

Friedreich Ataksili 2 Olguda ve Ailesinde Sitogenetik Çalışma

Dr. Gülsen ÖKTEN xx

Dr. Gülten TUNALI xxx

ÖZET :

Bu yazıda fizik ve laboratuvar bulguları Friedreich ataksi ile, genetik bulguları ise otozomal resesif kalıtımla uyumlu olan Friedreich ataksili bir aile sunulmuştur. Kontrol gurubu ve Friedreich ataksi tanısı konulan erkek çocuk ve ablasında kromozom kuruluşu sırasıyla 46, XY, 46, XX olarak saptanmıştır.

Friedreich ataksi bulguları olan ve olmayan aile fertleri arasında sıklık bakımından spontan kromozom kırıkları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. ($P > 0.05$).

Kondisyonla assosiye diğer bir anomaliye rastlanmamıştır. Bu vesile ile ilgili genetik danışmanlık yapılmıştır.

Key Words : Friedreich ataxia

Anahtar Terimler : Friedreich ataksi

Friedreich ataksi (FA) nörodejeneratif bir hastalık olup, spinoserebellar dejenerasyonların hem en sık rastlanılan hemde en erken tanınan tiplerinden biridir. Spinal kordda arka kolonda kortikospinal traktlarda ve spinoserebellar traktta dejenerasyon vardır. Dejenerasyon bölgelerinde akson ve myelin kaybı bulunur. Ayrıca serebellumda purkinje hücre kaybı dentat nükleusda ve superior serebellar pedünkülde dejenerasyon vardır (1,2).

FA tipik formu ile otozomal resesif bir antitedir. Yani hastalar bir çift resesif gen için homozigot iken anne ve baba taşıyıcı fakat normal fenotiplidir. Anne baba arkabalığı seyrek değildir. O yüzden genellikle akraba evliliklerinde ve bazen birden fazla Sipde gözlenir. Herediter ataksinin en yaygın şekli olan bu hastalık için İngiltere popülasyonunda insidansın % 0.0002, taşıyıcılık (heterozi-

x Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji-Genetik, Nöroloji Anabilim Dalı Çalışmalarından

xx Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji-Genetik Anabilim Dalı Doçenti

xxx Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Profösörü

got) sıklığının ise % 1 olduğu rapor edilmiştir (3,4). Araştırmacılara bağlı olarak Kuzey İtalya ve Kanada'da daha yüksek insidanslar rapor edilmiştir. Bu farklılığın muhtemelen farklı coğrafik bölgelerdeki çevresel etkenler nedeniyle olabileceği vurgulanmaktadır(4).

Ortalama başlama yaşı 12 yaş civarında olup 8-16 yaş arasında değişir. Hastalık 20 yaştan sonra başlıyorsa veya bebeklik ile erken çocukluk devresinde başlamışsa tanı şüphelidir. Her iki cinsiyetten bireyler eşit olarak tutulmaktadır(5).

1863-1876 yıllarında Friedreich tarafından tanımlanan hastalıkla ilgili pek çok çalışmaya rağmen herhangi bir primer metabolik düzensizlik ortaya konamamıştır. Aynı şekilde sitogenetik herhangi bir düzensizlik bilinmemektedir. Kalıtsal hastalıkların tedavi yöntemleri bulunamadığı sürece, korunma sadece toplumda doğum öncesi tanı veya heterozigotların tespit edilmesi ile mümkün olabilmektedir. Rekombinant DNA teknolojisinde DNA polimorfizminden (RELP) yararlanarak ve hastalık lokusuna çok yakın olan simge genler (genetik marker) kullanılarak yapılan genetik haritalar (Linkage haritası) ile hastalığa neden olan defektif genin kromozomal yerleşimini saptamak mümkündür(6).

Bu tip analiz yöntemi ile kistik fibrozis, erişkin polikistik böbrek hastalığı, Fragile X sendromu, Huntington Korea, Ducsche tipi müsküler distrofi gibi hastalıklarda defektif genin bulunduğu kromozomal bölge tespit edilmiştir(4,5,6).

