ, YT.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu makale, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir özel hibe almamıştır.

KAYNAKLAR

- Vasudevan P, Suri M. A clinical approach to developmental delay and intellectual disability. Clin Med (Lond) 2017;17:558-561. [Crossref]
- Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. Pediatrics 2014;134:903-918. [Crossref]
- Eash D, Waggoner D, Chung J, Stevenson D, Martin CL. Calibration of 6q subtelomere deletions to define genotype/phenotype correlations. Clin Genet 2005;67:396-403. [Crossref]
- Bertini V, De Vito G, Costa R, Simi P, Valetto A. Isolated 6q terminal deletions: an emerging new syndrome. Am J Med Genet A 2006;140:74-81. [Crossref]
- Peddibhotla S, Nagamani SC, Erez A, Hunter JV, Holder JL Jr, Carlin ME ve ark. Delineation of candidate genes responsible for structural brain abnormalities in patients with terminal deletions of chromosome 6q27. Eur J Hum Genet 2015;23:54-60. [Crossref]

6. Striano P, Malacarne M, Cavani S, Pierluigi M, Rinaldi R, Cavaliere ML ve ark. Clinical phenotype and molecular characterization of 6q terminal deletion syndrome: Five new cases. *Am J Med Genet A* 2006;140:1944–1949. [\[Crossref\]](#)
7. Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C ve ark. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet* 2011;43:838–846. [\[Crossref\]](#)
8. Palumbo E, Matricardi L, Tosoni E, Bensimon A, Russo A. Replication dynamics at common fragile site FRA6E. *Chromosoma* 2010;119:575–587. [\[Crossref\]](#)
9. Scheuerle A, Wilson K. PARK2 copy number aberrations in two children presenting with autism spectrum disorder: further support of an association and possible evidence for a new microdeletion/microduplication syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011;156B:413–420. [\[Crossref\]](#)
10. Zhou L, Chen C, Li H, Chen Y, Xu X, Lin X ve ark. Delineation variable genotype/phenotype correlations of 6q27 terminal deletion derived from dic(6;18)(q27;p10). *Mol Cytogenet* 2014;7:78. [\[Crossref\]](#)
11. Stranger BE, Forrest MS, Dunning M, Ingle CE, Beazley C, Thorne N ve ark. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. *Science* 2007;315:848–853. [\[Crossref\]](#)
12. Hanna MD, Moretti PN, P de Oliveira C, A Rosa MT, R Versiani B, de Oliveira SF ve ark. Defining the Critical Region for Intellectual Disability and Brain Malformations in 6q27 Microdeletions. *Mol Syndromol* 2019;10:202–208. [\[Crossref\]](#)
13. Thakur M, Bronshtein E, Hankerd M, Adekola H, Puder K, Gonik B ve ark. Genomic detection of a familial 382 Kb 6q27 deletion in a fetus with isolated severe ventriculomegaly and her affected mother. *Am J Med Genet A* 2018;176:1985–1990. [\[Crossref\]](#)
14. Conti V, Carabalona A, Pallesi-Pocachard E, Parrini E, Leventer RJ, Buhler E ve ark. Periventricular heterotopia in 6q terminal deletion syndrome: role of the C6orf70 gene. *Brain* 2013;136:3378–3394. [\[Crossref\]](#)
15. Dupé V, Rochard L, Mercier S, Le Pétilion Y, Gicquel I, Bendavid C ve ark. NOTCH, a new signaling pathway implicated in holoprosencephaly. *Hum Mol Genet* 2011;20:1122–1131. [\[Crossref\]](#)
16. Mosca AL, Callier P, Masurel-Paulet A, Thauvin-Robinet C, Marle N, Nouchy M ve ark. Cytogenetic and array-CGH characterization of a 6q27 deletion in a patient with developmental delay and features of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A* 2010;152:1314–1317. [\[Crossref\]](#)
17. Rooms L, Reyniers E, Scheers S, van Luijk R, Wauters J, Van Aerschoot L ve ark. TBP as a candidate gene for mental retardation in patients with subtelomeric 6q deletions. *Eur J Hum Genet* 2006;14:1090–1096. [\[Crossref\]](#)