

## Otizm Spektrum Bozukluğu ve AHDC1 Gen Mutasyonu Saptanan Bir Erkek Çocukta Xia Gibbs Sendromu Tanısı Konma Süreci: Olgu Sunumu

### The Process of Diagnosing Xia Gibbs Syndrome in A Male Child With Autism Spectrum Disorder and AHDC1 Gene Mutation: Case Report

Burcu KARDAŞ<sup>ID</sup>, Beyza TOPÇU<sup>ID</sup>, Ayşe BÖYÜK ŞAHİN<sup>ID</sup>, Şahika Gülen ŞİŞMANLAR<sup>ID</sup>

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

#### ÖZ

Xia Gibbs Sendromu (XGS), AT-Hook DNA bağlama motifindeki (AHDC1) denovo mutasyonlar sonucu geliştiği bilinen, klinik yansımaları farklı fenotipik ve davranışsal görünümle giden nadir bir hastalıktır.

Olgumuz, ilk olarak iki yaşında konuşmada gecikme nedeniyle çocuk psikiyatri kliniğinde değerlendirilmiştir. Bilişsel gerilik tanısıyla izlenen olgunun dismorfik görünümü nedeniyle yapılan çocuk nöroloji konsültasyonu sonucunda eklem hipermobilitesi saptanmış, detaylı kan tahlili ve görüntüleme tetkiklerinde patoloji görülmemiştir. İzlem sürecinde 4–4,5 yaş aralığındayken, kazandığı bilişsel becerilerin gerilemeye başladığı, ortak dikkatinin olmadığı, stereotipik hareketler ve göz temasında kısıtlılık olduğu tespit edilmiştir. Klinik gidişatta olan bozulma ve Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanısının

eklenmesi nedeniyle yapılan detaylı genetik değerlendirmede, tüm ekzon sekanslama testinde Xia Gibbs Sendromu ile uyumlu mutasyon saptanmıştır.

Xia Gibbs Sendromu gibi nadir genetik hastalıklarda multidisipliner yaklaşımın bir parçası olarak tekrarlayıcı psikiyatrik ve tıbbi değerlendirme, eğitsel planlamaların yapılabilmesi ve komorbiditelerin tedavisinin düzenlenmesi açısından önem arz etmektedir. Bu olgu ile özellikle tanı aldıktan sonra kazanılmış becerilerin kaybı ile giden olgularda psikiyatrik takibin ve ileri incelemelerin önemini vurgulamak istedik.

**Anahtar Sözcükler:** AHDC1, genetik hastalıklar, olgu sunumu, otistik bozukluk, Xia Gibbs Sendromu, zekâ geriliği

#### ABSTRACT

Xia Gibbs Syndrome (XGS) is a rare disorder with different phenotypic and behavioral manifestations and clinical reflections known to develop as a result of de novo mutations in the AT-Hook DNA binding motif (AHDC1).

Our patient was first evaluated in the pediatric psychiatry clinic at the age of 2 because of speech delay. The patient was followed up with a diagnosis of cognitive retardation and joint hypermobility was found as a result of pediatric neurology consultation due to his dysmorphic appearance. No pathology was found in detailed blood tests and imaging studies. During the follow-up period, it was determined that the cognitive skills gained between the ages of 4–4.5 started to regress, there was no joint attention, but there was stereotypic movements and

limitation in eye contact. In the detailed genetic evaluation performed due to the deterioration in the clinical course and the addition of the diagnosis of Autism Spectrum Disorder, a mutation compatible with Xia Gibbs Syndrome was found in the whole exon sequencing test.

Repeated psychiatric and medical evaluation as part of a multidisciplinary approach in rare genetic diseases such as Xia Gibbs Syndrome is important for educational planning and treatment of comorbidities. With this case, we wanted to emphasize the importance of psychiatric follow-up and further investigations especially in cases with loss of acquired skills after diagnosis.

**Keywords:** AHDC1, autistic disorder, case report, genetic diseases, intellectual disability, Xia Gibbs Syndrome

**Cite this article as:** Kardaş B, Topçu B, Büyük Şahin A, Şişmanlar ŞG. Otizm Spektrum Bozukluğu ve AHDC1 Gen Mutasyonu Saptanan Bir Erkek Çocukta Xia Gibbs Sendromu Tanısı Konma Süreci: Olgu Sunumu. Arch Neuropsychiatry 2025;62:84–86.

