

Tedaviye Yüksek Dirençli Şizofreni Hastasında Saptanan KMT2D Geni c.4168G>A(p.Ala1390Thr) Varyasyonu: Olgu Sunumu ve Gözden Geçirme

c.4168G>A(p.Ala 1390Thr) Variation in KMT2D Gene Detected in an Ultra-treatment-resistant Schizophrenia Patient: A Case Report and Literature Review

Anıl ALP¹, Elçin ÖZÇELİK EROĞLU¹, M. İrem YILDIZ¹, Ahmet Cevdet CEYLAN², Başaran DEMİR¹, Suzan ÖZER¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Şizofreni, genetiğin etiolojide önemli bir yere sahip olduğu çok etkenli bir ruhsal hastalıktır. Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) aday genlerde birçok yaygın varyant (tek nükleotid polimorfizmler) saptanmıştır. Bununla birlikte, yaygın varyantlar, bozukluğun altında yatan genetik değişikliklerin yalnızca bir kısmını açıklayabilmektedir. Bu nedenle araştırmacılar, nadir varyantların şizofreni kalıtımında bilinen kısmın dışında kalan kısmını açığa çıkartmakta faydalı olabileceğini öne sürmektedirler. Bu yazıda erken başlangıçlı ve tedaviye yüksek dirençli şizofreni tanısı konulan, eşlik eden hafif zihinsel yetersizliği ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı olan 20 yaşında bir erkek hastanın sunulması ve olgunun etiolojisinde rol oynayabilecek bazı nadir genetik varyantların tartışılması planlanmıştır. Olgu, klozapin

tedavisine başlanması için hastaneye yatırılmış ve makrosefali, yüksek damak, belirgin alın, iştme azlığı ve hiperpigmente cilt lezyonları nedeniyle genetik bölümüne danışılmıştır. Genetik bölümü tarafından yapılan tüm ekzom dizi analizinde Kabuki Sendromu ile ilişkilendirilmiş KMT2D (NM_003482.4) geni 15. ekzonunda 4168G>A(p.Ala1390Thr) varyantı heterozigot olarak, ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) 2015 sınıflandırma kılavuzuna göre klinik önemi bilinmeyen varyant olarak saptanmıştır. KMT2D'deki varyantların normal beyin gelişimi ile ilişkili olduğu ve şizofrenide rol oynayabileceği bildirilmiştir. Bu yazıda sunulan olguda tespit edilen genetik varyantlar ile şizofreni arasındaki ilişki alan yazın bilgisi dâhilinde tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Genetik varyant, Kabuki, KMT2D geni, şizofreni

ABSTRACT

Schizophrenia has a multifactorial etiology with a significant genetic component. Genome-wide association studies have identified common variants in candidate genes. However, the common variant can only account for a portion of the genetic variation underlying the disorder. Therefore, researchers suggest that rare variants may be one source of missing heritability in schizophrenia. We report the case of a 20-year-old male patient diagnosed with early-onset and ultra-treatment-resistant schizophrenia and mild intellectual disability and discuss certain rare genetic variants that may be involved in the etiology. He was hospitalized for the initiation of clozapine treatment and was

referred to the department of genetics because he had macrocephaly, high arched palate, a prominent forehead, hearing impairment, and hyperpigmented skin lesions. The whole exome sequencing analysis revealed a heterozygous 4168G>A(p.Ala1390Thr) variant in exon 15 of KMT2D (Lysine N-Methyltransferase 2D) (NM_003482.4) gene, which is associated with Kabuki syndrome. The variants in KMT2D have been reported to be associated with brain development and may play a role in schizophrenia. We discussed the relationship between schizophrenia and genetic variants detected in this case in light of the literature.

Keywords: Genetic variation, Kabuki, KMT2D gene, schizophrenia

Cite this article as: Alp A, Özçelik Eroğlu E, Yıldız Mİ, Ceylan AC, Demir B, Özer S. Tedaviye Yüksek Dirençli Şizofreni Hastasında Saptanan KMT2D Geni c.4168G>A(p.Ala1390Thr) Varyasyonu: Olgu Sunumu ve Gözden Geçirme. Arch Neuropsychiatry 2023;60:380–384.

GİRİŞ

Şizofreni nörobilişsel işlevlerde bozukluğa neden olan ciddi bir ruhsal hastalıktır. Etiolojide genetik faktörler önemli rol oynamaktadır (1). Kalıtlılabirliğin yaklaşık %80 olduğu tahmin edilmektedir (2). Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında ('genom-wide association study' -GWAS), her biri hastalığa yakınlıkla ilişkili küçük etkiye sahip yüzlerce yaygın risk varyantı (genetik polimorfizmler) saptanmıştır. Bu polimorfizmler şizofrenide genetik yakınlığın yaklaşık %24'ünü açıklamaktadır (3). Şizofrenide moleküler alt yapıyı anlamının başka bir yolu da tek gende büyük etkili nadir risk varyantlarını saptamaktır. Şizofreni ile ilişkili pek çok nadir varyant, aynı zamanda, zihinsel yeti yitimi ile giden erken

başlangıçlı nörogelişimsel bozukluklarla da ilişkilidir. Nitekim şizofreninin bu bozukluklarla ortak genetik risk ve patofizyolojik mekanizmaları paylaştığı düşünülmektedir (4). Bu yazıda erken başlangıçlı ve tedaviye ultra dirençli hafif zihinsel yetersizliği olan bir şizofreni hastasında altta yatan genetik faktörlerin rolü tartışılmıştır.

