

16p11.2 mikroduplikasyonları



rarechromo.org

Kaynaklar & referanslar

Bu rehberde yer alan bilgiler, 16p11.2 duplikasyonu taşıyan bireylerle ilgili tıbbi literatürde yayımlanmış çalışmalardan derlenmiştir. İlk yazar ismi ve yayın tarihi, özetlere veya özgün makalelere internetten PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) aracılığıyla ulaşabilmeniz için verilmiştir. İsterseniz makaleleri *Unique*'ten de temin edebilirsiniz. Broşürde ayrıca *Unique*'in veritabanındaki bilgilerden de yararlanılmıştır. Kılavuz ilk olarak 2011 yılında yayımlandığında *Unique*'in 16p11.2 duplikasyonuna sahip 7 üyesi bulunmaktaydı. 2020 yılı itibarıyla *Unique*'in bu tanıya sahip 200'den fazla üyesi vardır. (Marshall 2008; Weiss 2008; McCarthy 2009; Bedoyan 2010; Bochukova 2010; Fernandez 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Schaaf 2011; Walsh 2011; Sanna-Cherchi 2012; Westland 2015; Verbitsky 2015 & 2019; Niarchou 2019, Cunningham 2019, *Unique*).

“Yanında olmak tam anlamıyla bir neşe kaynağı. Bize çok şey öğretti. Dünyaya kaygısız ve korkusuz bakışı ilham verici!”
“Çocukken son derece güzel ve dürüst bir kişiliğe sahipti. Bilişsel güçlükleri olmasına rağmen, kötülüğün ne olduğunu bile bilmeyen, çok tatlı bir yapısı vardı.”

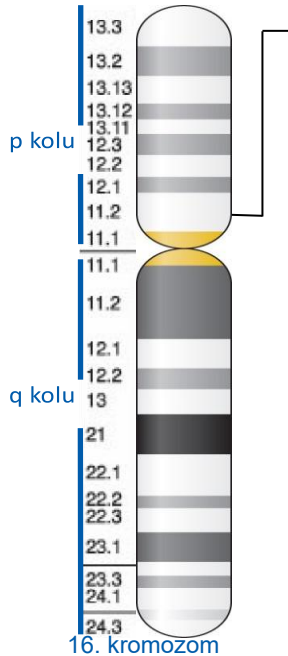
“Kendine has, ince bir espri anlayışı var; sevgisini kendi küçük tarzıyla gösteriyor, onun en ufak bir parçasını bile değiştirmezdim. Cesareti ve yürekliliği hayranlık verici.”

Tanıyı öğrenmek

Ailenizde 16p11.2 mikroduplikasyonuna sahip olan birinin olması ne anlama gelir? Mikroduplikasyon taşıyan kişilerin vücut hücrelerinde, çok küçük bir miktar fazladan (duplikasyona uğramış) genetik materyal bulunur. Genel olarak, gelişimin beklenen şekilde ilerleyebilmesi için doğru miktarda genetik materyal gereklidir – ne çok az ne de çok fazla. 16p11.2 mikroduplikasyonu taşıyan bazı kişilerde konuşma, davranış ve öğrenme güçlükleri görülebilir; sağlık ve gelişim de etkilenebilir. Ancak bazı bireyler, fazladan genetik materyale rağmen hiçbir belirti göstermeyebilir. Bunun nedenleri tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, kişinin kendine özgü genetik yapısıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

16p11.2 mikroduplikasyonu ne anlama gelir?

16p11.2 mikroduplikasyonu, 16. kromozomun kısa kolunda (p kolu) yer alan 11.2 adlı bölgedeki genetik materyalin duplikasyonudur (fazladan kopyalanmasıdır). Hücrelerimizin çoğu kromozom içerir. Normalde 23 çift kromozomumuz vardır. Bu çiftler 1'den 22'ye kadar numaralandırılır ve 23. çift, ya iki X kromozomundan (dişi) ya da bir X ve bir Y kromozomundan (erkek) oluşur. Kromozomlar, sıkıca paketlenmiş çok uzun DNA ipliklerinden oluşur. Duplikasyona uğrayan DNA parçalarının yeri ve büyüklüğü “baz çiftleri” ile ifade edilir. Baz