#### GİRİŞ

Xia Gibbs Sendromu (XGS) son yıllarda tanımlanmış, DNA onarımı gibi temel görevlerde yer alan proteinlerin kodlandığı AT-Hook DNA bağlama motifindeki (AHDC1) heterozigot mutasyon sonucu meydana gelen, nadir bir hastalıktır (1,2,3,4). Zekâ geriliği, beynin yapısal anomalileri, genel gelişim geriliği, beslenme ve uyku problemleri, dismorfik yüz görünümü ve kısa boy ile karakterizedir (1). Tanımlandığı 2014 yılından bu yana yaklaşık 250 hasta bildirilmiştir (1,2). Nadir olduğu bildirilmekle

beraber geniş fenotipik görünüme sahip olması ve ileri düzey genetik testlerin yapılmaması nedeni ile tanı almamış olguların daha çok olduğu öngörülmektedir (5,6,7). Bu yazıda önce zekâ geriliği tanısı almış, süreçte otizm belirtilerinin oluşması ve bilişsel becerilerde gerilemenin klinik tabloya eklenmesiyle istenen ileri düzey tetkiklerde Xia Gibbs Sendromu tanısı alan erkek çocuk hastayı, yazın bilgileri eşliğinde psikiyatrik açıdan tartışmak amaçlanmıştır.

## Öne Çıkan Noktalar

- Xia Gibbs, nadir görülen ve sıklıkla tanı konmadan atlanan bir sendromdur.
- Olgumuzda otistik bozukluk, dismorfik görünüm ve bilişsel gerileme dikkat çekmektedir.
- Tanı AHDC1 geninde heterozigot c. 1937\_38 del TG varyantı saptanması ile konulmuştur.
- Xia Gibbs Sendromu tanısı için düzenli ve çoklu disiplinlerce yürütülecek izlem önemlidir.

## OLGU

Yedi yaş dört aylık erkek hasta, özel alt sınıfta 2. sınıfa devam etmektedir. Olgunun ilk çocuk psikiyatrisi başvurusu iki yaşında anlamlı kelime ve cümlelerinin olmaması nedeniyle olmuştur. İki yaşında yapılan psikiyatrik değerlendirme sonucunda; orta düzeyde bilişsel gelişimde gerilik olarak değerlendirilmiştir. Dismorfik görünüm nedeniyle istenen konsültasyonlar sonucu yapılan nörolojik muayene, MR ve karyotip analizleri normal olarak yorumlanmış; EEG uyum sağlamadığı değerlendirilmiştir. Yapılan metabolik tetkiklerinin (idrarda organik asit, plazma amino asitleri ve tandem MS) normal sınırlarda olduğu belirlenmiştir.

Gelişim öyküsünde düzenli takibin sağlandığı, planlı bir gebelik sonucu dünyaya geldiği. annenin gebelik süresince hipotiroidi nedeni ile levotiroksin tedavisi aldığı ancak sigara, alkol ya da madde kullanımı olmadığı öğrenilmiştir. Postterm olarak 41. gestasyonel haftada, 3750 gram olarak, normal spontan vajinal yolla doğmuştur. Doğum sırasında komplikasyonu olmayan hasta doğum sonrası 1 gün sarılık nedeni fototerapi almıştır. Nörogelişim basamakları sorgulandığında; destekli oturmanın yedi aylık, yürümenin 18 aylıkken olduğu öğrenilmiştir. Aile öyküsü değerlendirildiğinde; anne 39 yaşında, lise mezunu ve hipotiroidi tanılı; baba, 42 yaşında ve lise mezunu ve sağlıklı olarak tanımlanmıştır. Ebeveynleri arasında akrabalık ilişkisi bulunmayan hastanın 14 yaşında, sağlıklı bir kız kardeşi vardır. Soygeçmişinde; babanın ebeveynlerindeki diabetes mellitus ve hipertansiyon öyküsü dışında bilinen tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü tanımlanamamaktadır.