OLGU

Yirmi yaşında erkek hasta saldırganlık nedeniyle servisimize yatırıldı. Öyküsünden yaşlarına göre daha geç yürüdüğü ve konuştuğu, çocuk

Öne Çıkan Noktalar

- KMT2D genindeki varyantlar şizofreninin genetik etiyolojisinde önem taşıyor olabilir.
- Nadir varyantların şizofreni ile ilişkisi nörogelişimsel bozukluk hipotezini güçlendirebilir.
- Nadir varyantları uygun şekilde değerlendirirsek, kılavuzlara doğru bilgi sunabiliriz.

ve ergen psikiyatristleri tarafından hafif zihinsel yetersizlik, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanılarıyla izlendiği öğrenildi. On altı yaşına geldiğinde takip edildiğine ve başkalarının kendisine zarar vereceğine ilişkin korkuları başlamış. Kendi kendine konuştuğu ve güldüğü gözlenmiş. Erken başlangıçlı şizofreni tanısı konarak, risperidon başlanmış ve 4 mg/güne çıkmış. Olası bir genetik hastalığın varlığını dışlamak için uygulanan elektroensefalografide "hiperventilasyon ile belirgin olan, temporal bölgede teta frekansında yavaş dalgalar şeklinde non-spesifik paroksizmal anormallikler" saptanmış. Beyin manyetik rezonans görüntüleme ise "bilateral posterior periventriküler beyaz cevherde non-spesifik sinyal değişiklikleri, eşlik eden genişlemiş perivasküler mesafeler" şeklinde kaydedilmiş. İzleminde antipsikotik ilaç kombinasyonlarını önerilen en yüksek dozda ve çoğunlukla birini depo enjeksiyon şeklinde (haloperidol dekanat 300 mg/ay, paliperidon palmitat 150 mg/ay) düzenli olarak kullanmış. Ancak şikâyetleri devam etmiş. İlaç tedavisine cevap vermeyen saldırganlık nedeniyle başka bir klinikte on seans bitemporal elektrokonvülsif tedavi uygulanmış. Bu tedaviden sonra saldırganlığı düzelse de psikotik belirtileri düzelmemiş. Takipte saldırganlığı tekrarladığı için servisimize yatırıldı. Yatışı sırasında olanzapin 20 mg/gün ve risperidon uzun etkili enjeksiyon (UEE) 50 mg/2 hafta kullanılmaktaydı.

Ruhsal durum muayenesinde uygunsuz duygulanım, çağrışımlarda dağınıklık, dezorganize davranışlar, görme varsanıları, perseküsyon ve misidentifikasyon sanrıları; fizik muayenede işitme güçlüğü, makrosefali (60 cm, >97p), damak kavsinde yükseklik, belirgin alın, yüzünde ve gövdesinde pigmente cilt lezyonları saptandı. Bu lezyonlar nedeniyle dermatoloji bölümüne danışıldı. Hastanın dedesinde ve babasında da benzer cilt lezyonlarının bulunması üzerine dermatoloji bölümü 'familial lentiginozis' tanısı koydu. Soyağacında çok sayıda akraba evlilikleri olduğu fark edildi. Özellikle daha çok erkek bireylerde kümelenme eğilimi gösteren zihinsel yetersizlik, otizm ve spina bifida tanılarının olduğu öğrenildi. Genetik bölümü tarafından detaylı genetik testler yapıldı. Kromozomal mikrodizin analizi normal sonuçlandı. Tüm ekzom dizi analizinde Kabuki Sendromu ile ilişkilendirilmiş KMT2D (NM_003482,4) geni 15. ekzonunda 4168G>A(p.Ala1390Thr) varyantı heterozigot, Fabry hastalığı ile ilişkilendirilmiş GLA (NM_000169,3) geni 3. ekzonunda c.427G>A(p.Ala1453Thr) varyantı hemizigot olarak tespit edildi. Bu varyantların ikisi de American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2015 varyant sınıflama kılavuzuna göre "Klinik Önemi Bilinmeyen Varyant" (variant of uncertain significance -VUS) olarak sınıflandırıldı. Anne ve babası arasında akraba evliliği öyküsü olan hastanın annesinin tekrarlayan spontan düşük öyküsünün olduğu, annenin 39 yaşında serebrovasküler olay geçirdiği ve erken başlangıçlı Parkinson Hastalığı tanısı konduğu, ağabeyinde 24 yaşındayken derin ven trombozu olduğu öğrenildi. Bunun üzerine tüm aile üyelerine herediter trombofil testlerinin yapılması planlandı. Anne ve ağabeyinin trombofil panelinde Plazminojen Aktivatör İnhibitör (PAI) 4G/4G homozigot, Metilen Tetra Hidro Folat Redüktaz (MTHFR) C677G ve 1298 heterozigot ve Faktör V Leiden heterozigot olarak saptandı. Hastada MTHFR C677G mutasyonu homozigot, PAI mutasyonu 4G/5G heterozigot ve Faktör V Leiden mutasyonu heterozigot pozitif bulundu. Ailede kalıtsal hiperkoagülebilirlik

durumu olduğu için hastada başta antifosfolipit sendromu olmak üzere romatolojik bir hastalığın varlığını araştırmak için romatolojik kan testleri uygulandı. 1/160 titrede pozitif olan antinükleer antikor (ANA) serolojisi dışında diğer testler normaldi. Plazma homosistein düzeyi 20,8 mmol/L iken (referans değer <15 mmol/L), plazma folik asit ve vitamin B12 düzeyleri normal sınırlardaydı. Ek olarak işitme azlığına yönelik uygulanan odyometre testinde hafif iletim tipi işitme kaybı olduğu tespit edildi.

