

MENTAL RETARDASYON VE GENETİK

Dr. Sevcan Bozdoğan
26.01.2016

Mental Retardasyon (MR)



Gelişim dönemlerinde ortaya çıkan, çevreye uyum ve davranışlardaki bozulma ile birlikte olan, genel zihinsel fonksiyonların ortalamanın anlamlı derecede altında olması



DSM-V: Neurodevelopmental disorders

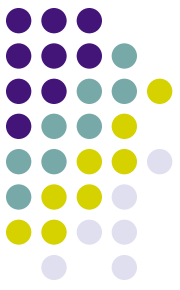


Isolated delayed motor or cognitive/speech milestones to intellectual disability with or without an autistic behavior.

intellectual disability \approx mental retardation

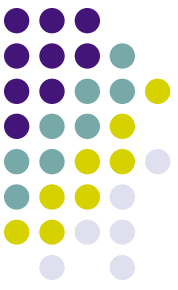


MR sıklığı

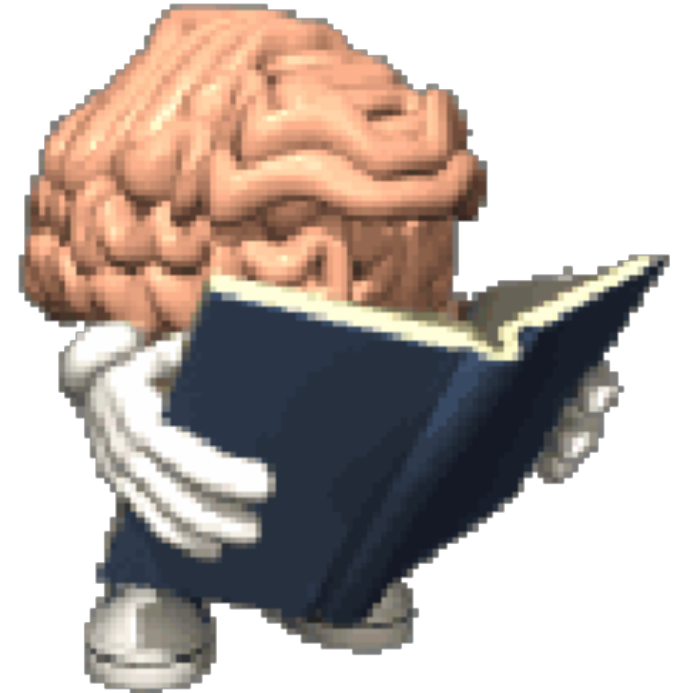


X'e bağlı MR hariç tutulduğunda erkek ve kadınlarda aynı sıklıktadır. Ancak, tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde erkeklerde daha sık görölmektedir (E/K=1,3-1,9).

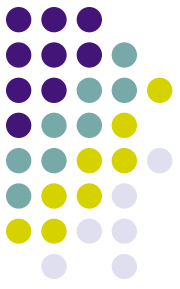




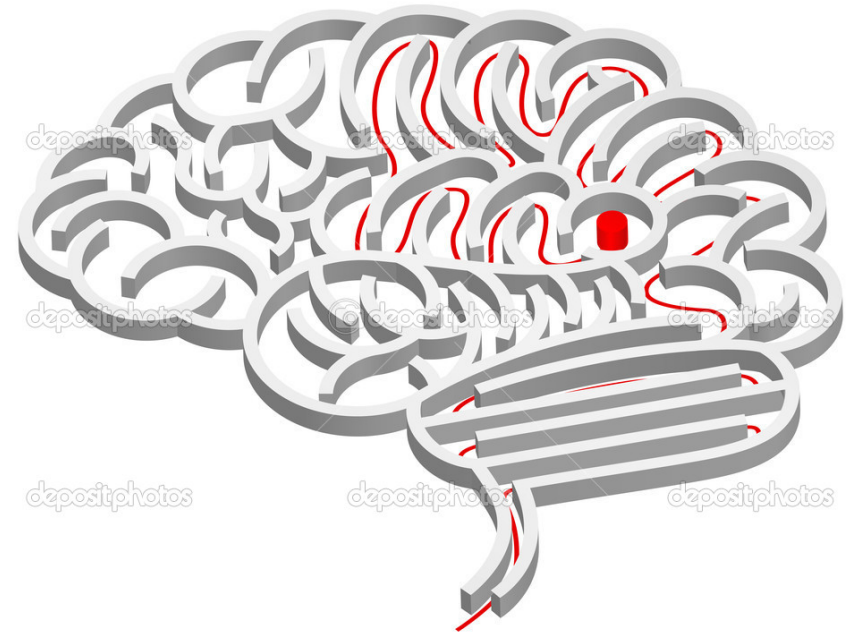
MR klinik tanı değildir, klinik durum belirtir, etyoloji ile ilgili bir tanımlama değildir.