Hastanın takip süreci aile ile yapılan görüşmeler, klinik gözlem ve Denver II Tarama Testi uygulamaları ile sürdürülmüştür. Hastanın 2,5 yaşında, üç yaşında ve 3,5 yaşında yapılan psikiyatrik takibinde özel eğitimle kısmen ilerlemeler olduğu ancak orta düzeyde bilişsel geriliğinin devam ettiği tespit edilmiştir. Tek kelimeli olarak konuştuğu, basit komutları yerine getirebildiği, yaşlıları ile kısmen ilgilendiği ve iletişim kurmaya çalıştığı gözlenmiştir. Aile tarafından çok hareketli, dürtüsel ve odaklanma sorunları olan bir çocuk olarak tarif edilmiştir. Bilişsel gelişim geriliği yanında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısının da olduğu saptanmıştır. Bu süreçte özel eğitim ve konuşma terapisi alan hastamız, DEHB'ye yönelik davranışçı önerilerle takip edilmiştir, herhangi bir medikal tedavi almamıştır. Dört yaşında ve 4,5 yaşında alınan öyküde iletişiminin azaldığı, kelime dağarcığının süreçte artmadığı, halen tuvalet eğitimi edinemediği öğrenilmiştir. Psikiyatrik muayene sonucunda göz temasının kısıtlı olduğu, iletişim kurulamadığı ve kanat çırpma şeklinde stereotipik davranışlarının olduğu gözlenmiştir. Yapılan Denver II Gelişim Tarama Testlerinde dört yaşa kadar kısmi ilerlemeler görülürken sonraki testlerde dil, ince motor ve kaba motor alanlarında daha belirgin olan kişisel-sosyal ve özbakım becerilerinde kısmen olan gerileme dikkat çekici olmuştur (8). Dismorfik görünümü ve klinik tablonun değişimi (bilişsel becerilerin gerilemesi ve otizm belirtilerinin tabloya eklenmesi) nedeniyle tekrar pediatrik nöroloji, pediatrik metabolizma ve genetik konsültasyonları için hasta yönlendirilmiştir.

Hasta pandemi sürecinin başlaması nedeniyle yaklaşık iki yıl kontrollere gelmemiş, altı yaş dört aylıkken sağlık kurulu raporunu yenilemek amacıyla tekrar kliniğimize başvurmuştur. Süreçte nörolojik ve metabolik tetkiklerin tekrarlandığı, hastanın beş yaşındayken yapılan tüm ekzon sekanslama testi ile Xia Gibbs Sendromu tanısı aldığı öğrenilmiştir. Hastanın AHDC1 genindeki heterozigot olarak tespit edilen c. 1937\_1938 delTG (p. Val646AlafsTer) varyantı muhtemel patojenik varyant olarak değerlendirilmiştir. Yapılan psikiyatrik muayene sonucunda; özbakım becerilerini annesinin desteği ile kısmen sağlayabildiği, göz temasının kısıtlı olduğu, ortak dikkatinin olmadığı, anne odadan ayrıldığında yabancılamadığı, ismi seslenince bakmadığı, taklit becerilerinin olmadığı, anlamlı kelimesinin yokluğunun yanı sıra jest ve mimik kullanmadığı, görüşmeci ile ilgi paylaşımının kısıtlı olduğu gözlemlenerek OSB semptomlarının artarak devam ettiği saptanmıştır. Klinisyen eşliğinde yapılan Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) sonucu 32 puan alarak hafif-orta derece otizm olarak değerlendirilmiştir (9). Bunlara ek olarak klinik görüşmelerde dikkat süresinin kısa olması, odaklanmakta güçlük çekmesi, beklenilenin üzerinde hareketlilik göstermesi gibi özelliklerin devam etmesi üzerine DEHB için medikal tedavi önerilmiştir.

## TARTIŞMA

Otizm tanılı çocukların bir kısmında yaşamın ilk 2-3 yılı arasında görünüşte normal gelişim gösterirken daha önce kazanılan becerilerde ani veya kademeli kayıpla giden ve regresif otizm denilen bir tablo tariflenmektedir. Araştırmacıların çoğu özellikle dil becerilerindeki gerilemenin temel özellik olduğunu vurgulamışlardır (10). Regresif otizmde alta yatan farklı genetik mekanizmalar olduğu öne sürülmektedir. Özellikle regresyon gösteren otizm tanılı çocuklarda artan nöbet oranı, nöropsikiyatrik hastalık ve ailede otoimmün hastalıkların görülme oranının daha fazla olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle ileri nörolojik ve genetik değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir (11).

XGS; epilepsi, global gelişim geriliği, değişken beyin anomalileri, dil ve konuşma alanında geriliğin, otistik davranış paterninin eşlik edebildiği, geniş fenotipik sunumu olan nadir bir genetik sendromdur (1,2). Klinik görünümdeki heterojenite ve etkilenen gen bölgesinin ilişkisinin karmaşıklığının tanısız zorluklara yol açtığı düşünülmektedir (1). Bizim olgumuzun da ilk başvurusundan uzun bir süre sonra tanı alması bu durumu destekler niteliktedir. Olgumuzda çocuk nörolojisi poliklinik takiplerinin dış merkezde ve farklı kliniklerde yapılmış olması, ileri nörolojik tetkiklerin ilk başvuruda yapılmamış olması ve klinik tablonun süreçte değişiklik göstermesi tanısının gecikmesinin nedenlerinden sayılabilir.

