



Serebral Palsi ve Genetik Cerebral Palsy and Genetics

© Nihan Hande Akçakaya¹, © Zuhâl Yapıcı², © Uğur Özbek³

¹Türkiye Spastik Çocuklar Vakfı, Nöroloji Bölümü, İstanbul; İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Anahtar Kelimeler: Serebral palsi, genetik, spastik, ataksik, diskinetik
Keywords: Cerebral palsy, genetics, spastic, ataxic, dyskinetic

Serebral Palsi ve Genetik

Serebral palsi (SP), bir diğer adıyla beyin felci, hızlı beyin gelişimi döneminde beyin hasarı veya disgenезisi sebebiyle oluşan, kalıcı, fakat ilerleyici olmayan postür ve hareket bozukluklarına verilen addır (1,2,3,4). SP terimi sebepten çok sonucu anlatır, dolayısıyla gerçek bir tanı değildir. Etiyoloji her olguda farklıdır. Gelişen teknolojiyle birlikte kalıtsal SP tipleri tanımlanmaktadır (2,3,4,5).

SP, statik kalıtsal hastalıkları içerebildiği gibi, yavaş progresif genetik hastalıklarla da karışabilir (1,2). Bu süreçte teknolojinin nörolojiye ilk katkısı görüntüleme yöntemleridir. Beyin manyetik rezonans görüntülemesiyle (MRG) hareket bozukluğunun etiyojisi anlaşılabilir, beyin hasarının oluştuğu zaman tahmin edilebilir (2). Ancak SP'li hastaların en az beşte birinde normal veya non-spesifik nörogörüntüleme bulguları vardır ve en az %30'unun kalıtsal olduğu düşünülmektedir (3).

Pozitif MRG bulgularının varlığı kadar yokluğu da önemlidir. MRG bulgusu olmayan hastalıklardan dopa-cevaplı distoni ve yavaş progresif herediter spastik parapareziler (HSP) diparezik SP'yle karışabilir. Klinik şüphe doğrultusunda genetik test tanı koydurucudur. SP şüphesiyle değerlendirilen hastaları ileri incelemeye yönelten bulgular Tablo 1'de verilmiştir.

SP-genetik birlikteliğinde unutulmaması gereken nokta olgunlaşmamış beynin travmaya açık oluşu kadar, erken doğum

ve hipoksinin altında genetik patolojilerin de yüksek oranda görülmesidir. Kromozom anomalileri başta olmak üzere erken doğanlarda kalıtsal hastalıklar sıktır (3). Neonatal asfiksünün altında Prader-Willi sendromu, konjenital miyotonik distrofi gibi nöromusküler hastalıklar ve hipotoni yapan pek çok tablo bulunabilir (1). Motor problemlerle karşımıza gelen, erken doğmuş ya da hipoksi hikayesi mevcut olgulara SP demeden olası genetik faktörler araştırılmalıdır (1,4).

Yeni genomik teknolojiler, MRG'de çözümlenemeyen birçok nörogelişimsel tabloyu aydınlatmaktadır (2). Günümüzde hastalıklar genetik ve moleküler temelleri doğrultusunda yeniden sınıflanmaktadır (5). Kromozomal mikro-array (MA) ve 'next generation sequencing' yeni nesil dizileme (NGS) teknikleriyle yeni hastalık ve sendromlar tanımlanmaktadır. SP patogeneğinde tartışılan genetik mekanizmalar; mitokondriyal kalıtım, 'copy number variation' kopya sayısı değişiklikleri, epigenetik adaptasyon ve genomik varyasyon/mutasyonlardır (3).

Bu durumda yeni genomik teknolojiler SP'yi nasıl daha iyi anlamamızı sağlar ve etiyojiiyi aydınlatabilir? İlk olarak genetik ilişkilendirme çalışmalarıyla varyantların tromboz, hemoraji, hipoksiye yatkınlık gibi SP risk faktörleriyle ilişkisi araştırılabilmektedir. Yatkınlık sadece DNA varyantlarına bağlı değil, çevresel faktörlerden etkilenen epigenetik mekanizmalara ve minör etkili birçok varyantın poligenik/omnigenik etkisine de bağlıdır. Dolayısıyla henüz aday gen veya varyant tespit edilememiştir (3).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nihan Hande Akçakaya, Türkiye Spastik Çocuklar Vakfı, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 533 541 36 33 E-posta: nhakcakaya@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8414-4017

