

HGP Nörolojik Hastalıklara Yaklaşımımızı Nasıl Etkiledi?

WHAT IS THE IMPACT OF HUMAN GENOME PROJECT ON ROUTINE NEUROLOGY PRACTICE?

Haluk TOPALOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı

ÖZET

İnsan genomu projesinin, 1990 lı yıllardan başlayarak nörolojik hastalıkların tanınması ve tedavisinde çok önemli katkısı olmaktadır. Birçok hastalık yeniden gözden geçirilmiş ve sınıflama prensipleri değişime uğramıştır. Artık hasta ve ailelerine DNA temeline dayanan hizmet sunulabilmektedir. Burada bir örnek vaka sunulacaktır.

Anahtar sözcükler: İnsan Genomu Projesi, gen, OMIM, spinal musküler atrofi

SUMMARY

Starting from early 1990s, neurologists have benefited from the developments of the molecular medicine. Various disorders are classified now with better precision. Increasing number of hereditary neurologic conditions can be diagnosed from the DNA samples. All these gains yield to proper management, counseling and follow-up of patients and their families. The quality level of daily practice has shown considerable leap.

Key words: Human Genome Project, genes, OMIM, spinal muscular atrophy

Haluk TOPALOĞLU

Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Pediatri Anabilim Dalı
ANKARA

Yıllar önce, Human Genome Project'in (HGP) henüz ilk döneminde Nörolojik hastalıklarda moleküler tanıları üzerine yayımlanan bir kitabın (1993) önsözü ile başlamak isterim. Bu kitap için Rowland şöyle demektedir: "Eğer moleküler yöntemleri ve bunların ne işe yaradıklarını bilmiyorsanız, artık günümüzde bir klinisyen olarak hekimlik yapmanız çok zordur" (1). Aradan 10 yıla yakın bir süre geçti. Bu arada çok yollar alındı. Moleküler teknikler daha hızlı hizmet verebilecek şekilde geliştirildi. Şimdi durum nedir?, Hepimizin bildiği gibi artık birçok hastalıkta moleküler düzeyde inceleme yapılabilmektedir. Şu anda ben bunları saymak arzusunda değilim. Liste giderek kabarmaktadır ve çeşitli web sitelerinden bunlar güncellenmiş olarak alınabilir. Bu amaçla iyi bir örnek Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM) sitesi vardır (www.ncbi.nih.gov/Omim).

Bu yazıda henüz geçenlerde karşılaştığımız bir vakaı sunmak istiyorum. Bunu yazımın başlığı için uy-

gun bir durum olduğunu düşünüyorum. Günlük hekimlik yaşamım nasıl etkilendi ve değişti?

43 günlük kız bebek 20 günlükten sonra başlayan bacaklarını ve kollarını oynatamama yakınması ile getirildi. Anne-baba arasında akrabalık bulunmayan ve 20' li yaşlarda bulunan genç bir çiftin ilk çocuğu olarak zamanında sezeryan ile ve normal kiloda doğan bu bebekte hiçbir zaman beslenme güclüğü gelişmemiştir. Soy geçmişinde bir özellik yoktu, ailede kalıtsal bir hastalık bulunmuyordu. Bebeğin muayenesinde çevre ile yaşına uygun ilgisi mevcut olduğu gözlemlendi. Flask postürde yatıyordu ve hiçbir ekstremitesinde hareket gözlenmiyordu. Dilde fasikülasyon yoktu. Derin tendon refleksleri kaybolmuştu, bir miktar abdominal solunumu vardı. Atipik yüz görünümü, iskelet deformitesi ya da organomegali yoktu. Serum kreatin fosfokinaz değeri 685 ü/L (n< 191) olarak yükselmişti. İdrar ve kan amino asitleri normaldi. Geldiği ilk mer-

kezde yapılan Elektromyografi (EMG) tetkiki aksonal bir sürecin varlığını belirtiyordu.

Bu durumda genç çiftin karşında bir yol ayrımı vardı, çünkü bu bebekte biri iyi prognoz verebileceği düşünülen "Neonatal Guillain Barre" sendromu (GBS), diğeri ise son derece ağır seyirli ve mutlak fatal olan "Spinal kaslar atrofi Tip I" gibi iki farklı hastalıktan biri olacaktı.