Risperidon tedavisine klozapin eklendi, 500 mg/gün'e (plazma düzeyi 556 ng/mL) çıkarıldı ve olanzapin kesildi. Klozapin etkin plazma düzeyine ulaştıktan bir ay sonra hastanın dezorganize davranışları ve saldırganlığı düzelerken psikotik belirtileri azaldı ve öz bakımı daha yeterli hale geldi. Klozapinle ilişkili ciddi yan etkiler gözlemlenmedi. Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS) toplam puanı 95'ten 76'ya düştü. Risperidon UEE 50 mg/2 hafta ve klozapin 500 mg/gün ile taburcu edildi. Klozapin plazma düzeyi etkili seviyede olmasına rağmen (420 ng/mL), taburculuktan yaklaşık iki ay sonra gerçek anne ve babasının başkaları olduğunu, annesinin ve dedesinin kendisine büyü yaptığını, içini birtakım ruhani varlıkların doldurulduğunu düşünme şeklinde zarar görme sanrıları, bedensel edilgenlik, sanrısız yanlış tanıma (misidentifikasyon) ile saldırganlık belirtileri şiddetlendi. Hastanın klinik takibinde tedavisine amisülpirid 400 mg/gün ve aripirazol UEE 400 mg/ay eklendi ve klozapin 600 mg/gün'e (plazma düzeyi 719 ng/mL) çıktı. Eşzamanlı olarak, risperidon UEE kesildi. Ancak hastanın psikotik belirtilerinde ve öfkesinde değişiklik olmadı. Toplam PANSS puanı 94 idi. En az 11 ay boyunca etkin klozapin plazma düzeyi ve klozapin güçlendirme stratejilerine rağmen, klinik gözlemlerde ve ölçek puanında bir değişiklik olmadı.

Hastadan bilgilerinin bu yayında kullanılması konusunda aydınlatılmış onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda, erken başlangıçlı ve tedaviye yüksek dirençli şizofreni tanısı olan ve bazı kalıtsal risk faktörlerine sahip bir hasta sunulmuştur. Hastanın ileri değerlendirilmesi sırasında ek olarak hafif zihinsel yetersizliğinin olduğu, KMT2D geninde (vakaların %75'ini oluşturur) ve KDM6A geninde de-novo veya kalıtsal patojenik/olası patojenik varyantlarla ilişkili olan Kabuki Sendromunu düşündüren bazı özelliklere sahip olduğu fark edilmiştir (5). Bu hastada da KMT2D geninin 15. ekzonunda saptanan c.4168G>A(p.Ala1390Thr) varyantı, ACMG 2015 varyant sınıflandırma kılavuzuna göre VUS olarak listelenmektedir. Bildiğimiz kadarıyla burada sunulan olgu, Kabuki benzeri özellikleri olan ve KMT2D geninde VUS olarak sınıflandırılan bu nadir varyantı taşıyan ilk şizofreni hastasıdır.

Şizofreni kompleks bir kalıtsal bozukluktur. ve çok farklı genetik mekanizmalar hastalığa yakınlıkta rol oynar (3). Yaygın ve nadir varyantların, genomik DNA segmentlerindeki büyük kopya sayısı varyantlarının ("copy number variants" -CNV), küçük insersiyon veya delesyon mutasyonlarının ve kalıtsal veya de-novo tek nükleotid polimorfizmlerinin ("single nucleotide polymorphism" -SNP) bu hastalığın ortaya çıkma riskini artırdığı öne sürülmektedir (6). Aynı gende hem yaygın hem de nadir görülen varyantların, şizofrenide sinaptik plastisite, kalsiyum kanal sinyalizasyonu, glutamaterjik nörotransmisyon ve histon metilasyonu gibi biyolojik süreçleri etkilediği bildirilmektedir (7).

Burada sunulan şizofreni hastasında bazı dikkat çekici özellikler bulunmaktadır. Bunlardan biri eşlik eden zihinsel yetersizliktir. Zihinsel yetersizliği de olan şizofreni hastalarında, nörogelişimsel bozukluklar ve şizofreni ile ilişkili risk genlerine ait çok sayıda nadir varyantın bulunduğu belirtilmektedir. Ayrıca bazı nadir varyantların, zihinsel yetersizliği olan hastalarda, zihinsel yetersizliği olmayanlara göre şizofreni riskine daha fazla katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (8). Bu bulgular, şizofreni ve

nörogelişimsel bozuklukların ortak moleküler etioloji ve patofizyolojiyi paylaştığı ve şizofreninin patogenezinde nörogelişimsel bir sürecin olduğu görüşüne destek sağlamaktadır.