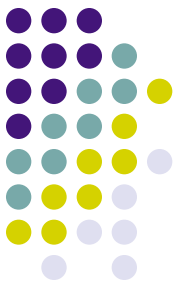


MR sınıflama



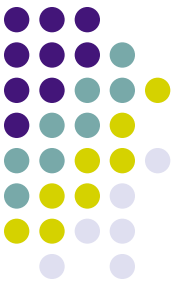
- İzole? Sendromik?
- Düzeyine göre?
- Ek yapısal beyin anomalisi?
- Kalıtım kalıbına göre?
- Başlangıç zamanı?



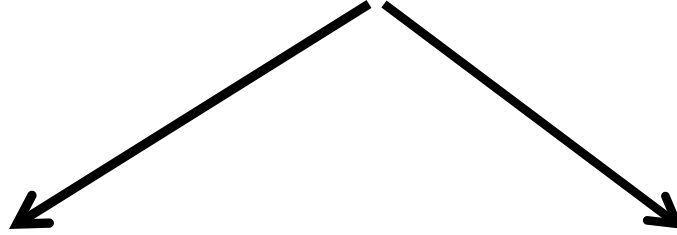


MR Sınıflama-1

- Mental retardasyon; hastadaki tek bulgu olabilir (**nonsendromik MR**)
- Dismorfik bulgularla veya serebral palsi, görme kusurları, konvülsif hastalıklar ve beslenme problemleri gibi başka klinik bulgularla birlikte (**sendromik MR**) görülebilir.



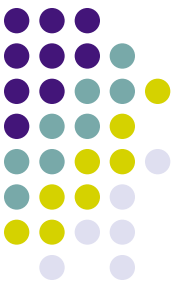
MR sınıflama-2



Hafif MR

Orta-ağır MR

Hafif MR



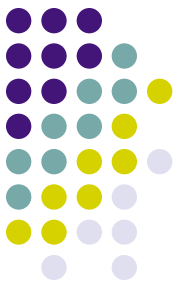
- IQ: 50-70
- 30/1000
- Aile birbirinden etkilenir
- Down sendromu hafif MR'nun %5-6'sını, Frajil X sendromu %4-5'ini oluşturur. Genetik sendromlar %3-4'ünü oluşturur.
- Yaklaşık %75'inin nedeni şimdilik bilinmemektedir.

Hafif mental retardasyon:

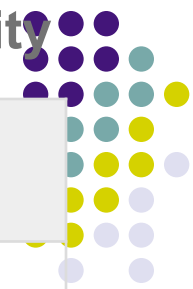


- Toplum içinde çok dikkat çekmez, günlük hayatını sürdürebilir.
- Poligenik, çevreden etkilenir, eğitim iyiye götürebilir.
- Anne babadan biri hafif MR ise çocukta toplum ortalaması ile MR ebeveyn arası bir zeka gelişimi beklenir.
- Normal zekada bir anne babadan hafif MR çocuk riski düşüktür.

