

# Rett Sendromu ile Angelman Sendromu Arasında Ayırıcı Tanı: bir Olgunun Kesin Tanısında Genetik İnceleme

Tümer Türkbay<sup>1</sup>, Davut Gül<sup>2</sup>, Teoman Söhmen<sup>3</sup>

## ÖZET:

Rett sendromu ile Angelman sendromu arasında ayırıcı tanı: bir olgunun kesin tanısında genetik inceleme

Bu yazıda Rett sendromu ile Angelman sendromu arasında tanı karmaşası yaşanan bir olgunun tanı süreci ve tanıda genetik incelemenin yerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. İki sendrom da nörogelişimsel genetik bozukluklardır ve klinik belirtileri birbirine benzerdir. Ayırıcı tanı, ancak genetik inceleme ile yapılabilir. Rett sendromunda MCEP2 gen mutasyonları, Angelman sendromunda ise 15. kromozomda küçük delesyonlar saptanmaktadır. Olguda genetik inceleme sonucu MCEP2 mutasyonu saptanarak Rett sendromu kesin tanısı konulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Rett sendromu, Angelman sendromu, MCEP2, 15. kromozom, genetik inceleme

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:23-26**

## ABSTRACT:

Differential diagnosis of Rett and Angelman syndromes: final diagnosis of a case using genetic analysis

The purpose of this article is to review the diagnostic procedures and genetic analysis in making differential diagnosis of a case having similar symptoms of Rett and Angelman syndromes. Both syndromes are known to be neurodevelopmental genetic disorders and resemble each other in respect of their clinical symptoms and signs. The differential diagnosis can be done by conducting genetic analyses. MCEP2 mutations in Rett syndrome and small deletions on chromosome 15 in Angelman syndrome were detected. Here a final diagnosis of Rett syndrome was reached by detecting MCEP2 mutation during genetic analysis.

**Key words:** Rett syndrome, Angelman syndrome, MCEP2, chromosome 15, genetic analysis

**Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:23-26**

## GİRİŞ

Son yıllarda, moleküler genetik alanında kaydedilen önemli gelişmeler, çocuklukta tanısı konan bazı gelişimsel bozukluklardan sorumlu olan genlerin genetik çalışmalarla belirlenmesini olanaklı hale getirmiştir. Bu doğrultuda, bazı gelişimsel bozukluklarla ilgili yeni genlerin tanımlanması veya saptanmış genlerdeki sorunların daha kolay ve hızlı teknikler ile gösterilmesi mümkün olmuştur. Gelişimin temel alanlarında büyük aksaklıklarla seyreden Rett sendromu (RS) ile Angelman sendromu (AS) nörogelişimsel genetik bozukluklardır ve klinik belirtileri birbirine benzerdir. Hastalar mental retardasyon, koordinasyonsuz yürüyüş, konuşmada bozukluk ve epileptik nöbetler gibi birçok benzer klinik belirti ve bulgu gösterirler (Tablo 1). Bu nedenle ayırıcı tanıda genetik inceleme büyük önem taşımaktadır.

RS, tamama yakın kızları etkileyen progresif nörogelişimsel genetik bir bozukluktur. Şimdi biliyoruz ki erkekleri de etkilemektedir (1). RS'na yol açan, MCEP2 (methyl-CpG-binding protein-2) gen mutasyonudur (2). RS kızlarda ağır mental retardasyonun en sık nedenlerinden biridir. RS'nda bebekler 6-18 aya kadar normal veya normale yakındır. RS klinik gidişte belirli ana evreleri izler. Bu evrelerin klinik görünümleri değişkendir. Evre I olarak adlandırılan "erken başlangıç" evresinde (6 aydan 1.5 yaşa kadar) bebekler çok az göz teması kurarlar ve oyuncaklara karşı ilgileri azdır. Özgül olmayan el bükme ve kafa büyümesinde yavaşlama görülebilir. Evre II denilen "hızlı tahrip edici" evrede (1 ile 4 yaş arası) ise işlevlerde hızlı bir kayıp gözlenir. Amaca yönelik el becerilerinin yitilmesi ile dili algılamada ve kullanmada kayıplar olur. Basmakalıp el hareketleri ortaya çıkmaya başlar ve bunun ilk ifadesi de sıklıkla elin ağza götürül-