Geliş Tarihi/Received: 10.07.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.08.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Tablo 1. Serebral palside genetik tetkik gerektirebilecek klinik ve nörogörüntüleme "kırmızı bayrakları"

1. Normal MRG ya da lezyon ile korelasyon göstermeyen hareket bozukluğu
2. MRG'de izole globus pallidus tutulumu
3. Perinatal travma öyküsü olmaksızın ciddi hareket bozukluğu olması
4. Akrabalık öyküsü ve/veya aile ağacında hastalığın kalıtsal geçiş göstermesi
5. SP ile uyumlu öykü olmasına rağmen dismorfik bulgular olması
6. Hipotoni
7. Rijidite
8. Parapleji
9. Motor tutulum ile mental tutulumun korelasyon göstermemesi (tetraplejiye rağmen minimal veya mental etkilenme olmaması ya da minimal motor tutulumuna rağmen ileri mental etkilenme)
10. Nörogelişimsel gerileme ya da semptomlarda ilerleyici kötüleşme
SP: Serebral palsi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme. *Tablo Lee ve ark.'nın (2) makalesinden değiştirilerek alınmıştır.

İkinci olarak MA'nın SP'lerin %10 ile %20'sini açıklayabileceği gösterilmiştir (3,4). Kromozomal MA yüksek çözünürlüklü yeni bir kromozom analizidir. Submikroskopik kromozomal kayıp ve artışları saptayabilir. Konjenital anomalilerle seyreden ya da seyretmeyen motor-mental gelişim gerilikleri ve otizm spektrum bozukluklarında MA, klasik karyotiple birlikte yapılması gereken ilk testtir. SP, epilepsi gibi nörolojik fenotiplerde, seçilmiş olgularda mutlaka kullanılmalıdır (2,4).

Üçüncü olarak NGS yöntemleriyle genom çapında dizileme yaparak bilinen nadir hastalıklar tanımlanabilir ve bilinmeyen genetik hastalıklar tanımlanabilir (5). Başlangıçta araştırma temelli kullanılan 'whole genome sequencing' tüm genom dizileme ve kodlayan bölgelerin dizildiği tüm ekzom dizileme

'whole exome sequencing' rutin kullanıma girmektedir. SP ile karışabilen epileptik ensefalopatiler, HSP'ler NGS panellerle taranabilmektedir (4,5).

Kalıtımsal SP altında sınıflanan spastik kuadruplejik SP'den sorumlu genler; *KANK1*, *AP4E1*, *AP4M1*, *AP4B1* ve *AP4S1*'dir (3,5). Ataksik SP'den sorumlu mutasyonlar ise *KCNC3*, *ITPR1* ve *SPTBN2* genlerindedir (3). SP başlığı altında keşfedilmeyi bekleyen genler olduğu unutulmamalıdır. Her yaşta nörolojik hastalığın tanı ve tedavisinden sorumlu olan nörologlar yeni genomik yöntemleri bilmelidir. Kesin tanı, doğru tedavi, danışmanlık ve önleyici hizmetler için genetik tanı şarttır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Z.Y., U.Ö., Konsept: N.H.A., Dizayn: N.H.A., Veri Toplama veya İşleme: Z.Y., N.H.A., Analiz veya Yorumlama U.Ö., N.H.A., Literatür Arama: U.Ö., N.H.A., Yazan: N.H.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Hughes I, Newton R. Genetic aspects of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1992;34:80-86.
2. Lee RW, Poretti A, Cohen JS, Levey E, Gwynn H, Johnston MV, Hoon AH, Fatemi A. A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era. Neuromol Med 2014;16:821-844.
3. Fahey MC, MacLennan AH, Kretzschmar D, Gecz J, Krueer MC. The genetic basis of cerebral palsy. Dev Med Child Neuro 2017;59:462-469.
4. Oskoui M, Gazzellone MJ, Thiruvahindrapuram B, Zarrei M, Andersen J, Wei J, Wang Z, Wintle RF, Marshall CR, Cohn RD, Weksberg R, Stavropoulos DJ, Fehlings D, Shevell MI, Scherer SW. Clinically relevant copy number variations detected in cerebral palsy. Nat Commun 2015;6:7949.
5. Krueer MC, Jepperson T, Dutta S, Steiner RD, Cottenie E, Sanford L, Merkens M, Russman BS, Blasco PA, Fan G, Pollock J, Green S, Woltjer RL, Mooney C, Kretzschmar D, Paisán-Ruiz C, Houlden H. Mutations in gamma adducin are associated with inherited cerebral palsy. Ann Neurol 2013;74:805-814.