Orta-ağır MR



- IQ: 50 ↓
- 3/1000
- Ebeveynler genelde normal; sosyoekonomik düzey oranları deđiřtirmez.
- Down sendromu, frajil X, Rett, PWS/AS, MPS, lisensefali, 1p36 delesyonu.....
- Nedeni bilinmeyen %50



Identification of Cause in Children with Severe Intellectual Disability

CAUSE	EXAMPLES	PERCENT OF TOTAL
Chromosomal disorder	<ul style="list-style-type: none">• Trisomies 21, 18, 13,• Deletion 1p36• Klinefelter syndrome• Wolf Hirschhorn syndrome	~20
Genetic syndrome	<ul style="list-style-type: none">• Fragile X syndrome• Prader-Willi syndrome• Rett syndrome	~20
Nonsyndromic autosomal mutations	Variations in copy number, de novo mutations in <i>SYNGAP1</i> , <i>GRIK2</i> , <i>TUSC3</i> , oligo saccharyl transferase, and others	~10
Developmental brain abnormality	Hydrocephalus ± meningomyelocele, lissencephaly	~8

Identification of Cause in Children with Severe Intellectual Disability



CAUSE	EXAMPLES	PERCENT OF TOTAL
Inborn errors of metabolism or neurodegenerative disorder	PKU, Tay-Sachs, various storage diseases	~7
Congenital infections	HIV, toxoplasmosis, rubella, CMV, syphilis, herpes simplex	~3
Familial intellectual disability	Environment, syndromic, or genetic	~5
Perinatal causes	HIE, meningitis, IVH, PVL, fetal alcohol syndrome	4
Postnatal causes	Trauma (abuse), meningitis, hypothyroidism	~4
Unknown	Cerebral palsy	20

MR sınıflama-3



- **Yapısal beyin anomalisi olan**

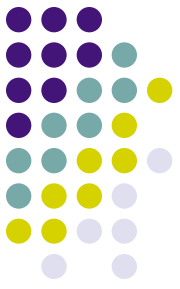
- Lizensefali (17q13.3 delesyonu= Miller Dieker Sendromu)

- Şizensefali (SHH)

- Polimikrogiri (Goldberg-Shprintzen sendromu)

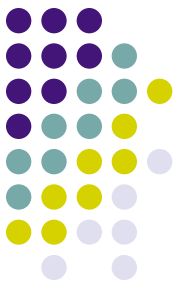
- **Yapısal beyin anomalisi olmayan**





MR sınıflama-4

- Mendelian kalıtılan
OD -OR-X
- Non-mendelian kalıtılan (kalıtımın atipik şekilleri)
kromozomal, mikrodelesyon, UPD,
İmprint, mitokondriyal
- çevresel



Mendelian kalıtılan MR nedenleri

- Otozomal dominant
 - Apert sendromu
 - Nörofibromatozis
 - Tuberoz skleroz
 - Myotonik distrofi
- Otozomal resesif
 - Bardet Biedl sendromu
 - Fenilketonuri
 - Seckel sendromu
 - MPS tip 1 ve 3
 - Ataksi telenjektazi
 - Nörolipidozisler (Tay Sachs, Gauchers, metakromatik lökodistrofi...)

Mendelian kalıtılan MR nedenleri



- X'e bağlı kalıtılan
 - Frajil X sendromu
 - Hunter sendromu
 - Rett sendromu
 - Duchenne musküler distrofi (%10?)
 - MPS tip 2 (Hunter sendromu)
 - Alfa talasemi X-linked mental retardasyon sendromu
 - Adrenolökodistrofi,
 - Incontinentia pigmenti (male letal)
 - Menkes
 - X linked mental retardation (frajil-X olmayan)

Frajl X sendromu:



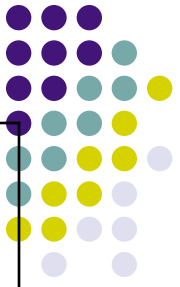
- Kalıtılan mental retardasyonun en sık sebebidir (1/5000). Erkeklerde hafif-ağır düzeyde MR olurken dişilerde hafif -orta düzeyde olur (X'e bağılı kalıtım).
- FMR geninde CGG tekrar artışı sonucu Frajl X olur. Nesilden nesile aktarılırken hastalık şiddeti artar = oogenez sırasında tekrar sayısı artıyor (antisipasyon).