Bu çalışmalarda özellikle 19 ve 21'nci kromozomlar seçilmektedir. Kromozom 19 myotonik distrofi ve muhtelif familiyal lipidemiler için gen lokusunun mevcudiyetinden dolayı iyi tesbit edilir. Aynı şekilde Huntington Korea ve kistik fibrozis için bilinen kromozomal bölgenin FA ya neden olan mutasyon çalışmaları için büyük avantaj sağlayacağı düşünülmektedir(3).

Bu çalışmalardaki temel düşüncelerden biri hastalıkdaki genetik heterojenite ihtimalidir. Ancak, bazı araştırmacılar FA için popülasyon düzeyinde aynı soydan bireylerde yaptıkları çalışmalar sonucunda heterojenitenin karşısında olduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmaların amacı FA'nın tek bir gen hastalığı olduğunu göstermektir. Başlangıç yaşında ve septomların şiddetinde görülen farklılık aynı genin değişik mutasyonları veya Talasemi de olduğu gibi değişik genlerin sonucu olabilir (5,7,8).

Bu makale ile iki kardeşde görülen hastalıkla ve ailesiyle ilgili genetik bulguları takdim ediyoruz.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, Haziran 1988-Eylül 1988 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Sitogenetik Laboratuvarına başvuran ve Friedreich ataksi tanısı konulan iki hasta ve ailesi üzerinde gerçekleştirildi.

Hastalara gereken fizik muayene ve rutin laboratuvar incelemeleri yapıldıktan sonra hastalığın kalıtsal niteliğini belirlemek amacıyla pedigrî yöntemi uygulanarak aile ağacı çıkartılarak ilgili genin segregasyonu izlendi ve sitogenetik inceleme yapıldı.

K. Ailesi:

Giresun yağlıdere köyünden olan baba A.K. (Şekil 1, IV-9) 61 yaşında, anne F.K. (Şekil 1, IV-10) 53 yaşında sağ ve sağlıklı olup fizik muayenede patolojik bir bulgu saptanmamıştır. Eşler arasında akrabalık tanımlamayan ailenin 10 çocuğu var. Sunulan pedigriden anlaşılabacağı üzere propozitanın (Şekil 1, V-14) kendinden küçük 6 kız ve 3 erkek kardeşi olup erkek kardeşlerinden C.K. (Şekil 1, V-27) 'da propozita gibi musaptır. Evli olan 2 erkek, 3 kız ve bekar olan 3 kız kardeşin herhangi bir yakınması bulunmamaktadır. Bu aile VI. kuşağa kadar indirilmiş ve toplam 86 aile üyesini içeren aile ağacı çıkarılmıştır (Şekil 1).

Olgu 1: Propozita F.K. (Şekil 1, V-14) Giresun Yağlıdere köyü 1954 doğumlu, kadın hasta, bekar. Anne, Babanın bildirdiğine göre rahatsızlığı 12-13 yaşlarında başlıyor. Hasta yürüyememe yakınmaları ile kliniğimize başvurmuş. 18 yaşından sonra hiç yürüyemeyen propozita 20 yaşından itibaren yatağa bağlı kalmıştır. Aile aynı zamanda konuşmasında bozulduğuna dikkat çekmiştir.

Olgu 2: C.K. (Şekil 1, V-27) Giresun Yağlıdere köyü 1974 doğumlu, erkek hasta bekar. Anne ve Babanın bildirdiğine göre rahatsızlığı 12-13 yaşlarında başlamış. Hasta denge kusuru yakınması ile kliniğimize başvurmuş.