Ayrıcı tanı olarak biotinidaz eksikliği, üre siklusu defektleri gibi metabolik hastalıkların rutin taraması yanı sıra, diğeri ayırıcı tanıları da yapılmaya çalışıldı. Bebeğin metabolik dengesi normaldi. Bir sonraki aşamada, bebeğe lomber pönksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) proteini yenidoğanlarda olabilecek üst sınır olan 100mg/dl idi, hafif travmatik olan BOS'ta $11/\text{mm}^3$ 'te lenfosit gözlemlendi. Yenilenen ENMG yine aksonal bir tutuluşa işaret etmekte idi. Servisteki izleminde bebekte iyi ya da kötüye doğru herhangi bir gidiş gözlenmedi. Zaten tanı ne olursa olsun, öyle hemen ani bir değişim olması beklenmezdi.

GBS kısaca çoğu kez periferik sinirlerin miyelin kılıfına yönelmiş antikorlarla ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır (2). Daha çok 6-8 yaşından sonra görülür. Çocuklarda erişkinlere göre daha iyi seyirli olması beklenir. Tipik olarak günler içinde gelişen, genellikle alt ekstremitelerden başlayan ve yukarı doğru çıkan flask parezi vardır. İyileşme günler-aylar sonra başlar ve yine uzun bir süreç alır. BOS proteini yükselmiştir, buna karşılık BOS'ta hücre sayısı mm^3 'te tek tük olmalıdır. EMG de çoğu kez demyelinizasyon, bazen de aksonal tutulum belirtileri saptanır. GBS klinik bir tanıdır. Ayırıcı tanıda toksik nöropatilerden intraspinal kitlelere kadar geniş grup hastalıklar yer alır. GBS'da kez tanı koymak çoğu kez zor olmaz. GBS çok nadiren yenidoğanlarda ve hatta intrauterin olarak bile görülebilir (3).

Bu arada hastadan SMA için DNA testi alındı. SMA otozomal resesif geçen 5q13'te geni bulunan bir hastalıktır (4-5). Gen ününü son bir-iki yılda tanımlanmıştır (6-14). Bu bölge duplike edilmiş "survival motor neuron" (SMN) genini içermektedir. SMN'nin telomerik kopyası (SMN1) hastalarda delete olmuşken sen-

tromerik kopya (SMN2) yerindedir (15). SMN1 geninin exon 7'sinin homozigot delesyonu ya da konversiyonu SMA'da %95 oranında gözlenir (16). SMN proteini hemen tümü ile SMN1'den yapılır. SMN2'den üretilen protein motor nöronu korumada çok yetersizdir ve bu hücre düzeyinde apoptotic hücre ölümüne yol açarak ön boynuz motor hücrelerinin sayısı azaltacaktır. SMN proteini hücrede mRNA'nın hazırlanmasında rol oynamaktadır (17-20)

Başlama yaşına ve hastalığın şiddetine göre 3 ayrı tipi vardır (1,16). Bizim hastamızda ayırıcı tanıda söz konusu olan fatal seyirli olduğu bilinen SMA tip I formudur ve bu gruptaki bebekler 2 yaşına kadar yaşayabilirler.

Bu arada bebeğin ailesinin de içinde bulunduğu durumda söz etmekte yarar var. Aile ilk bebeğini büyük bir sevinçle karşılamak üzere iken henüz doğumun ilk günlerinde yaşadıkları olaylarla nasıl etkilendiklerini kestirmek zor olmasa gerek. Kendilerine klinik durum ve hastalıklar üzerine bilgi verince yani bıçak sırtı gibi bir durumun varlığında herşey hem klinisyen hem de aile için çok zordu. Aile yönünden, bebeğin tümü ile hareketsiz yatması ve bunun en azında şimdilik kaydı ile sürekli olması aile için büyük bir yıkımdı aslında. Onların umudu hastalığın bir GBS olma olasılığına dayanmakta idi. Hekimler açısından da konu ile uğraşanlar çok iyi bilirler, eğer ağır bir seyir olacaksa hangi durumda ne kadar bilgi verilmeli kavramı ve bunun kararı hep güç olmuştur. Belki iyi bir yöntem, her seferinde konuyu biraz daha açmak şeklinde olabilir.

Bu bebekte SMN1 geninde delesyon saptandı, yani aslında tipik bir SMA I vakası olduğu anlaşıldı. Burada DNA testi kesin tanı koydurucu özellikte idi.

SMN geni ilk kez 1995 yılında yayınlandı. Ardından, birkaç ay içinde tüm büyük laboratuvarlarda klinik düzeyde hizmet vermeye başlanmıştı. Peki bu vaka 2001 yılında değil de 1994 yılında karşımıza çıksa ne olacaktı? Durumu GBS ve SMA açısından irdeleyelim.

1. **GBS için:** Yenidoğanda GBS çok nadirdir. Ayırıcı tanıda infantil botulizm, konjenital veya neonatal myastenî gibi hastalıklarla metabolik durumların düşünülmesi gerekir.