Frajl X



- Otizm, hiperaktiviteye neden olabilir.
- Tipik yüz bulguları vardır
- Frajl X hastalarının %25'inde epileptik nöbet vardır
- Premutasyon taşıyıcısı erkeklerde ataksi ile beraber seyreden nörodejenerasyon riski artarken dişilerde prematur over yetmezliği/ erken menapoz riski artar.

Hagerman skorlaması:



BULGU	Yok (0 puan)	Sınırdaki ya da Geçmişte var (1 puan)	Şu anda kesin olarak var (2 puan)
Mental Retardasyon			
Hiperaktivite			
Kısa Dikkat Süresi			
Dokunulmaya Tepki			
El Sallama			
El Isırma			
Göz Teması Kurmama			
Anlamsız Kelime Tekrarı			
MP Eklem Hiperekstansibilitesi			
Büyük Kepçe Kulaklar			
Makroorşidizm			
Tek Palmar Çizgi			
Ailede MR Öyküsü			

Diğer:

Makrosefali

Uygun olmayan dil (Küfür)

İnfertilite öyküsü

Erken menapoz öyküsü (< 40y)

Tremor / Ataksi Öyküsü

Pes planus

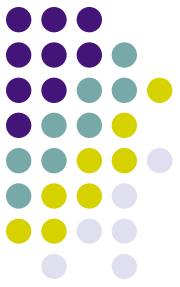
Geniş Çene

Uzun yüz

Sosyal fobi/Çekingenlik

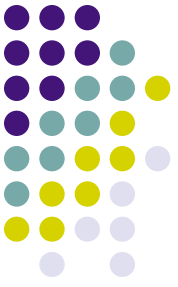


Non-mendelian kalıtım gösteren MR



- Kromozomal anomaliler
- Mikrodelesyon Sendromları
 - Prader willi sendromu
 - Angelman sendromu
 - Williams sendromu
 - 22q delesyonu
 - 5p delesyonu (Cri du Chat)
 - 4p delesyonu (Wolf Hirschhorn).....

Olgu?



- Sporadik
- Doğumda ağırlık normal
- Önce büyüme geriliği, 6 aydan sonra artmış iştah ve kilo alımı
- Hipoton infant
- Çekik göz, küçük ağız,
- Açık ten rengi,
- Mikropenis, kriptorşidizm
- Küçük el ve ayak

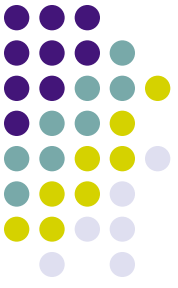
MR nedenleri:



Prenatal
Perinatal
Postnatal nedenler



MR: Spesifik sebepleri olmayan



- Pedigri analizinde spesifik bir neden ve sendromla ilişkili bulunamayan mental retardasyondur.
- Toplumda 3/1000; kardeşte tekrarlama riski 3/100 (10 kat artmış).
- Nedeni bilinmiyor ama MR kardeş (1/35), anne-baba, akraba olması riski arttırıyor.

Ağır MR'de risk artışı



Etkilenmiş birey	yakınlık	risk
İzole olgu (K veya E)	Kardeş Erkek Kız	1/35 (3/100) 1/25 1/50
İki kardeş (K veya E)	Kardeş (K veya E)	1/4
İzole olgu (K veya E), anne baba akraba	Kardeş (K veya E)	1/7
Hasta erkek ve hasta dayı	Erkek kardeş Kız kardeş	1/2 düşük
Bir hasta ebeveyn	Çocuk	1/10
Bir hasta ebeveyn ve hasta çocuk	çocuk	1/5
Her iki ebeveyn etkilenmiş	çocuk	1/2