Bu olgunun diğer önemli bir özelliği, hastalığın erken başlangıçlı ve tedaviye yüksek ("ultra") dirençli fenotipte olmasıdır. Olgunun belirtilerinin 16 yaşında başlaması, klozapin etkin kan düzeyinde, yeterli dozda en az 11 ay kullanılmasına ve klozapin güçlendirme seçenekleri uygulanmasına rağmen objektif olarak ölçek puanlarında da tedaviye yanıt vermemesi, ağır dezorganize belirtilerle birlikte saldırganlığının devam etmesi nedeniyle olgunun erken başlangıçlı ve yüksek dirençli fenotipte olduğu düşünülmüştür. Tedaviye yüksek (ultra) dirençli şizofreni tanımı üzerinde net bir uzlaşma sağlanamamış olmakla birlikte bazı yazarlar bu durumu en az altı ay etkin düzeyde klozapin tedavisine rağmen tedavi yanıtının sağlanamaması olarak tanımlamaktadırlar (9,10). Erken başlangıç yaşı, hastalık öncesi zayıf sosyal uyum, tedavi yanıtınlığı ile geçen sürenin uzun olması, nökslerin sık olması, yüksek dozlarda antipsikotik kullanma gerekliliği olması, klozapin tedavisine geç başlanması, nörogelişimsel bozuklukların eşlik etmesinin şizofrenide tedavi direncini belirleyen önemli faktörler olduğu belirtilmektedir (11). Bu yazıda sunulan olgunun da 16 yaşında belirtilerinin başlaması, hastalık öncesi sosyal uyumunun zayıf olması, uzun süre tedavi yanıtınlığı ile geçen ve sık alevlenme dönemlerinin olması, kombine ve maksimum dozlarda olacak şekilde antipsikotik kullanımına rağmen yanıt alınamaması, klozapin başlangıç zamanının gecikmesi, nörogelişimsel bozukluğun eşlik etmesi ve muhtemelen en önemlisi genetik varyantların etkisi yazında da belirtilen tedaviye yüksek dirençliliği öngörebilecek etmenlerle uyumluluk göstermektedir.

Tedaviye yüksek dirençli şizofreni hastalarında, tipik şizofreni hastaları ve normal kontrollere kıyasla, otizm de dâhil olmak üzere diğer bazı kompleks genetik bozukluklarda olduğu gibi etki büyüklüğü ve penetransı yüksek nadir varyantlar eşlik edebilmektedir (12). Bir çalışmada, çocukluk çağı başlangıçlı ve daha şiddetli hastalık fenotipi olan şizofrenide, erişkin başlangıçlı şizofreniye göre bazı nadir risk varyantlarının oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Önemi belirsiz nadir varyantlar ve bu hastada saptanan diğer genetik mutasyonlar, tedaviye yüksek dirençli ve erken başlangıçlı şizofrenisi ve hafif mental retardasyonu olan bu olgunun etiyojisine katkıda bulunuyor olabilir.

KMT2D geni 593 kDa ağırlığında büyük bir proteini kodlar. Proteinin rolü ile ilgili önemli bilgiler tanımlanmış olmakla birlikte, bazı bölgelerinin yapısı ve işlevi henüz çözümlenmemiştir (14). KMT2D geni bir metiltransferazı kodlar ve miyeloid/lenfoid lösemi gen (MLL) ailesinin bir üyesidir. Miyeloid/lenfoid lösemi gen ailesi; KMT2A, 2B, 2C, 2D, 2F ve 2G genlerinden oluşur. Bu genler, histon 3 lizin 4 (H3K4) metilasyonunu katalize eder ve lizin demetilazlarla (KDM'ler) birlikte H3K4 metilasyonunu dinamik olarak düzenlerler (15). Ayrıca ARX ve CUL4B genleri de H3K4 metilasyonunun düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu genlerin zihinsel yetersizlik ve otizm dâhil olmak üzere bazı nörogelişimsel bozuklukların nadir görülen monogenik formlarıyla ilişkili oldukları bildirilmiştir (16). H3K4 metilasyonu beyin gelişimi ve nörobilişsel işlevsellik için büyük önem taşımaktadır. Nörogelişimsel bozukluklarda histonların ve ilgili genlerin transkripsiyon sonrası modifikasyonlarının düzenlenmesinde yanlışlıklar olduğu, özellikle H3K4 metilasyonundaki bozuklukların, Kabuki Sendromu gibi nadir görülen genetik sendromların yanı sıra otizm veya hipotetik olarak şizofreninin patofizyolojisinde de yer alabileceği bildirilmektedir (16).