Sitogenetik inceleme:

Çalışma kapsamına kontrol grubu olarak (Grup 1) herhangi bir yakınması bulunmayan normal sağlıklı anne-baba ve propozitanın kendisinden küçük 6 kız ve 2 erkek kardeşi ve Friedreich ataksi tanısı konulan bireyler (Grup 2) alındı. Ailenin diğer üyelerinde çalışma yapılamamıştır. Her iki grubu oluşturan bireylerden alınan periferik kandan mikrokültür tekniğine uygun olarak 72 saatlik kültürle kromozomlar elde edilmiş ve preparatlar Giemsa ile boyanarak incelenmiştir. Analiz, iyi boya almış güzel dağılmış plaklar 10x büyütme objektifi ile seçilip metafazların immersiyonda gözlenmesiyle ve karışık metafazlardan fotoğraf çekip karyotip yaparak yürütülmüştür. Gerektiğinde yeniden kültür ve tripsin ile bandlama yapılmıştır. Bu işlemle her bireyin preparatlarından 50 şer metafaz sayılmış ve kromozomlar sayı ve şekil düzensizliği bakımından incelenmiştir.

BULGULAR :

Fizik muayene, laboratuvar ve sitogenetik inceleme sonuçları:

Olgu 1:

Fizik muayenede konuşmasının dizartrik olduğu ve gözlerin lateral yöne bakışlarında nistagmusun bulunduğu gözlendi. Motor sistem muayenesinde hiç

yürüyemediği dikkati çekiyordu. Yüzeysel duyu kusuru yokdu. Ancak, derin duyu (vibrasyon ve pozisyon)bozukluğu saptandı. Ayrıca kifoskolyoz ve pescavus şeklinde iskelet deformiteleri vardı.

Rutin kan ve idrar tetkikleriyle kranial beyin tomografisi (BT) tetkikleri normal olarak değerlendirildi.

Olgu 2:

Fizik muayenede motorsistem muayenesinde ataksik yürüdüğü dikkati çekiyordu. Serebellar testlerde bozukluk vardı. Diğer bulgular bakımından pozitif için söylenilen gibidir. O nedenle bulguların ayrıntılarına girilmeyecektir.

Sitogenetik inceleme sonuçları:

Yapılan kromozom incelemesinde kromozomal kuruluş kontrol grubunda ve musap bireylerde normal ve modal kromozom sayısı erkeklerde 46, XY, dişilerde 46, XX olarak saptandı. Her iki grubu oluşturan bireylerin bazı metafaz plaklarında kromozom kırıklarına rastlandı (Tablo 1). Kromozom kırığı olarak gap, kromatit kırığı ve kromozom kırığı kabul edildi. Bulunan kırıklar % kırık metafaz olarak hesaplandı.

Spontan kırık ortalaması musap bireylerde 5.0 ± 1.0 , kontrol grubunda ise 3.3 ± 0.8 bulundu. Her iki çalışma grubu arasında kırık ortalamaları bakımından anlamlı istatistiksel bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 1: Çalışma Grubumuza İlişkin Spontan Kırıkların Dökümü

Olgu Grup 1) No	Spontan Kırık	Olgu (Grup 2) No	Spontan Kırık
1	4	1	4
2	5	2	6
3	2		
4	3		
5	2		
6	7		
7	0		
8	6		
9	4		
10	0		
Toplam	33		10
	$(\bar{X}=3.3 + 0.8)$	$(P > 0.05)$	$(\bar{X}=5.0 + 1.0)$