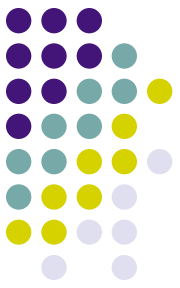
AGE	AREA OF CONCERN
Newborn	<ul style="list-style-type: none"> • Dysmorphic syndromes, (multiple congenital anomalies), microcephaly • Major organ system dysfunction (e.g., feeding and breathing)
Early infancy (2-4 mo)	<ul style="list-style-type: none"> • Failure to interact with the environment • Concerns about vision and hearing impairments
Later infancy (6-18 mo)	Gross motor delay
Toddlers (2-3 yr)	Language delays or difficulties
Preschool (3-5 yr)	<ul style="list-style-type: none"> • Language difficulties or delays • Behavior difficulties, including play • Delays in fine motor skills: cutting, coloring, drawing
School age (>5 yr)	<ul style="list-style-type: none"> • Academic underachievement • Behavior difficulties (attention, anxiety, mood, conduct, etc.)

Her mental retarde hasta dismorfik midir?



- Mental retarde hastalarda eşlik eden başka bulgu yoksa non-sendromik kabul edilir.
- MR ile başvuran hastaların %42'sinde üç ve daha fazla minör anomali bulunmaktadır.

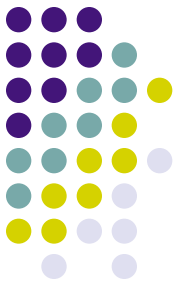
Her dismorfik hasta mental retarde midir?



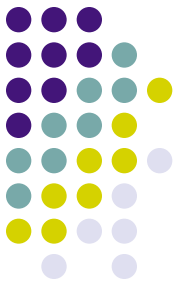
Treacher collins sendromu/ mandibulofasial dizostoz



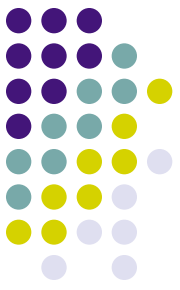
- Aşağı çekik göz yapısı / Alt göz kapağı kolobomu
- Alt kirpik olmayabilir
- Malar/mandibular hipoplazi
- Kulak yapısı anomalisi
- İşitme ve görme kaybı
- KKH, TOF
- Otozomal dominant/%93 TCOF1 geninde mutasyon
- Bu hastaların sadece %5'inde hafif MR olabilir



Goldenhar sendromu: Oculoauriculovertebral sendrom



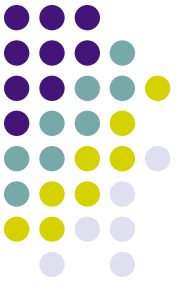
- 1. ve 2. brankial arkların gelişim defekti
- Sporadik
- Kulak anomalisi, deri katlantıları
- Malar mandibular hipoplazi
- Vertebra anomalisi
- Hidrosefali, ACC
- Hastaların %13'ünde MR



Rett sendromu

- MECP2 geninde mutasyon sonucu olur
- Erkek letal, kızlarda klinik bulgu verir.
- Ciddi MR olan kızların %1.5'inde, erkeklerin %0.5'inde neden
- X'e bağılı dominant kalıtılır. Ancak genelde sporadiktir (fitness 0)
- İlk birkaç ayda normal gelişim olur sonra otistik davranışlar, tekrarlayan el hareketleri dikkat çeker.
- Tekrarlama riski az, spermatogenezde de novo mutasyon olur

Yaklaşım





Anamnez

- En az 3 nesil içeren aile ağacı, akrabalık, ebeveynlerin birinde özel eğitim desteği, kardeşlerin gelişimi ve eğitim durumu, dayı/amca/hala/teyze ve kuzenler sorgulanmalı
- Gebelik ve doğum öyküsü, enfeksiyon, ilaç sigara, alkol kullanımı sorgulanmalı
- Gelişim basamakları sorgulanmalı, kontrol edilmeli
- Okul başarısı, çevre ile iletişim sorgulanmalı
- Nörolojik bir problem var mı? Epilepsi, otizm..



Fizik muayene

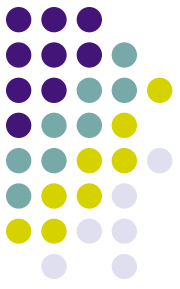
Mikrosefali var mı?

Nörolojik bulgu var mı?

Dismorfik bulgu var mı?

Cilt bulgusu var mı? (NF? TS?)