<sup>1</sup>Yrd. Doç. Dr., <sup>2</sup>Prof. Dr. GATA Çocuk Psikiyatri AD, Ankara  
<sup>3</sup>Doç. Dr., GATA Tıbbi Genetik AD, Ankara

*Yazışma Adresi / Address reprint requests to:*  
Tümer Türkbay, Yrd Doç Dr, GATA Çocuk Psikiyatri AD, Etilik, Ankara-Turkey

*Elektronik posta adresi / E-mail address:*  
tumerturkbay@yahoo.com

*Kabul tarihi / Date of acceptance:*  
16 Aralık 2002 / Dec. 16, 2002

mesidir. Hareketler, en sık vücudun orta bölümlerine denk gelen bölgede olup; el bükme ya da el yıkama benzeri el hareketleri şeklindedir. Bazı çocuklar sosyal iletişimi ve etkileşimi kaybetmekle karakterize otizm benzeri görünüm sergilerler. Üç ay ile dört yaş arasında genellikle baş büyümesinde yavaşlama belirgindir. Evre III olarak adlandırılan "plato" evresinde (okul öncesinden okul yıllarına kadar) yürümede ya da vücut hareketlerinde koordinasyon bozukluğu, motor problemler ve epileptik nöbetler göze çarpar. Bu evredeki çocuklar çevrelerine daha çok ilgi gösterirler ve kısmen iletişim becerileri gelişir. Birçok RS'lu hasta yaşamının çoğunu Evre III'te kalarak geçirir. Evre IV olarak belirtilen "motor sisteminin kötüleşmesi" evresi ise genellikle 10 yaşından sonra başlar ve hareketliliğin azalması ile kendini gösterir. Skolyoz en göze çarpan özelliktir. Kaslarda sertleşme ve distoni karakteristiktir (3).

AS, mental retardasyon, anormal yürüyüş, lisan gelişiminin olmaması, epileptik nöbetler ve uygunsuz mutlu görünüş ile karakterize, nadir görülen nörojenetik bir bozukluktur. Koordinasyonsuz yürüyüşün ve gülüşün olması ile "mutlu kukla" (happy puppet) sendromu olarak da adlandırılır (4). AS'lu hastaların %70'inde 15'nci kromozomda çok küçük delesyonlar saptanmaktadır (5). Geri kalanında paternal uniparental dizomi, genomik damga defektleri, UBE3A ubiquitin protein ligaz gen mutasyonları ve tanımlanmamış düzenekler söz konusudur (6).

Bu yazıda RS ve AS arasında tanı karmaşası yaşanan bir olgunun tanı süreci ve tanıda genetik incelemenin yeri gözden geçirilecektir.

## OLGU

G., 11 yaşında, üçüz kız kardeşlerden biridir. Kentte yaşamakta ve özel eğitim almaktadır.

Anne ve babasının G. hakkındaki yakınlıkları: G.'nin gelişiminin diğer kardeşlerine göre çok geri olması, konuşmaması, dengesiz yürümesi, sürekli sallanması ve ellerini ovuşturarak çenesine vurmasıdır.

Özgeçmiş: Annenin üçüzlerden önceki gebeliğinde, 3 aylık bir düşüğü olmuş. Bu düşük sonrasında bir yıl boyunca gebelik oluşmayınca, jinekolog tarafından düzenlenen klomifen ile ovülasyon indüksiyonu sonucu gebe kalmış. Gebelik takibinde ikiz bebekleri olacağı söylenmiş; ancak sezeryan ile doğumda üçüz kız çocukları olmuş. Bebeklerin ikisinde doğumda sorun yaşanmamış; G. ise solunum sıkıntısı yaşamış ve morarmış; bu nedenle oksijen verilmiş. Kardeşleri 9 ay, G. ise 3 ay emmiş. Yedi aylıkken desteksiz oturmuş. Kardeşleri bir yaşında yürümesine karşın, G. yaklaşık 2.5 yaşında yürümeye başlamış.