Tartışma

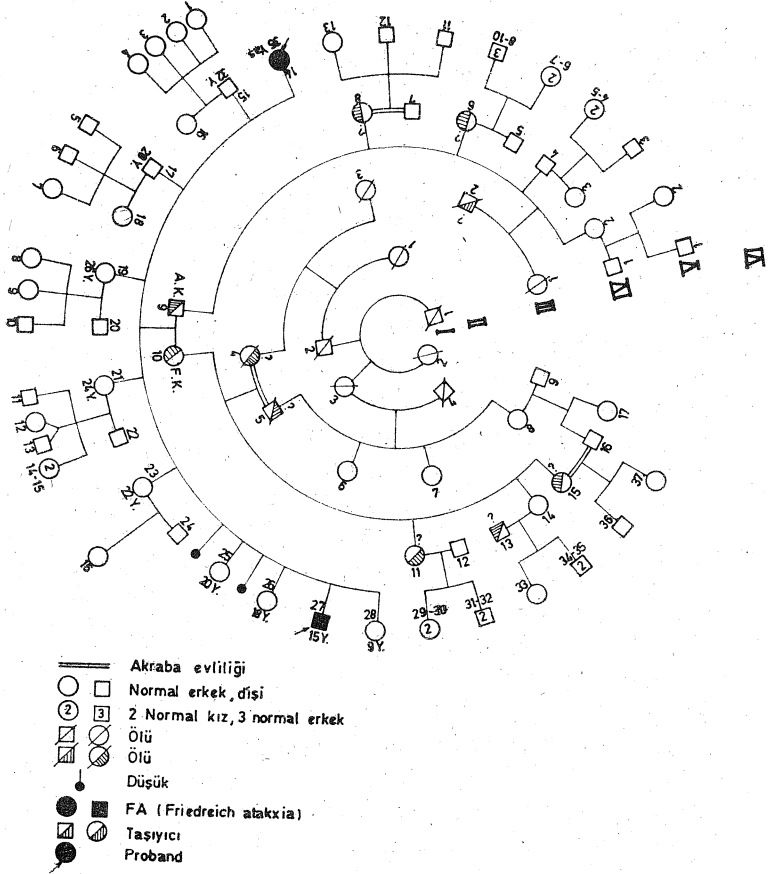
Burada sunulan vakalar tipik Friedreich ataksi örnekleri olup otozomal resesif bir genin operasyonu ile yaratılmışlardır.

Klinik ve laboratuvar bulguları Friedreich ataksi tanısını doğrular nitelikte olup literatür bilgilerine de uygun düşer (1,2,5). Semptomatoloji bakımından musap bireyler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Siplerin en büyüğü olan propozitada motor semptomlar çok erkenden başlamış 20 yaşlarından itibaren yatalak hale gelmiştir. Ancak hastalığın erken yaşlarda manifest hale gelme nedeni tam olarak ortaya konamamıştır. Öte yandan kendinden 20 yaş küçük erkek kardeşinde de kifoskolyoz ve nistagmus bulunmaktadırki daha önce belirtildiği üzere bu tür eşlik propozitada da gözlenmiştir. Genetik çalışmaya alınan gruplarda herhangi bir kromozomal anomali saptanmamıştır. Grupların spontan kırıkları incelendiğinde Grup I in kırık ortalaması 3.3 ± 0.8 , Grup II nin ise 5.0 ± 1.0 olduğu görülmüştür. Her iki çalışma grubunun spontan kırık ortalamaları arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($P > 0.05$). Netice olarak kromozom analizi sonucunda kontrol grubunda toplam 500 metafazda % 15.16 spontan kırık ve musap bireylerde toplam 100 metafazda % 10 spontan kırık dışında başka bir yapısal yada sayısal düzensizliğe rastlanmamıştır. Bulgularımızın kaynak bilgiler ile eşdeğer olduğu izlenmiştir (9). Pedigri bulguları ise K ailesinde otozomal resesif kalıtıma uymaktadır. Anne-baba (Şekil 1, IV.9-10) sağlıklı (taşıyıcı) olup eşler arasında akraba bağı yoktur. İlk bakışta anne ve babanın akraba evliliği yapmamış olması kalıtımı otozomal dominant gibi göstermekte ise de kindredde iki bireyin musap olması bunun yanında diğer siplerin ve diğer kuşaklardaki pek çok bireyin sağlıklı olması otozomal dominant kalıtım olasılığını elemine ettiği gibi aynı zamanda ovumda mutasyon olması ihtimalinde elemine eder. Ancak, mozaik yapılı ovumlar düşünülebilirse de çok düşük ihtimal olduğundan pratikte kabul edilmeyebilir. Bu bilgilerin ışığında probandin anne-babası ve diğer bireyler taşıyıcı kabul edilir. Ayrıca birbirinden bağımsız iki ailede (Şekil 1, IV.19-10 nun aileleri) de taşıyıcı bireylerin olabileceği düşünülmeli ve genetik danışmanlık bu şartlar göz önünde bulundurularak verilmelidir. IV. kuşakta FK ve AK'nın aile ağacındaki akraba evliliği yapan (III. 4-5 ve IV.15-16, IV.7-8) bireylerin birisinin taşıyıcı olması beklenmeli yoksa söz konusu edilen ailelerde musap sipler beklenirdi. Ancak bu olasılık her zaman gerçekleşmeyebilir.