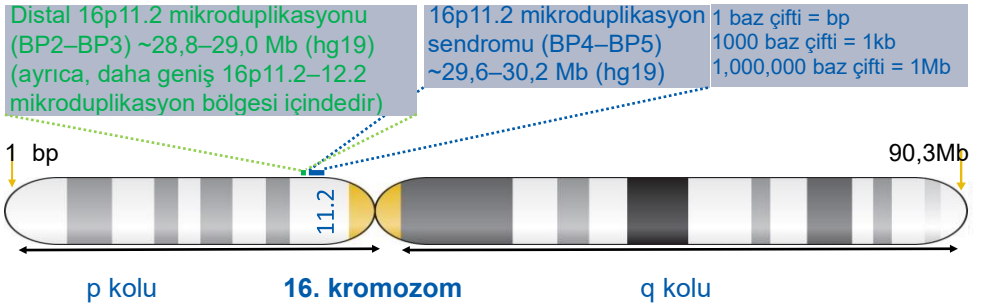
çiftleri, genellikle şekilde gösterilen DNA merdiveninin ‘basamakları’ gibi gösterilir.

16p11.2 mikroduplikasyonu olan herkesin ekstra genetik materyali tamamen aynı mı?

Hayır, 16p11.2 bölgesinde farklı duplikasyonlara sahip kişiler tespit edilmiştir. Bazı duplikasyonlar benzersiz görünürken bazıları ise birçok farklı kişide saptanmıştır. Günümüzde birçok kişide tanımlanmış iki farklı 16p11.2 mikroduplikasyonu bulunmaktadır.

Bu kılavuz ilk yazıldığında mevcut olan bilgilere göre, birçok kişideki fazladan genetik materyalin (DNA) 16. kromozomun yaklaşık 29.670.000 ile 30.200.000 numaralı baz çiftleri arasında yer aldığı tahmin edilmektedir. İnsan genomu dizisi hâlâ boşluklar içerdiğinden ve sürekli güncellendiğinden baz çifti koordinatları zamanla değişmektedir. 2020 yılında kullanılan referans genomu (insan genomu versiyon 19 – hg19, diğer adıyla GRCh37) göre, bu duplikasyonun konumu 29.606.852 ile 30.199.855 baz çifti arasındadır. Bu DNA parçası 27 bilinen geni içermektedir; genlerin bazılarının işlevi bilinmektedir ancak araştırmalar hâlâ devam etmektedir. Bu belirli mikroduplikasyona sahip bireylerin durumu günümüzde **16p11.2 mikroduplikasyon sendromu** olarak adlandırılmaktadır. Birçok kişide ise bu segmentin duplika olmak yerine eksik olduğu 16p11.2 mikrodelsiyon sendromu olarak bilinen farklı bir sendrom vardır. *Unique*, 16p11.2 mikrodelsiyonları için ayrı bir bilgilendirme rehberi yayınlamaktadır.

Pek çok kişide, 16p11.2 bölgesinin farklı bir kısmında mikroduplikasyon tespit edilmiştir (aşağıdaki görsele bakınız). Bu duplikasyon günümüzde **16p11.2 distal mikroduplikasyonu** olarak adlandırılmaktadır (distal, kromozomun ucuna daha yakın anlamına gelir). 2020 yılında kullanılan referans genom (hg19 / GRCh37) temel alındığında, bu distal mikroduplikasyon 28.824.857 ile 29.051.191 baz çiftleri arasında yer almaktadır.



Sizde ve/veya çocuğunuzda “16p11.2 mikroduplikasyon sendromu”, “16p11.2 distal mikroduplikasyonu” ya da farklı bir duplikasyon olup olmadığını, çocuğunuzun genetik raporundaki bilgileri inceleyerek ya da *Unique* ile veya genetik uzmanınızla görüşerek öğrenebilirsiniz. Bu rehber ilk yazıldığında distal mikroduplikasyon hakkında çok az bilgi bulunmaktaydı; ancak zamanla bu konuda daha fazla veri elde edilmiş ve giderek daha fazla kişiye bu genetik tanı konulmaya başlanmıştır.