Bebekliğinde çok sakinmiş. On aylıkken "anne",

"baba" diyor, bay-bay yapıyor, öpücük yolluyorken; 2 yaşına doğru konuşması kaybolmuş ve çevre ile ilişkisi kesilmiş. Dörtbuçuk yaşına kadar çevreyle ilişki kurmamış ve ilişki kurulmaya çalışıldığında da reddetmiş. Kucağa alındığında sarılmazmış. Televizyonda müzik kliplerini seyretmekten hoşlanırmış. Sallanmaları ve elini ovuşturma tarzında tekrarlayıcı davranışları ile sürekli gülümseyen bir yüz ifadesi varmış. Göz teması kuruyormuş. Dört yaşına kadar bir tıp fakültesinin çocuk nörolojisi bölümü tarafından izlenmiş. Yapılan Denver Gelişim testinde, genel gelişimi "yaşına göre geri" olarak saptanmış. Dört yaşında iken yapılan klinik konseyinde birinci olarak AS, ikinci tanı olarak RS olabileceği aileye bildirilmiş.

Beş yaşına doğru, çevreyle ilişki kurmaya başlamış. Ancak konuşamıyormuş. Anne-babasından kucağa alınmasını istiyor, isteklerini ağlayarak ifade ediyormuş. Yürümesi dengesizmiş. Yemek yerken çatal ve kaşık kullanamıyormuş. Tuvalet gereksinimini belirtmiyormuş. Yapılan muayenesinde; mikrosefali, kas kuvvetinde ve tonusunda azalma saptanmış.

G., altı yaşında iken tarafımızdan ilk defa değerlendirildi. Yapılan muayenesinde konuşmuyor, anlamsız sesler çıkarıyor ve çılgık atıyordu. Sağa ve sola sallanarak yürüyor, oturduğu yerde sürekli sallanıyordu. Ellerin ovuşturuyor ve çenesine vurma tarzında tekrarlayıcı davranışları oluyordu. Gözleri parlak ve göz ilişkisi canlıydı. Ortopedi konsültasyonunda hafif derecede skolyoz saptandı.

Ocak 2002'deki görüşmede, G.'nin fayda görmediği için özel eğitime devam ettirilmediği öğrenildi. "Anne" ve "ayda" olarak konuştuğu iki kelimesi vardı. Orta hat üzerinde ellerini ovuşturma ve sallanma tarzında stereotipleri mevcuttu. Öfkelenildiğinde başını duvara vuruyordu. Sürekli gülümseme tarzında yüz ifadesi vardı. Gözleri parlak ve canlı, göz teması tamdı. Yürürken ataksikti. Sosyal iletişimi ve etkileşimi sınırlıydı. Hayali oyun oynayamıyordu.

*Soygeçmiş ve aile yapısı:* Anne ile baba arasında kan bağı yok. Anne 31 yaşında, lise mezunu, ev hanımı, sağlıklı, dışa dönük, sevecen ve ilgili bir kadın. Baba 36 yaşında, lise mezunu, ordu mensubu, "sağlıklı, ilgili ve dışa dönük" olarak kendisini ifade eden bir kişi. G.'nin iki kız kardeşi de sağlıklı olup, normal eğitim ve öğretimlerine devam etmekte.

*Fizik muayene:* G.'nin saçları sık ve siyah, alında ve ensede saç çizgisi düşük, vücudunda kıllanmada artış mevcut, Skleraları mavi, bilateral 5'nci parmaklarda klinodaktili var. Sağ elde simian çizgisi ve hafif skolyozu mevcut.