Resesif diye sınıflandırılan bazı durumlarda çeşitli genlerin özel kombinasyonu, yani dominant mutasyon, çevresel etkenler elemine edilmesi gereken alternatiflerdir(10),

Otozomal resesif özellik taşıyan hastalıkların % 59'u kalıtsal, geriye kalan % 41'i sporadik olgulardır(11). Otozomal resesif özelliklerde probandin ailesi için diğer bir çocukta hastalığın tekrarlama riski % 25 dir. Sporadik olgularda tam bir kalıtım kalıbı tanımlanamamıştır ve bu durumlarda genetik riskin tahmin edilmesi

zordur. Sonuç olarak diyebiliriz ki kindredde eşler arasında akraba bağı olmamasına karşın ikisinin birden aynı yöreden oluşları otozomal resesif bir geni taşıyabilecekleri ve böylece aynı gen için homozigot bir çocuk meydana getirme olasılığını kuvvetlendirmiştir. Ayrıca incelenen ailede hem yörede akraba evliliklerinin sıklıkla yapılmış olması hemde kindredde başka kan bağı evliliklerinin bulunmasına karşı başka örneğin bulunmaması şans femomeni ile açıklanabilir. Buna göre sunulan sipler için % 25 riziko öngörülür.



Şekil 1: K. ailesine ilişkin pedigr. V kuşakta iki kardeşin F.K. (14), C.K. (27)nin F.A. ılı olduğu görülmektedir.

Summary

In this paper, a family whose physical and laboratory examinations with Friedreich ataxia and genetic findings in accordance with autosomal recessive

inheritance is presented. The chromosomal structure of the boy and his elder sister within the family was 46, XY and 46, XX, respectively and there were same findings in control groups. A remarkable difference in the breakages of recurrent frequency was not observed ($P > 0.05$). There was no other abnormality related to the case. The family was given genetic counselling.

Kaynaklar

- 1- Gilroy J, Meyer JS (eds): Medical Neurology, third edition. New York Macmillan Publ. 1979, 20-30.
- 2- Emery AE, Rimoin DL: Principles and practice of Medical Genetics. Vol:1, Churchill Livingstone Edingburg Landon Melbourne and New York, 1983, 50-60
- 3- Chamberlain S, Worrall CS, South S, Shaw J, Farrall M, Williamson R: Exclusion of the Friedreich ataxia gene from chromosome 19. Hum. Genet. 76: 186-190, 1987.
- 4- Chamberlain S, Worrall C, Williamson R: Attempts to identify the Chromosomal Localization of the Friedreich ataxia Locus. Adv Neurol. Vol. 48: 257-260, 1988.
- 5- Barbeau A, Roy M, Sadibelouiz M, Wilensky MA: Recessive ataxia in Acadians and "Cajuns". Can. J. Neurol. Sci. 11: 526-533, 1984,
- 6- Ayter, Ş, Sakızlı M, Ahmet K, Özgüç M, Pişkin K: Moleküler Biyoloji de Özel Konular. No: 11, 1989, 81-102.
- 7- Clarke A: Homozygosity mapping and Friedreich's ataxia. The Lancet 21: 1168, 1988.
- 8- Dean G, Chamberlain S, Middleton L: Friedreich's ataxia in Kathikas Arotides, Cyprus. The Lancet, 12: 587, 198.
- 9- Codette M, Barbeau A, Breton G: Friedreich's ataxia observations with O and G banding of Human chromosomes. Can J. Neurol Sci. 3(4) 307-308, 1976.
- 10- Prot J: Genetic Epidemiological Studies in Progressive Muscular Dystrophy. J. Med. Genet. 8: 90-96, 1971.
- 11- Zatz M: Diagnosis, Carrier Detection and Genetic Counselling in the Muscular-Dystrophies. Pediatr. Clin. North. Am. 25: (3), 565-567, 1978.