Yine de GBS özellikle bu yaşta diğer durumlar göz önüne alındıktan ve onların olmadığı gösterildikten sonra olasılık içine girer. Yani GBS tanısı bu yaş grubu için oldukça zorluklar gösterir. Bu durum günümüzde de değişmemiştir.

2. **SMA için:** Bebekteki flask postürün varlığı ve DTR'lerin alınmaması önemlidir, ek olarak denervasyonun varlığının gösterilmesi gerekir. Yenidoğan'da dilde fasikülasyon bulunmayabilir ve EMG'nin bu kadar küçük bebekte uygulanması ve değerlendirilmesi güç olabilir. Kas biyopsisi invazif bir tetkiktir. Bu saydığım üç yöntemle saptanacak bir denervasyon bize kesin olarak SMA tanısı koydurmaz, çünkü başka denervatif süreçlerde de (ör. Hereditör nöropati ve hatta neonatal GBS gibi) aynı histolojik görüntü karşımıza çıkabilir. Tam tersi kas biyopsisi bir SMA varlığında ilk aşamada normal bile bulunabilir.

Görüldüğü gibi yenidoğan döneminde SMA tanısı da aynen GBS gibi zorluklar içermektedir.

Sonuçta, bu aileye bebeklerinde SMA olduğu iletilmiş ve bebek izleme alındı. Hastalığın klinik ve genetik özellikleri üzerinde duruldu. Bu hastalıkta %100 olasılıkla prenatal tanı verilebileceği kendilerine bildirildi.

Ben, yukarıda yazdığım nedenlerden dolayı 1994 yılında olmak istemezdim.

KAYNAKLAR

1. Coanally MP. Molecular Basis of Neurology, Blackwell 1993.
2. Dubowitz V. Muscle Disorders in Children, 2nd ed. Saunders 1995.
3. De Vivo D, et al. Neonatal Guillain Barre syndrome. Eur J Paed Neurol (baskıda).
4. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. Nature 1990; 344: 540-541.
5. Melki J, Abdellhak S, Sheth P, et al. A gene for chronic proximal spinal muscular atrophics maps to chromo-

some 5q. Nature 1990; 344: 767-768.

6. Muller B, Melki J, Burlet P, et al. Proximal spinal atrophy (SMA) types II and III in the same sibship are not caused by different alleles at the SMA locus on 5q. Am J Hum Genet 1992; 50:892-895.
7. Gilliam TC, Brzustowicz LM, Castilla LH, et al. Genetic homogeneity between acute (SMA I) and chronic (SMA II&III) forms of spinal muscular atrophy. Nature 1990;345:823-825.
8. Melki J, Lefebvre S, Burglen L, et al. De novo and inherited deletions of the 5q13 region in spinal muscular atrophies. Science 1994;264:1474-1477.
9. Rudnik-Schoneborn S, Forkert R, Hahnen E, et al. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy: further delineation on the basis of SMAn gene deletion findings. Neuropediatrics 1996;27:8-15.
10. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 1995;80:155-165.
11. Roy N, Mahadevan MS, McLean M, et al. A gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. Cell 80:167-178.
12. Scharf JM, Endrizzi MG, Wetter A, et al. Identification of a candidate modifying gene for spinal muscular atrophy by comparative genomics. Nature Genet 1998; 20:83-86.
13. Wang CH, Carter TA, Das K, et al. Extensive DNA deletion associated with severe disease alleles on spinal muscular atrophy homologues. Ann Neurol 1997;42:41-49.
14. Mc Andrew PE, Parsons DW, Simard LR, et al. Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMN^T and SMN^C gene copy number. Am J Hum Genet 1997;60:1411-1422.
15. Burghes AHM. When is a deletion not a deletion? When it is converted. Am J Hum Genet 1997;61:9-15.
16. Bampbell L, Potter A, Ignatius J, et al. Genomic variation and gene conversion in spinal muscular atrophy: implications for disease process and clinical phenotype. Am J Hum Genet 1997;61:40-50.
17. Liu Q, Fischer U, Wang F, Dreyfuss. The spinal

HGP nörolojik hastalıklara yaklaşımımızı nasıl etkiledi?

- muscular atrophy disease gene product, SMN, and its associated protein SPII are in a complex with spliceosomal snRNP proteins. *Cell* 1997;90:1013-1021.
18. Stasswimmer J, Lorson CL, Breiding DE, et al. Identification of survival motor neuron as transcriptional activator-binding protein. *Hum Mol Genet* 1999;8:1219-1226.
 19. Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nature Genet* 1997;16:265-269.
 20. Monani UR, Lorson CL, parsons DW, et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet* 1999;8:1177-1183.