Tanı önerileri



- MR'li ve/veya dismorfik bulguları olan çocukta ≥ 550 bant düzeyinde kromozom analizi (MR'li çocukların % 4-10'unda tanı koydurur)
- Dismorfik doğan çocukta prenatal yapılmış olsa bile karyotip tekrarı
- Mikrodelesyon/mikroduplikasyon düşündüren olgulara spesifik FISH (1 mb)
- Spesifik bir sendromsa moleküler test?
- Kromozom analizi normalse, özellikle dismorfik bulgu/IUGR da varsa subtelomerik FISH (%5)
- Moleküler karyotipleme
- WES

Moleküler sitogenetik (FISH):



Spesifik bir sendrom düşünüyorsanız ilgili bölgenin özgün problemler ile bakılması

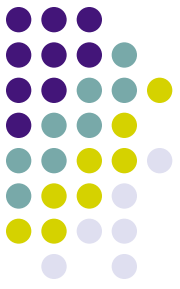
Williams Sendromu (7q11.23)

22q11 bölgesinin delesyonu

Angelman/prader willi sendromları (15q11.2)

Cri du Chat (5p-)...

Subtelomerik delesyon analizi (FISH)



- Mental retardasyonun en sık nedenlerinden biri
- Sitogenetik yöntemle tespit edilemeyecek kadar küçük bölgeler
- 23 çift kromozomun subtelomerik bölgeleri incelenir.
- Son yapılan çalışmalarda mental retardasyon olgularının %6-10 kadarının subtelomerik delesyonlardan kaynaklandığı bildirilmektedir

Subtelomerik delesyon analizi (FISH)



<i>Kategoriler^a</i>	<i>Puanlama</i>
Zeka geriliği veya gelişme geriliği	
Hafif	1
Orta veya ağır	2
Dismorfizm	
Yüzde, ≥ 2 anomali veya malformasyon	1
Yüz dışında, ≥ 2 anomali veya malformasyon	1
Büyüme defekti	
Prenatal kısa boy $< -2SD$ veya IUGG	1
Postnatal boy kısalığı $< -2SD$	1
Mikrosefali $< -2SD$ veya makrosefali $> 2SD$	1
Anormal pedigri	
Zeka geriliği öyküsü	0,5-1 ^b
Konjenital malformasyon	0,5-1 ^b
Neonatal ölüm, ölü doğum veya ≥ 2 düşük	1
En fazla alınabilecek puan	8 ^c

^aKategori başına verilebilecek en çok puan miktarı 2.

^bÖykü kardeşteyse 0,5 puan, halada/teyzede, amcada/dayıda veya kuzende ise 1 puan

^cÇalışma yapılması için gerekli skor, 3 farklı kategoride toplam ≥ 3 veya iki farklı kategoride ≥ 4 puan

SD: Standart deviasyon

IUGG: Intrauterin gelişme geriliği

Moleküler karyotipleme endikasyonları:



- Multiple konjenital anomali ve MR
- Mikrosefali ve MR
- Yapısal beyin anomalisi
- Kromozom analizinde ring kromozom veya dengeli translokasyon varsa

Kromozom analizi normal çıkan MCA/MR çocukların %7-11'inde sorun saptanır

Moleküler karyotipleme ve MR



- Konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle submikroskopik anomaliler tespit edilemediği için mental retardasyonda moleküler karyotipleme birinci basamak test olarak önerilmeye başlanmıştır.
- Moleküler karyotiplemede genomdaki binlerce bölgede sık karşılaşılan mikrotelesyon/duplikasyon, subtelomerik delesyon/duplikasyon ve heterozigosite kayıpları (LOH) tespit edilebilmektedir.
- Karyotip analizi ile normal bulunan MR olgularının, %5-17'sine tanı konulabilmektedir.