16p11.2 Mikroduplikasyonlarının Konumu

Bu kılavuz temel olarak **16p11.2 mikroduplikasyon sendromunu** kapsamaktadır. [tıp literatüründe bu durum bazen BP4–BP5 olarak da adlandırılır; çünkü duplikasyonun genellikle ortaya çıktığı ortak kromozomal “kırılma noktaları” (break points) bulunmaktadır]. *Unique*, mümkün olduğunda **distal mikroduplikasyona** özgü ek

bilgileri de raporlamayı amaçlamaktadır (bu duplikasyon bazen BP2–BP3 olarak adlandırılır). 2020 yılı itibarıyla, 50’den fazla [16p11.2 distal mikroduplikasyon taşıyıcısı](#) (başka bir genetik tanısı olmayan), farklı genetik test sonuçlarına bağlı özellikleri paylaşmak ve karşılaştırmak için klinik topluluklar tarafından kullanılan DECIPHER veri tabanında bildirilmiştir (<https://decipher.sanger.ac.uk/>). Bu veriler doğrultusunda bildirilen özelliklere 6. sayfada yer verilmiştir.

Ailenizde 16p11.2 mikroduplikasyonu kalıtsal mı, değil mi?

16p11.2 mikroduplikasyonları ilk defa çocuğunuzda ortaya çıkabilir veya bir ebeveyninden kalıtılabilir. 2010 yılında yapılan çalışmalar, çoğunlukla ebeveyninden kalıtıldığını öne sürmüştür (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Niarchou 2019). Kesin emin olmanın tek yolu kendileri etkilenmemiş olsalar bile her iki ebeveynin de kromozomlarının incelenmesidir. Eğer ebeveynlerden birinde aynı mikroduplikasyon varsa, bunun kalıtsal olduğu kabul edilir.

Eğer her iki ebeveynin de kromozomları normal ise, 16p11.2 mikroduplikasyonu büyük olasılıkla yeni bir oluşumdur. Genetikte bu duruma *de novo* (dn) denir. Yeni bir 16p11.2 mikroduplikasyonu, ya ebeveynlerin sperm veya yumurta hücreleri oluşurken ya da döllenmeden sonraki ilk günlerde meydana gelmiştir.

Mikroduplikasyonlar doğal olarak meydana gelen değişimlerdir; kromozomlarda küçük değişiklikler herkeste meydana gelir ve ancak önemli genler etkilendiğinde sağlık ve gelişim üzerinde etkiler gözlemlenebilir. Bir ebeveyn olarak bunun olmasını önlemek için yapabileceğiniz hiçbir şey yoktur. 16p11.2 mikroduplikasyonlarına neden olduğu bilinen herhangi bir çevresel, beslenme veya yaşam tarzı faktörü bulunmamaktadır. Bu mikroduplikasyonun oluşmasına ne gebelikten önce ne de gebelik sırasında anne ya da baba tarafından yapılan bir şey neden olmuştur — kimsenin suçu yoktur ve kimsenin kendini suçlu hissetmesi için bir neden bulunmamaktadır.

16p11.2 mikroduplikasyonu olup da konuşma, davranış, öğrenme veya sağlık sorunları yaşamayan kişiler var mı?

Evet, var. 16p11.2 mikroduplikasyonları bazen ‘sessiz’ olabilir. 16p11.2 mikroduplikasyonlu çocukların bazı aile üyelerinde de aynı mikroduplikasyon bulunur, ancak bu kişilerde belirgin bir farklılık ya da gelişimsel gecikme görülmeyebilir (Fernandez 2010). Duplikasyona sahip bazı bireylerdeki belirtiler o kadar hafif olabilir ki fark edilmesi oldukça zordur. Birçok genetik hastalığın gelişim, sağlık ve davranış üzerindeki etkisi, nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, neredeyse fark edilemeyecek kadar hafiften oldukça belirgin düzeye kadar değişkenlik gösterebilir.; 16p11.2 mikroduplikasyonları da bu durumun bir istisnası değildir. Genetikçiler bu durumu “değişken ekspresyon” olarak adlandırır; yani belirtiler kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Ayrıca “eksik penetrans” terimiyle ifade edilen durum ise, mikroduplikasyonu taşıyan herkesin etkilenmediği anlamına gelir.

Genel toplumdaki duplikasyon taşıyıcılarının bilişsel, mesleki ve sosyal becerilerini inceleyen yakın tarihli bir araştırma (Kendall 2019), [16p11.2 mikroduplikasyon sendromuna](#) sahip olup etkilenmediği düşünülen birçok bireyin aslında eğitim başarıları ve yetişkinlikte gelir elde etme kapasitesi açısından hafif düzeyde zorluklar ve dezavantajlar yaşadığını ortaya koymuştur. Benzer bir ilişki, [16p11.2 distal mikroduplikasyon](#) taşıyan bireylerde de gözlemlenmiştir, ancak bu etkiler daha az kişiye ve daha hafif düzeyde görülmüştür.