KMT2D genindeki nonsens, missens, mikrolezyon ve insersiyon şeklindeki mutasyonlarla ilişkili olan Kabuki Sendromunda, çoğunlukla kısa kolumella, basık burun kökü, büyük palpebral fissürler, minör yüz deformiteleri, bazı hiperpigmente cilt lezyonları, iskelet anomalileri ile hafif - orta derecede mental retardasyon görülür (5,17). Kabuki Sendromu

tanısı, hastada herhangi bir zamanda saptanan infantil hipotoni, gelişimsel gerilik ve/veya zihinsel yetersizlikle birlikte, tipik dismorfik yüz bulguları veya KMT2D'de saptanan heterozigot patojenik varyant veya KMD6A'da saptanan heterozigot/hemizigot patojenik varyant bulunduğu konabilir (5). Bugüne kadar, bu sendromda öğrenme güçlüğü, uyum becerilerinde bozulma ve anksiyete bozukluğu, çoklu fobiler, tuhaf davranışlar ve duyu düzenlemede güçlük gibi psikopatolojik bulgular bildirilmiştir (18). Ancak erken başlangıçlı tedaviye yüksek dirençli şizofreni bulunduğuna ilişkin bir olgu sunumu yayımlanmamıştır.

Alanyazında Kabuki sendromlu bireylerde 700'den fazla KMT2D varyantı bildirilmiştir. Otuz sekiz ve 39. ekzonda missens mutasyonların tanımlandığı, çoklu malformasyonlar saptanan Kabuki Sendromundan fenotipik ve genotipik açıdan farklı olan bir bozukluk bildirilmiştir (14). Başka bir yakın tarihli yazıda, Kabuki Sendromunda görülmeyen bazı klinik bulguları paylaşan ve aynı zamanda Kabuki Sendromundaki tipik dismorfik yüz özelliklerini sergilemeyen dört olguda de-novo KMT2D missens varyantları saptanmıştır (19). Ek olarak, KMT2D'de daha önce de Kabuki Sendromu ile ilişkilendirilen bir de novo patojenik mutasyon (c.6295C>T;p.R2099X) ile birlikte hem Kabuki Sendromu hem de holoprosensefali (embriyonik gelişim sırasında beynin iki hemisfere ayrılacak şekilde bölünmesinin tamamlanamaması) şeklinde yapısal beyin anomalisi olan bir olgu bildirilmiştir. Bu da histon modifikasyonu ve KMT2D'nin ön beyin gelişiminde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (20).

KMT2D risk varyantlarının hem nörogelişimsel bozukluklar hem de şizofreni ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Şizofrenide nadir varyantlarla ilişkili bir meta-analiz çalışmasında, KMT2A ve KMT2D genlerinde fonksiyon kaybı ile giden risk varyantları da tanımlanmıştır. Ancak araştırmacılar bu tarz nadir varyantlarla hastalıklar arasında nedensellik açısından ilişkiyi göstermenin çok zor olduğunu savunmaktadırlar (21). Kromatin regülasyonunda rolü olabileceği tahmin edilen KMT2D'deki nadir varyantın, burada sunulan erken başlangıçlı ve tedaviye yüksek dirençli şizofrenisi olan olgunun genetik etiyojisi ile ilişkisi olabileceği öne sürülebilir.

Kabuki Sendromunun otizm spektrum bozuklukları (OSB) ile de ilişkili olduğunu gösteren bildirimler bulunmaktadır. Kabuki Sendromu ve OSB'nin birlikte bulunduğu olgularda yapılan genetik analizlerin OSB'nin etiyojisine de anlamaya katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (22).

Kabuki Sendromunun bazı özelliklerini (gelişim evrelerinde gecikme, hafif zihinsel yetersizlik, işitmede azalma, yüksek damak kavsi, alında belirginlik, makrosefali ve hiperpigmente cilt lezyonları) taşıyan bu hastada, moleküler genetik analiz ile tanımlanan KMT2D varyantının 'önemi bilinmeyen varyant' sınıfında yer alması nedeniyle Kabuki Sendromu tanısı kesin olarak konulamamıştır. Şu anki yazın bilgisinde, bu hastada saptanan varyantın patojenik veya olası patojenik olmadığı kaydedilmiştir. Ancak güncel kılavuzlarda (ACMG 2015) Kabuki Sendromu açısından ilgili gen bölgesindeki bu varyantın yılda bir kez takip edilmesi önerilmektedir. Bu nedenle bu olguda Kabuki Sendromu dışlanmamış ve hastanın bu açıdan takip edilmesi planlanmıştır.

Zihinsel yetersizlik, OSB ve şizofreni hastalarında ortak risk varyantları ile ilgili olarak yazın gözden geçirildiğinde histon modifikasyonunda rol oynayan diğer bazı H3K4 metilasyon genleri ile ilgili önemli bulguların saptandığı görülmektedir. KMT2C histon 3 lizin 4'ün mono- ve dimetilasyonundan sorumludur. Şizofreni ve zihinsel yetersizliğin birlikte kümelendiği ("agregation") bir ailede KMT2C geninin bazı nadir varyantları gösterilmiştir (6). KMT2F (SETD1A), H3K4'ün mono-, di- ve trimetilasyonu yoluyla gen ekspresyonunu etkiler. Aslında SETD1A'daki fonksiyon kaybına neden olan nadir varyantlar, gelişimsel bozukluklar ve zihinsel yetersizlikle ilişkili tüm risk varyantlarının içerisinde şizofreniye de

yatkınlık oluşturanların ilk gösterilenidir. Bu bozukluklarla ortak olan risk varyantları şizofrenideki heterojen nörobilişsel bozukluğun altında yatan biyolojik farklılıkları anlamaya yardımcı olabilir. Bu bulgular, şizofreni etiyojisinde önemli rolü olabilecek histon modifikasyon süreçlerine işaret etmekte ve şizofreni riskinde hasta bazında değerlendirildiğinde kromatin düzenleyicilerin katkısının önemine yönelik kanıt sağlamaktadır (21,23,24).