*Laboratuvar incelemesi:* Bilgisayarlı beyin tomografisi normal. Elektroensefalografide, sağ sentrotemporal bölgede bifazik keskin diken dalga aktivitesi (epileptiform anomali) mevcut, fakat şimdiye dek epi-

leptik nöbet olmamış. Biyokimyasal, hormonal tetkikleri ve aminoasit kromatografisi normal. İştih testlerinde normal patern saptanmıştır.

**Genetik inceleme:** Yapılan sitogenetik incelemede; periferik kandan 72 saatlik lenfosit kültürü yapılarak elde edilen metafazlardan 20 tanesi incelenmiş ve normal konstitüsyonel karyotip (46,XX) gözlenmiştir. Hastadan alınan kandan DNA izolasyonunu takiben PCR reaksiyonu ve MCEP2 geninin direkt sekanslaması yapılmıştır. Sekanslama analiz sonucu 4. heksomun son kısmında (3') 41 bp büyüklüğünde delesyon (1152-1192 del141 kb) saptanmıştır. Kodlayan bölgenin sekansının anne, baba ve iki kız kardeşte normal olması nedeniyle bu mutasyon "de novo" olarak değerlendirilmiştir. Mutasyon, MCEP2 geninin intronik bölgelerini kapsamaktadır. Sonuç Rett sendromunu düşündürmektedir.

## TARTIŞMA

Olgunun klinik belirti ve bulguları göz önünde tutularak ayırıcı tanısında RS, AS, çocukluğun dezintegratif bozukluğu ve motor mental retardasyon (serebral palsi) düşünüldü.

Çocukluğun dezintegratif bozukluğunun temel özelliği iki yıllık belirgin normal gelişiminin ardından birçok işlevsellik alanında belirgin gerilemenin olmasıdır. Amaca yönelik el becerilerinin kaybı, basmakalıp

davranışlar ve nöromotor gelişimdeki gerilik RS'daki gibi tipik değildir. G.'de ise vücut orta hattı üzerinde olan, basmakalıp el yıkama ve el bükme tarzında davranışlar mevcuttur. Nöromotor gelişiminde belirgin bir gerilik vardır.

Serebral palside, eğer ağır mental retardasyon sözkonusu ise, stereotipik davranışlar gözlenebilir. Ayrıca, dil ve sosyal iletişim becerileri ileri derecede bozulmuş olabilir. Ancak RS'daki gibi progresif bir tablo serebral palsili bireylerde gözlenmez.

G.'de en çok RS ile AS'nun ayırıcı tanısında karmaşa yaşanmıştır. G.'nin yüzünün mutluluk ifade etmesi, gözlerin parlak ve canlı oluşu AS olabileceği konusunda daha güçlü düşünce oluşturdu. AS'nun klinik belirtileri birçok yönüyle RS'na benzerdir. Tablo 1'de her iki sendromun klinik belirti ve bulguları, farklılıkların daha iyi görülebilmesi için farklı sütunlarda gösterilmiştir. G.'de gözlenen klinik belirti ve bulgular yıldız simgesi ile işaretlenmiştir. Özellikle atipik RS olan olgularla AS ayırımında daha fazla güçlük yaşanır. Bu nedenle kesin tanı ancak, genetik inceleme ile konulabilir. Bu amaçla yapılan genetik incelemede MCEP2 geninde mutasyon saptanmış ve RS tanısı kesinleşmiştir.