16p11.2 mikroduplikasyonu olan bir ailede bir kişi hafif etkilenmişse, diğer aile üyeleri de hafif mi etkilenir?

Her zaman böyle olmak zorunda değildir. Aynı mikroduplikasyonu taşıyan aile bireyleri arasında büyük farklılıklar görülebilir. Bir kişinin hafif etkilenmiş olması, diğerlerinin daha belirgin ve ağır şekilde etkilenmeyeceği anlamına gelmez.

Tekrarlanabilir mi?

Eğer her iki ebeveynin kromozomları normal ise, aynı ailede başka bir çocuğun 16p11.2 mikroduplikasyonu ile doğması olası değildir. Ancak çok nadiren (%1'den az), kan testiyle ebeveynlerin kromozomları normal görünse de bazı sperm ya da yumurta hücrelerinde 16p11.2 mikroduplikasyonu bulunabilir. Bu duruma **germline mozaizm** denir ve bu, kan testinde kromozomları normal görünen ebeveynlerin aynı mikroduplikasyona sahip birden fazla çocuk sahibi olabileceği anlamına gelir.

Eğer 16p11.2 mikroduplikasyonu bir ebeveynden kalıtılmışsa, her gebelikte mikroduplikasyon taşıyan bir kız ya da erkek çocuk sahibi olma ihtimali %50'dir. Ancak mikroduplikasyonun çocuğun gelişimi, sağlığı ve davranışı üzerindeki etkisi önceden kestirilemez. Ailenizi genişletmeyi planlıyorsanız, bağlı bulunduğunuz genetik merkez size bu konuda genetik danışmanlık sunabilir. Ayrıca Unique "Yeni Bir Çocuk Planlamak" adlı bir rehber de yayımlanmaktadır.

16p11.2 mikroduplikasyonu olan çocuğumun da benzer şekilde etkilenen çocukları olur mu?

16p11.2 mikroduplikasyonu olan çocuğunuz ileride yetişkin olduğunda kendi çocuk sahibi olmayı planlayabilir. Bu mikroduplikasyonun doğurganlığı etkilemesi beklenmez. Mikroduplikasyonu taşıyan bir bireyin her gebelikte bunu çocuğuna aktarma olasılığı teorik olarak %50'dir; aynı şekilde, mikroduplikasyon taşımayan bir çocuk sahibi olma olasılığı da %50'dir.

Array CGH Raporu

16p11.2 mikroduplikasyonunu saptayan laboratuvar, genellikle 16p11.2 mikroduplikasyon sendromuna ait bir duplikasyon için şu şekilde görünen bir rapor verir:

arr(hg19) 16p11.2 (29674061- 30235818)x3

arr Analiz array (arr) karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) yöntemiyle yapılmıştır

hg19 İnsan Genomu 19. versiyon. Bu, baz çiftlerinin atıfta bulunduğu referans DNA dizisidir. İnsan genomuna dair daha fazla bilgi edinildikçe, genomun yeni "sürüm"leri oluşturulur ve baz çifti numaraları bu doğrultuda güncellenebilir.

16p11.2 İlgili kromozom 16. kromozomdur ve duplikasyonun yeri p11.2 bandındadır.

29674061-30235818 29674061 ile 30235818 arasındaki baz çiftlerinin duplike olduğu gösterilmiştir. İkinci uzun sayıdan ilk uzun sayı çıkarıldığında 561.757 (veya 562kb ya da 0.562Mb) elde edilir. Bu, tekrar eden baz çiftlerinin sayısıdır.

x3 bu baz çiftlerinden üç tane bulunduğu anlamına gelir; normalde her bir 16. kromozomda birer tane olacak şekilde iki tane beklenirken, bu durumda üç kopya bulunmaktadır

16p11.2 distal mikroduplikasyonuna ait bir array raporu da benzer şekilde görünecektir ancak baz çifti numaraları farklı olacaktır.

Numaralandırma daha düşük sayılarda olacaktır, yaklaşık olarak 28–29 Mb civarında.

Örneğin: **arr(hg19) 16p11.2 (28837450-29042118) x3**

16p11.2 mikroduplikasyonu ne kadar yaygındır?

2008 yılında yapılan bir tahmine göre, genel toplumda her 10.000 kişiden üçünde 16p11.2 mikroduplikasyonu bulunmaktadır. Bu durumun, dil bozukluğu veya psikiyatrik hastalığı olan kişilerde biraz daha yaygın olduğu görülmüştür ve bu grupta her 10.000 kişiden dört kişide saptanmıştır (Weiss 2008).