Bu hastada tartışılması gereken önemli başka genetik bulgular da saptanmıştır. X kromozomu üzerinde yer alan ve alfa-galaktosidaz-A enzimini kodlayan GLA geni ile ilişkili mutasyonun neden olduğu klinik durum Fabry Hastalığı olarak tanımlanmaktadır (25). Enzim eksikliğine sekonder glikosfingolipitlerin lizozomlarda birikmesi sonucu akroparestezi, anjiyokeratomlar, sağırılık, böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi farklı klinik bulgular ortaya çıkabilir (25). Fabry hastalığında en sık görülen psikiyatrik bulgu depresyon olmakla birlikte, nadiren psikoz da görülebilmektedir (25). Burada sunulan olguda Fabry hastalığı ile ilişkili olabilecek anjiyokeratom, böbrek fonksiyon bozukluğu, akroparestezi veya diğer klinik bulguların olmaması nedeniyle Fabry hastalığı düşünülmemiştir.

Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI), fibrinolitik yolda plazminojenin plazmine dönüşmesine ve dolayısıyla fibrin yıkımına neden olan doku plazminojen aktivatörünü (tPA) inhibe eden bir enzimdir (26). Fibrinolitik sistemdeki anormallikler şizofreninin patogeneğinde yer alabilir (27). Plazminojen aktivatör inhibitörü mutasyonu ile ilgili bir çalışmada PAI 4G/5G mutasyonu şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda saptanmış ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (27). Türkiye'de 150 şizofreni hastası ve 100 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada PAI 4G/5G mutasyonu ile ilişkili olarak gruplarda fark bulunmamıştır (26). Ancak başka bir çalışmada PAI 4G/5G mutasyonu şizofreni grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha sık saptanmıştır (28).

Folat/homosistein metabolik yolağında önemli bir enzim olan MTHFR ile şizofreni arasındaki ilişki gözden geçirildiğinde yazında özellikle MTHFR C677G polimorfizminin konjenital anomaliler, metabolik ve nöropsikiyatrik hastalıklar açısından risk oluşturduğunun bildirildiği görülmektedir (29). Bir meta-analizde MTHFR C677G polimorfizminin şizofreni için güçlü bir risk faktörü olduğu belirtilirken, MTHFR geni ile ilgili diğer polimorfizmlerden söz edilmemiştir (29). Folat/homosistein metabolizmasının bozulması sonucu, homosistein düzeylerinin yüksek olması nöronlara doğrudan toksik etki eder. Ayrıca beyindeki vasküler hastalık riskini artırarak veya nörotransmitter dengesini değiştirip dopaminerjik nöronların işlevlerini bozarak nörogenез süreçlerini olumsuz etkileyebilir (29). Bu olguda MTHFR C677G mutasyonu homozigot pozitif bulunmuş, plazma homosistein düzeyi yüksek saptanmış ve folik asit tedavisi sonrası homosistein düzeyleri normal sınırlara gelmiştir. Şizofreni hastalarında B-vitamin kompleksi takviyelerinin ve plazma homosistein düzeylerini düşürmeye yönelik yaklaşımların hastalığın belirtilerini hafifletmede faydalı olabileceği bildirilmiştir (30). Ancak bu yazıda sunulan hastada folik asit takviyesi ile homosistein düzeyleri normal aralığa gelmesine rağmen belirtilerde azalma olmamıştır.

Bu yazıda sunulan olgunun değerlendirilmesi noktasında bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Bunlardan birisi olgunun çocukluk çağına dair elektronik sistemde kaydedilmiş dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile zekâ testine göre zihinsel yetersizlik tanıları konulduğu belirtilmesine rağmen, o dönem yapılan test sonuçları hakkında bilgiye ulaşılamamaktadır. Olgunun izlem sürecinde dezorganize davranışlarının olması nedeniyle tarafımızca da erişkinlerde uygulanabilen zekâ testleri düşük kooperasyon nedeniyle uygulanamamıştır. Olgunun zihinsel yetersizlik tanısı, bu tanının olduğuna dair hekim görüşlerinin elektronik sistem notlarında

mükerrer şekilde devam etmesi, tüm eğitim öğretim hayatı boyunca düşük ders başarısı olması ve takibi sırasında verdiği genel klinik izleme göre değerlendirilmiştir. İkinci bir kısıtlılık olgunun nörogelişimsel bozukluklar olarak OSB açısından da bir riske sahip olmasına rağmen geriye dönük değerlendirme hususunda imkânların kısıtlı olması, ailenin yeterli bilgiyi sağlayamaması, şizofreni ve OSB'de birlikte görülebilecek belirtilerin varlığı, OSB için daha özgül olabilecek belirtilerin net olmayışı, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları döneminde uzun dönem takip edilmesine rağmen bu tanıya dair bir klinik bilgi verilmemesi nedeniyle OSB ile ilgili kesin bir yorum yapılamamıştır.