RS'na yol açan, MCEP2 gen mutasyonudur. 1999'da Amir ve arkadaşları RS'nun nedeninin X kromozomu üzerindeki MCEP2 genindeki bir defektten kaynaklandığını göstermişlerdir. MCEP2 geni, X kro-

**Tablo 1. Rett sendromu ve Angelman sendromunun klinik belirti ve bulguları**

Özellikler	Rett sendromu	Angelman sendromu
Prenatal ve doğum öyküsü	Normal*	Normal*
Başlangıç	6-18 aya kadar normal gelişir. Sonrasında, gelişimin bütün alanlarında beceri kayıpları başlar.*	6-12 aylarda gelişimsel gecikme bulgularının farkına varılır, beceri kaybı yoktur.
Progresyon	Var*	Var*
Mental Retardasyon	Ağır derecede*	Orta-ağır derecede*
Dil Gelişimi	Konuşma yok veya birkaç kelime*	Konuşma yok veya çok az*
Tekrarlayıcı davranışlar	Vücut orta hattı üzerinde ellerini burmak tarzında*	Sıklıkla elleri çırpma tarzında
Yürüyüş	Ataksik*	Ataksik veya titremeli (jerki)
Skolyoz	Sıklıkla*	-
Baş çevresi	Doğumda normal baş çevresi, üç aydan sonra gelişen mikrosefali*	Doğumda normal baş çevresi, iki yaşına kadar mikrosefali oluşumu
Yüz ifadesi	Parlak ve canlı gözler	Aşırı gülme veya gülümseme, belirgin mutlu yüz ifadesi*
Solunum	Hiperventilasyon ve hava yutma*	-
Epileptik Nöbetler	Epileptik nöbet veya EEG anormalliği*	Epileptik nöbet veya EEG anormalliği *
Laboratuvar Sonuçları	Normal biyokimyasal hematolojik ve metabolik profil*	Normal biyokimyasal hematolojik ve metabolik profil*
Görüntüleme Çalışmaları (MRI, BBT)	Normal* veya hafif kortikal atrofi veya dismiyelinizasyon	Normal* veya hafif kortikal atrofi veya dismiyelinizasyon
Genetik Analiz	MCEP2 gen mutasyonları*	15.inci kromozomun q11-q13 band lokusunda delesyon, ubiquitin ligaz geninde (UBE3A) mutasyon (%11)

\*Olguda gözlenen klinik belirti ve bulgular

mozomunun uzun kolunda bulunmaktadır (Xq28) (2).

MCEP2 proteininin transkripsiyonun baskılayıcısı olduğu düşünülmektedir. MCEP2 genindeki RS mutasyonları, MCEP2 proteininin işlev yokluğuna neden olur. MCEP2 proteininin baskılayıcı işlevlerinin kalkması ise, RS'de belirli dokularda sessiz kalması gereken genlerin ifade bulmasına yol açar. RS gen mutasyonları, MCEP2 geninin iki bölgesinden birinde veya her ikisinde olur. MCEP2 geninin "metil bağlayan bölge"ndeki mutasyon, proteinin metillenmiş DNA'ya bağlanmasını engeller. "Transkripsiyonu baskılayıcı bölge"nin mutasyonunda ise transkripsiyon engellenemez (7).

MCEP2 gen mutasyonları hemen hemen her zaman sporadiktir. Yani, kalımsal geçişten ziyade, spontan olarak oluşur (de novo). Bunun anlamı anne babalar hastalıklarını nadiren çocuklarına geçirirler. Söz konusu üçüzlerden sadece birinde (G.'de) bunun gözlenmesi önemli bir göstergedir. Eğer mutasyon bir fetusa kalıtılırsa ve çocuk erkekse genellikle RS gelişmez. RS olan hastaların %80'inde MCEP2 gen mutasyonu saptanmaktadır (8,9). Deneysel olarak da farelerde RS oluşturulabilmektedir. Chen ve arkadaşları MCEP2 geni eksik farelerde RS benzeri tablonun oluştuğunu göstermişlerdir (10).