Moleküler karyotipleme

- 100.000 bp delesyon, 200.000 bp duplikasyon
- Dengeli translokasyonu görmez
- Mozaikliği görmez

klasik sitogenetik

5 megabaz, yapısal anomalileri görür
Mozaikliği görür

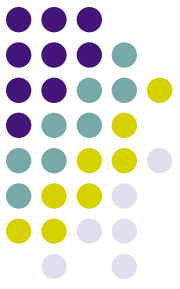
Moleküler sitogenetik (FISH)

1 megabaz artış ya da delesyon saptanır
Çabuk sonuç verir
Spesifik bölge çalışılır

WES: Tüm Ekzom Dizileme



- Moleküler karyotiplemede sonuca ulaşılamayan hastalarda tüm ekzom dizileme endikasyonu vardır.
- WES için anne baba DNA'sı ile karşılaştırma yapılmalı, segregasyon bakılmalıdır.
- Pedigrinde birden fazla hasta bireyin olması başarı şansını arttırır.
- WES ile olguların %85'inde sonuca ulaşılır.
- Geri kalan %15 için tüm genom dizilemesi yapılmalıdır.



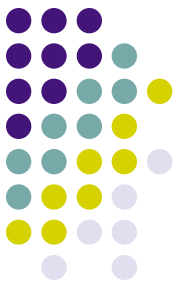
WES- kısıtlılıkları

- Laboratuara klinik bulgular ayrıntılı olarak iletilmelidir (hastayı gören ve çalışan genetik uzmanı ise en yüksek verim)
- Tek baz değişimlerini veya küçük insersiyon-delesyonları saptar.
- Biyoinformatik !!!!!!!
- Saptanan mutasyon başka yöntemler ile doğrulanmalı

WES- kısıtlılıkları



- Mutasyon bulunsa da kliniğin ağırlığı veya hastalığın ortaya çıkma yaşını belirlemez
- Raporda klinisyenin belirttiği bulgulara neden olabilecek gen değişiklikleri bildirilir
- Bütün laboratuvar testlerinde olduğu gibi %100 doğru sonuç vermeyebilir



MR hangi test ne zaman?

Multiple anomali ve / veya MR:

Kromozom analizi

Geni bilinen spesifik bir sendrom mu?

Mikrodelesyon mu?

FISH, sanger sekanslama, PCR

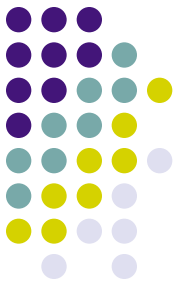
Kromozom analizi normal:

moleküler karyotipleme ve subtel FISH

Moleküler karyotipleme normal:

WES

Genetik Danışma:



Takip:

- Önerilen Tekrar Değerlendirme Süreleri
 - Hasta 1 yaşına geldiğinde
 - 1 yaşından 6 yaşına kadar her yıl
 - 7 yaşından ergenliğe kadar iki yılda bir
- Yeni tanı testleri açısından önemli
- Sendromik mental retardasyon olgularında ileride ortaya çıkacak semptomların öngörülmesini sağlayacak ve hekime tanı-tedavi planlamasında yol gösterici olacaktır.

Nelerden söz etmedik?



- Gelişim testleri
- Nöbet-EEG
- Görme -işitme sorunları
- Tiroid fonksiyon testleri
- Toksik ajanlar, kurşun?
- Metabolik testler...

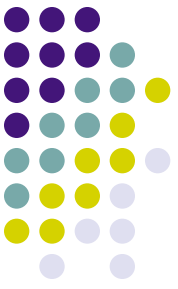






Kaynaklar:

- Practical Genetic Counseeling (2010)
- Oxford desk reference clinical Genetics (2007)
- Nelson Textbook of Pediatrics (2016)
- Targeted Next-Generation Sequencing Analysis of 1,000 Individuals with Intellectual Disability. Grozeva et al. 2015
- Molecular Convergence of Neurodevelopmental Disorders. Chen et al. 2014
- The Clinical Impact of Chromosomal Microarray on Paediatric Care in Hong Kong. Tao et al. 2014
- Genomic Microarrays in Mental Retardation: A Practical Workflow for Diagnostic Applications. Koolen 2008
- The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: a review. Kaufman 2010.
- Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. Vermeesch et al. 2007



Katılımınız için teşekkür ederim