Hastamız, global gelişim geriliği, motor koordinasyon bozukluğu, kısa boy, yüz dismorfizmeleri, laringomalazi, ataxi, görme bozuklukları (şaşıklık ve kırma kusurları) ve OSB özellikleri gibi XGS spektrumunun tipik özelliklerine sahiptir (1,6,7,12). Olgumuzda orta düzeyde bilişsel geriliği olan diğer hastaların aksine, sosyal becerilerinin, var olan bilişsel geriliği ile açıklanamayacak ölçüde düşük olduğu gözlenmiştir. Yaş ilerledikçe, sosyal ve iletişim becerilerinde gerilik, dilin kullanımındaki zayıflık, sözel olmayan sosyal sinyalleri anlamada güçlükler ve karşılıklı etkileşim başlatma ve sürdürmedeki güçlükler daha belirgin hale gelmiştir. Pandemi sürecinde sosyal ortamın kısıtlanmasının, mevcut OSB belirtilerinin şiddetlenmesine yol açtığı düşünülmüştür. Ek olarak, kazanmış olduğu dil ve motor becerilerdeki gerileme, aldığı eğitsel desteğin pandemi sürecinde ortadan kalkması ile de ilişkili görülmüştür. Otizm spektrum bozukluğu için DSM-5 tanı ölçütlerinde, "OSB semptomları erken gelişim döneminde mevcut olmalıdır, ancak sosyal alandaki gelişim beklentileri sınırlı kapasitelerini geçene kadar tam olarak ortaya çıkmayabilir." denilmektedir (13). Hastamızda 48 aylıktan önce gelişimsel ve iletişimsel sorunlar var olmasına rağmen, zamanla ve pandemi sürecinin sosyal ve eğitsel alanda yarattığı olumsuzluklarla otistik belirtilerin daha da belirgin hale geldiği düşünülmüştür.

Literatür gözden geçirildiğinde; XGS'nin nörogelişimsel ve psikiyatrik bozukluklarla arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (7,12,14). Sendromik bir tanının eşlik etmediği OSB olgularında olduğu gibi, XGS eşlik eden OSB'li bireylerde de benzer şekilde erkeklerin kızlara göre daha sık etkilendiği görülmüş (12). Diğer nörogelişimsel bozukluklarda (DEHB, dil gelişim bozuklukları vs.) olduğu gibi erkekler kızlardan daha ciddi şekilde etkilenmektedir (7,12). XGS'ye eşlik ettiği belirtilen ruhsal bozukluklardan biri OSB'dir. OSB'nin eşlik ettiği XGS'li olguların aynı etiyopatogenetik faktörleri ve sinaptik genlerdeki mutasyonları paylaştıkları bildirilmektedir (12). Bu nedenle de her iki hastalıkta epilepsinin eş tanı olarak görüldüğü belirtilmektedir (12). Ancak, bizim olgumuzda epilepsi eş tanısı görülmemiştir. Ek olarak, DEHB komorbiditesi literatür taramasında XGS'li hastalarda bildirilmiştir (12). Bu iki nörogelişimsel bozukluğun bir arada görülmesi de ortak genetik zeminle ilişkilendirilmiştir (12). Ayrıca, DEHB'nin eşlik etmesinin, OSB tanılı bireylerde bozulmuş olan sosyal işlevselliği daha da kötüleştirebildiği belirtilmektedir (12). Bizim olgumuzda da DEHB eş tanısının, OSB tanısının daha geç konulmasına yol açan etkenlerden biri olduğu düşünülmüştür. XGS'li hastalarda çeşitli davranış örüntüleri de tanımlanmıştır. Saldırganlık, kendine zarar verme davranışı, anksiyete bozuklukları, zayıf sosyal etkileşim, uyku bozuklukları ve dürtü kontrolü dâhil olmak üzere çeşitli davranış sorunları olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (7,14,15). Hastamızda da uyku sorunları, saldırgan ve dürtüsel davranışlar hem aileden alınan öyküde ve hem de klinik gözlem sonucu öğrenilmiştir.