Sonuç olarak, yeni çalışmalarda histon proteinleri sentez ve yıkımının, sinaptik gelişim ve aktiviteye bağlı transkripsiyonu da içeren çeşitli nöronal fonksiyonlarda öneme sahip olduğu bildirilmektedir (31). Öte yandan histon modifikasyon sürecindeki düzensizliklerin şizofreni de dâhil olmak üzere bazı nöropsikiyatrik sendromlar için önemli bir risk faktörü olabileceğine ilişkin tutarlı kanıtlar biriktirmektedir (32). Kromatin düzenleyicilerin nöral bağlantıların geliştirilmesi ve sürdürülmesindeki rolünün netleştirilmesinin, nörogelişimsel bozuklukların önlenmesi ve tedavisi konusunda katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Nitekim şizofreninin bu bozukluklarla ortak genetik risk ve patofizyolojik mekanizmaları paylaştığı düşünülmektedir

Bu hastada saptanan KMT2D genindeki mutasyon, şizofreninin nörogelişimsel bozukluklarla paylaştığı öne sürülen ortak genetik risk ve patogenetik mekanizmalarla ilgili yazına katkı sağlayabilir. Şizofrenide yüksek etkili nadir risk varyantları ile ilgili son yıllarda giderek artan çalışmaların içinde özellikle daha az çalışılmış olan şiddetli ve yüksek dirençli hastalığın genetik arka planına ışık tutabilir.

Bu yazıda sunulan olguda epigenetik analiz yapılmamıştır. Oysa hastanın genom boyu metilasyon profilinin gösterilmesi, klozapin ve diğer antipsikotiklere karşı tedavi direnci ile ilgili bilgi sağlayabilir. İzleyen dönemde ilgili gen bölgelerinde VUS olarak sınıflandırılan varyantlar takip edilmeli ve hastanın sendromik tanısı yeniden değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, şizofreni genetik ve çevresel nedenlerle ortaya çıkan heterojen bir klinik hastalık olmasına rağmen, bazı şizofreni hastalarının etiyojisinde genetik risk daha önemli rol oynayabilmektedir. Ayrıntılı değerlendirilen gelişim öyküsü ve hastalık süreci, dikkatlice yapılan fizik muayene, uygun laboratuvar tetkikleri ve genetik analizler hastalığın etiyojisindeki sürecin aydınlatılmasına katkı sağlayabilir. Böylece saptanacak yüksek etkili genetik bir risk faktörü varlığında aileye genetik danışmanlık verilmesi de mümkün olabilecek, ayrıca hastada saptanan hastalığa yönelik klinik takip ve tedavi süreci daha doğru bir şekilde yapılabilecektir.