AS'nda "genomik damga" (genomic imprinting)" diye adlandırılan daha farklı bir genetik düzenek söz konusudur. Genomik damga; maternal veya paternal kalıtım tipine göre bir genin farklı ifade oluşu ile karakterizedir ve sessiz genlerin metilasyonuna bağlıdır. Örne-

ğin, genlerdeki bozukluk babadan gelen 15'nci kromozom üzerinde olursa Prader-Willi sendromuna, anneden gelen 15'nci kromozom üzerinde olursa AS'na yol açar. Yani, 15'nci kromozom üzerinde bulunan delesyon bölgesi, kromozomun ebeveyn orijinine göre aktif ve inaktif genler içerir (örneğin, bir gen anneden gelen 15'nci kromozom üzerinde ise "on" durumunda, babadan gelen 15'nci kromozom üzerinde ise "off" durumunda olabilir). Bu durum ebeveynin özgül gen aktivasyonuna bağlıdır (11). AS olan bireylerin %70'inde FISH (fluorescence in situ hybridization) gibi moleküler metodlarla 15'nci kromozomda çok küçük delesyonlar saptanmıştır. Delesyon alanı oldukça küçük olmasına karşın, moleküler düzeyde çok büyük bir alana hitap etmektedir (yani yaklaşık 4 milyon baz çifti kadar). AS'nda ubiquitin ligaz gende (UBE3A) mutasyon da bildirilmektedir (%11). UBE3A, hücre protein degradasyon sisteminde anahtar rol oynayan bir enzim kodlar. Bu da beyin gelişiminde önemlidir (12).

## SONUÇ

İleriki yıllarda çocuklukta başlayan gelişimsel bozukluklar için birçok sorumlu genin saptanabileceği düşünülebilir. Genlerin yapılarının ve moleküler düzeyde işleyiş mekanizmalarının bilinmesi bu bozuklukların anlaşılmasını kolaylaştıracaktır. Belki de gen tedavileri veya genlerin ifadesinde rol alan proteinlerin düzenlenmesi ileri tedavi seçenekleri arasında yer alacaktır.

## Kaynaklar:

- Leonard H, Silberstein J, Falk R, Houwink-Manville I, Ellaway C, Raffaele LS, Engerstrom IW, Schanen C. Occurrence of Rett syndrome in boys. *J Child Neurol* 2001; 16:333-338
- Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MCEP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23:185-188
- Witt-Engerstrom I. Age-related occurrence of signs and symptoms in the Rett syndrome. *Brain Dev* 1992; 12:11-20
- Williams CA, Frias JL. The Angelman ("happy puppet") syndrome. *Am J Med Genet* 1982; 11: 453-460
- Jiang Y, Lev-Lehman E, Bressler J, Tsai TF, Beaudet AL. Genetics of Angelman syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1-6
- Galvan Manso M, Campistol J, Monros E, Poo P, Vernet AM, Pineda M, Sans A, Colomer J, Conill JJ, Sanmarti FX. Angelman syndrome: physical characteristics and behavioural phenotype in 37 patients with confirmed genetic diagnosis. *Rev Neurol* 2002; 35:425-429
- Nan X, Ng HH, Johnson CA, Laherty CD, Turner BM, Eisenmen RN, Bird A. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature* 1998; 393:386-389
- Amano K, Nomura Y, Segawa M, Yamakawa K. Mutational analysis of the MCEP2 gene in Japanese patients with Rett syndrome. *J Hum Genet* 2000; 45:231-236
- Bienvenu T, Carrie A, de Roux N, Vinet MC, Jonveaux P, Couvert P, Villard L, Arzimanoglou A, Beldjord C, Fontes M, Tardieu M, Chelly J. MECP2 mutations account for most cases of typical forms of Rett syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9:1377-1384
- Chen RZ, Akbarian S, Tudor M, Jaenisch R. Deficiency of methyl-CpG binding protein-2 in CNS neurons results in a Rett-like phenotype in mice. *Nat Genet* 2001; 27:327-331
- Mann MR, Bartolomei MS. Towards a molecular understanding of Prader-Willi and Angelman syndromes. *Hum Mol Genet* 1999; 8:1867-1873
- Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, Galjaard RJ, Jiang YH, Benton CS, Rommens JM, Beaudet AL. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 74-77