Daha yakın tarihli, genel toplumu temsil eden yüzbinlerce kişi üzerinde yapılan büyük ölçekli genetik analizler (UK BioBank çalışmaları: Crawford 2019 ve Kendal 2019), benzer şekilde, her 10.000 kişiden biraz fazla bireyde — yaklaşık 3 kişide — bu mikroduplikasyonun bulunduğunu göstermektedir.

En sık görülen bulgular (16p11.2 mikroduplikasyon sendromu)

Bulgular, aynı ailenin bireyleri arasında bile değişkenlik gösterebilir. Her bireyde görülmeyebilir ve görüldüklerinde ise daha belirgin ya da daha hafif olabilir. En sık görülen bulgular:

- Konuşmaya başlama ve dil gelişiminde gecikme
- Öğrenme güçlüğü veya entelektüel yetersizlik
- Genellikle hafif derecede alışılmadık bazı yüz veya fiziksel özellikler
- Oturma, hareket etme ve yürümede bir miktar gecikme
- Motor koordinasyon güçlükleri
- Öğrenme sürecinde desteğe ihtiyaç duyma
- Davranış problemleri riskinde artış
- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve otizm spektrum bozukluğu (OSB) dahil olmak üzere, ruh sağlığı sorunlarına karşı artmış yatkınlık
- Bazı bireylerde, sağlık sorunlarına yol açabilecek doğumsal bir anomali
- Düşük kilolu olma eğilimi
- Nöbetlere karşı olası yatkınlık

(Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010).

16p11.2 distal duplikasyonlarında da, tıpkı 16p11.2 mikroduplikasyon sendromunda olduğu gibi, gelişim geriliği, öğrenme güçlüğü veya entelektüel yetersizlik, OSB, DEHB ve konuşma ile dil gelişiminde gecikme ve zorluklar gibi özellikler bildirilmiştir. Ancak, distal mikroduplikasyonu olan bazı çocuklarda ayrıca büyüme geriliği ve boy kısalığı da gözlemlenmiştir. Bu bulgu genellikle 16p11.2 mikroduplikasyon sendromu olan çocuklarda görülmemektedir.



Sağdaki fotoğrafta yer alan yedi yaşındaki ikiz kardeşlerden, sağ tarafta bulunan çocukta 16p11.2 distal mikroduplikasyonu bulunmaktadır. Daha uzun boylu olan ikiz kardeşinde ise bu mikroduplikasyon yoktur.



Yukarıdaki fotoğraftaki erkek çocuklar, distal 16p11.2 mikroduplikasyona sahiptir.

■ Konuşmaya başlama ve dil gelişiminde gecikme

Konuşma ve dil gelişiminde gecikme çok yaygın olmakla birlikte tüm hastalarda görülmez ve gelişimsel gecikmenin ilk belirtisi olabilir. Ebeveynler, bebeklerinde babıldamanın (agulama) olmaması ya da erken çocukluk dönemindeki çocuklarının kelimesinin olmamasını fark edebilir. Gecikme genellikle konuşmayı (ekspresif dil) etkilediği kadar anlama becerisini de etkilemektedir. *Unique* bünyesindeki çocuklar genellikle zamanında gülümserler fakat ilk anlamlı kelimelerini söylemeleri 16 aydan 4-5 yaşa kadar uzayabilmektedir. Bazı çocukların ilk kelimelerini kullanmaları daha da gecikebilir. Ama *Unique* bünyesinde takip edilen tüm çocuklar konuşmaya başlamıştır; ancak bazıları anlatmak istediklerini ve konuşmalarını desteklemek için işaret dili, jest ve mimikler, nesneler veya resimleri kullanmaktadır ve konuşmaları tamamen net olmayabilir (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Niarchou 2019, *Unique*).