Açıklama: Bu makale daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamıştır ancak 25. Ulusal Klinik Eğitim Sempozyumu'nda (19-23 Mayıs 2022, İzmir, Türkiye) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Hasta Onamı: Hastadan bilgilerinin bu yayında kullanılması konusunda aydınlatılmış onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- AA, EÖE, MİY, ACC, BD, SÖ; Tasarım- AA, EÖE, MİY, ACC, BD, SÖ; Denetleme- AA, EÖE, MİY, ACC, BD, SÖ; Kaynaklar- AA, EÖE, MİY, ACC; Malzemeler- AA, EÖE, MİY, ACC; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- AA, EÖE, MİY, ACC; Analiz ve/veya Yorum- AA, EÖE, MİY, ACC, BD, SÖ; Literatür Taraması- AA, SÖ; Yazıyı Yazan- AA, EÖE, MİY, ACC, BD, SÖ; Eleştirel İnceleme- AA, EÖE, MİY, ACC, BD, SÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu yazının yazım sürecinde herhangi bir finansal destek sağlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1753–1761. [\[Crossref\]](#)
2. Cardno AG, Gottesman, II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet.* 2000;97(1):12–17. [\[Crossref\]](#)
3. Legge SE, Santoro ML, Periyasamy S, Okewole A, Arsalan A, Kowalec K. Genetic architecture of schizophrenia: a review of major advancements. *Psychol Med.* 2021;51(13):2168–2177. [\[Crossref\]](#)
4. Singh T, Poterba T, Curtis D, Akil H, Al Eissa M, Barchas JD, et al. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature.* 2022;604(7906):509–516. [\[Crossref\]](#)
5. Adam MP, Hudgins L, Hannibal M. Kabuki Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews®*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle. 1993.
6. Chen CH, Huang A, Huang YS, Fang TH. Identification of a rare novel KMT2C mutation that presents with schizophrenia in a multiplex family. *J Pers Med.* 2021;11(12):1254. [\[Crossref\]](#)
7. Xiao X, Chang H, Li M. Molecular mechanisms underlying noncoding risk variations in psychiatric genetic studies. *Mol Psychiatry.* 2017;22(4):497–511. [\[Crossref\]](#)
8. Singh T, Walters JTR, Johnstone M, Curtis D, Suvisaari J, Torniaainen M, et al. The contribution of rare variants to risk of schizophrenia in individuals with and without intellectual disability. *Nat Genet.* 2017;49(8):1167–1173. [\[Crossref\]](#)
9. Campana M, Falkai P, Siskind D, Hasan A, Wagner E. Characteristics and definitions of ultra-treatment-resistant schizophrenia -a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2021;228:218–226. [\[Crossref\]](#)
10. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2016;209(5):385–392. [\[Crossref\]](#)
11. Chan SKW, Chan HYV, Honer WG, Bastiampillai T, Suen YN, Yeung WS, et al. Predictors of treatment-resistant and clozapine-resistant schizophrenia: a 12-year follow-up study of first-episode schizophrenia-spectrum disorders. *Schizophr Bull.* 2021;47(2):485–494. [\[Crossref\]](#)
12. Zoghbi AW, Dhindsa RS, Goldberg TE, Mehralizade A, Motelow JE, Wang X, et al. High-impact rare genetic variants in severe schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(51). [\[Crossref\]](#)
13. Ahn K, Gotay N, Andersen TM, Anvari AA, Gochman P, Lee Y, et al. High rate of disease-related copy number variations in childhood onset schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2014;19(5):568–572. [\[Crossref\]](#)
14. Cuvertino S, Hartill V, Colyer A, Garner T, Nair N, Al-Gazali L, et al. A restricted spectrum of missense KMT2D variants cause a multiple malformations disorder distinct from Kabuki syndrome. *Genet Med.* 2020;22(5):867–877. [\[Crossref\]](#)
15. Pedersen MT, Helin K. Histone demethylases in development and disease. *Trends Cell Biol.* 2010;20(11):662–671. [\[Crossref\]](#)
16. Shen E, Shulha H, Weng Z, Akbarian S. Regulation of histone H3K4 methylation in brain development and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1652):20130514. [\[Crossref\]](#)
17. Bereket A, Turan S, Alper G, Comu S, Alpay H, Akalin F. Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(2):215–220. [\[Crossref\]](#)
18. Lepri FR, Cocciadiferro D, Augello B, Alfieri P, Pes V, Vancini A, et al. Clinical and neurobehavioral features of three novel Kabuki syndrome patients with mosaic KMT2D mutations and a review of literature. *Int J Mol Sci.* 2017;19(1):82. [\[Crossref\]](#)
19. Baldrige D, Spillmann RC, Wegner DJ, Wambach JA, White FV, Sisco K, et al. Phenotypic expansion of KMT2D-related disorder: beyond Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 2020;182(5):1053–1065. [\[Crossref\]](#)
20. Daly T, Roberts A, Yang E, Mochida GH, Bodamer O. Holoprosencephaly in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 2020;182(3):441–445. [\[Crossref\]](#)
21. Singh T, Kurki MI, Curtis D, Purcell SM, Crooks L, McRae J, et al. Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nat Neurosci.* 2016;19(4):571–577. [\[Crossref\]](#)
22. Sertçelik M, Uğur Ç, Şahin Aközel A, Gürkan CK. A child with Kabuki syndrome and autism spectrum disorder. *Noro Psikiyatr Ars.* 2016;53(3):280–282. [\[Crossref\]](#)
23. Takata A, Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL, Gogos JA, Karayiorgou M. Loss-of-function variants in schizophrenia risk and SETD1A as a candidate susceptibility gene. *Neuron.* 2014;82(4):773–780. [\[Crossref\]](#)
24. Wang S, Bleeck A, Nadif Kasri N, Kleefstra T, van Rhijn JR, Schubert D. SETD1A mediated H3K4 methylation and its role in neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *Front Mol Neurosci.* 2021;14:772000. [\[Crossref\]](#)
25. Varela P, Carvalho G, Martin RP, Pesquero JB. Fabry disease: GLA deletion alters a canonical splice site in a family with neuropsychiatric manifestations. *Metab Brain Dis.* 2021;36(2):265–272. [\[Crossref\]](#)
26. Yenilmez C, Ozdemir Koroglu Z, Kurt H, Yanas M, Colak E, Degirmenci I, et al. A study of the possible association of plasminogen activator inhibitor type 1 4G/5G insertion/deletion polymorphism with susceptibility to schizophrenia and in its subtypes. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(1):103–107. [\[Crossref\]](#)
27. Hoirisch-Clapauch S, Nardi AE. Markers of low activity of tissue plasminogen activator/plasmin are prevalent in schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2014;159(1):118–123. [\[Crossref\]](#)
28. Yoon SH, Park HJ, Zheng L. Association of PAI-1 polymorphism with schizophrenia in Korean population. *Mol Cell Toxicol.* 2009;2:212–215.
29. Yadav U, Kumar P, Gupta S, Rai V. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: An updated meta-analysis. *Asian J Psychiatr.* 2016;20:41–51. [\[Crossref\]](#)
30. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Ruderman V, Shumaico O, Babushkin I, et al. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry.* 2006;60(3):265–269. [\[Crossref\]](#)
31. Maze I, Wenderski W, Noh KM, Bagot RC, Tzavaras N, Purushothaman I, et al. Critical role of histone turnover in neuronal transcription and plasticity. *Neuron.* 2015;87(1):77–94. [\[Crossref\]](#)
32. Curtis D. Pathway analysis of whole exome sequence data provides further support for the involvement of histone modification in the aetiology of schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2016;26(5):223–227. [\[Crossref\]](#)