Sonuç olarak nörogelişimsel bozukluklar kliniklere farklı görünümlemlerle gelebilmekte, olgumuzda olduğu gibi tekrarlayan görüşmelerde ek tanılar alabilmektedir. Nörogelişimsel bozukluklarda psikiyatrik değerlendirme, hasta için eğitim müdahalelerinin planlanması (konuşma terapisi, OSB yönelik eğitimler gibi), ebeveynlere uygun davranış yönetimi konusunda rehberlik etme veya gerektiğinde ruhsal bozuklukların tedavisinin etkin olarak düzenlenmesinde (DEHB, agresyon, anksiyete vb.) önemlidir. Bu olgu sunumunda işlevsel olarak bozulmuş, zayıf sosyal iletişim ve davranışsal güçlükleri olan Xia-Gibbs Sendromu bulunan hastaların klinik sunumu ve yönetimi hakkında gelecekteki araştırmalara katkı sunması amaçlanmıştır.

**Hasta Onamı:** Hastanın ailesinden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- BK, BT, ABŞ; Tasarım- BK, BT, ABŞ; Denetleme- BK, ŞGŞ; Kaynaklar- BK, ŞGŞ; Malzemeler- BK, BT, ABŞ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- BK, BT, ABŞ, ŞGŞ; Analiz ve/veya Yorum- BK, BT, ABŞ, ŞGŞ; Literatür Taraması- BK, BT; Yazıyı Yazan- BK; Eleştirel İnceleme- BK, ŞGŞ.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu araştırma kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlardan herhangi bir özel hibe almamıştır.

## KAYNAKLAR

- Goyal C, Naqvi WM, Sahu A, Aujla AS. Xia-Gibbs syndrome: a review of literature. *Cureus*. 2020;12(12):e12352. [Crossref]
- Khayat MM, Hu J, Jiang Y, He L, Chander V, Dawood M, et al. AHDC1 missense mutations in Xia-Gibbs syndrome. *HGG Adv*. 2021;2(4):100049. [Crossref]
- Khayat MM, Li H, Chander V, Hu J, Hansen AW, Li S, et al. Phenotypic and protein localization heterogeneity associated with AHDC1 pathogenic protein-truncating alleles in Xia-Gibbs syndrome. *Hum Mutat*. 2021;42(5):577-591. [Crossref]
- Díaz-Ordoñez L, Ramirez-Montaño D, Canelo E, Cruz S, Pachajoa H. Syndromic intellectual disability caused by a novel truncating variant in AHDC1: a case report. *Iran J Med Sci*. 2019;44(3):257-261.
- Ritter AL, McDougall C, Skraban C, Medne L, Bedoukian EC, Asher SB, et al. Variable clinical manifestations of Xia-Gibbs syndrome: findings of consecutively identified cases at a single children's hospital. *Am J Med Genet A*. 2018;176(9):1890-1896. [Crossref]
- Jiang Y, Wangler MF, McGuire AL, Lupski JR, Posey JE, Khayat MM, et al. The phenotypic spectrum of Xia-Gibbs syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018;176(6):1315-1326. [Crossref]
- Wang Q, Huang X, Liu Y, Peng Q, Zhang Y, Liu J, et al. Microdeletion and microduplication of 1p36.11p35.3 involving AHDC1 contribute to neurodevelopmental disorder. *Eur J Med Genet*. 2020;63(1):103611. [Crossref]
- Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver developmental screening test. *J Pediatr*. 1967;71(2):181-191. [Crossref]
- Gassaloğlu S, Baykara B, Avcı S, Demiral Y. Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*. 2016;27(4):266-274. [Crossref]
- Barger BD, Campbell JM, McDonough JD. Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(4):817-828. [Crossref]
- Tammimies K. Genetic mechanisms of regression in autism spectrum disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:208-220. [Crossref]
- Della Vecchia S, Milone R, Cagiano R, Calderoni S, Santocchi E, Pasquarillo R, et al. Focusing on autism spectrum disorder in Xia-Gibbs syndrome: description of a female with high functioning autism and literature review. *Children*. 2021;8(6):450. [Crossref]
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th ed. American Psychiatric Association; 2013. [Crossref]
- Orji CS. Xia-Gibbs syndrome: a psychiatric perspective. *Ir Med J*. 2020;113(6):107.
- Goyal C, Naqvi W, Sahu A. Xia-Gibbs syndrome: a rare case report of a male child and insight into physiotherapy management. *Cureus*. 2020;12(8):e9622. [Crossref]