“ Kızımız 2 aylıkken gülümsedi, ancak çoğu bebekte olduğu gibi 6 aylıkken babıldamıyordu ve yalnızca ünlü sesleri duyuyor, ünsüzleri ise algılamıyor gibi görünüyordu. 2,5 yaşına geldiğinde çok daha fazla ünsüz ses çıkarabiliyor ve mama (anne), bay bay, baba (babası Barney için) ve book (kitap) gibi kelimeleri sorulduğunda söyleyebiliyordu Bugün bazı tekil kelimeleri söyleyebiliyor, ancak anlatmak istediklerini ifade etmek için işaretler, jestler ve sesli ifadeler de kullanıyor. Alıcı dilinde belirgin bir gecikmesi yok. Söyleyebildiklerinden çok daha fazlasını anlayabiliyor. Konuşurken zorlandığı sesler ise dilin damağın üst kısmına temas etmesini gerektiren sesler; örneğin "da", "ta" gibi – 4 yaşında

“ Küçük bir çocukken, söylenenlerin çoğunu anlıyor gibi görünüyordu, ancak düşüncelerini konuşmaya dökemiyordu. Zamanında gülümsemişti, ancak babıldaması gecikti ve konuşmaya başlaması 4 ila 5 yaşını buldu. Başlangıçta, kelimeleri “güçlkle” söylüyordu. Bir akrabası, kelime dağarcığının yaklaşık 75–200 kelimeye ulaştığını, ancak ardından konuşmayı aniden kestiğini hatırlıyor. Bugün, genç bir yetişkin olarak, konuşulanları anlıyor, yanıt verebiliyor ve geniş bir aktif kelime dağarcığına sahip. Buna rağmen, sosyal iletişimde zorlanıyor: İnsanların kişisel alanlarına girmeye eğilimli ve rahatsız edici şekilde yüksek sesle konuşabiliyor ya da bir konuya veya soruya takılıp kalabiliyor. Ayrıca, çok hızlı konuştuğu için anlaşılması zor olabiliyor – 22 yaşında

■ 16p11.2 mikroduplikasyonuna sahip bazı bebekler yapısal ya da işlevsel bir beden farklılığıyla doğar, ancak çoğunda bu durum görülmez.

16p11.2 mikroduplikasyonuna sahip bebeklerin çoğu tamamen sağlıklı olarak doğar. Bazı bebekler ise vücudun herhangi bir bölgesini etkileyebilen hafif ya da daha ciddi olabilen yapısal veya işlevsel değişikliklerle doğarlar. 16p11.2 mikroduplikasyonu ile bildirilen doğumsal anomalilerin çoğu yalnızca birkaç vakada gözlenmiştir; bu vakalarda belirli bir örüntü bulunmadığından, bu anomaliler mikroduplikasyondan kaynaklanmıyor olabilir.

Araştırmacılar, 16p11.2 mikroduplikasyon sendromuna sahip bireylerde beyin yapısındaki olası farklılıkları incelemiş ve bazı anlamlı MRI (manyetik rezonans görüntüleme) bulguları saptamışlardır. Beyindeki beyaz cevherde (beynin sinyallerinin iletildiği doku) azalma, korpus kallozumda (beynin sol ve sağ yarımkürelerini birbirine bağlayan sinir demeti) incelleme ve/veya ventrikül (beynin merkezindeki sıvı dolu

boşluklar) boyutlarında artış gibi bulgular gözlenmiş ve bu değişikliklerin tam ölçekli IQ ve sözel IQ skorlarında düşüklükle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Owen, 2018).

16p11.2 mikroduplikasyonlarıyla ilişkili olarak sık bildirilen ‘fonksiyonel’ sorunlar genellikle gastrointestinal kökenlidir; bunlar arasında gastroözofageal reflü, kabızlık ve ishal gibi durumlar yer alır. 16p11.2 mikroduplikasyonuna sahip bazı bebeklerde kalp anomalileri bildirilmiş olsa da, belirli bir kalp hastalığıyla tutarlı bir ilişki saptanamamıştır.

Bu rehber ilk hazırlandığında, iki bebeğin fıtıkla ve iki bebeğin de damak yarığıyla (ağız tavanında oluşan ve genellikle cerrahi olarak kapatılan bir açıklık) doğduğu bilinmekteydi.

16p11.2 mikroduplikasyonu taşıyan bazı bireylerde ürogenital anomaliler de tanımlanmıştır (Sanna-Cherchi 2012; Westland 2015; Verbitsky 2015 & 2019). Bildirilen bu anomaliler arasında böbrek yokluğu (renal agenezi), küçük böbrekler (renal hipoplazi) ve bu böbreklerde anormal doku bulunması (renal hipodisplazi) yer almaktadır. Ayrıca, normalde ayrı duran iki böbreğin alt kısımlarından birleşik olmasıyla karakterize edilen at nalı böbrek; üretrada (idrarı mesaneden boşaltan kanal) yer alan ekstra doku kıvrımları nedeniyle idrarın mesaneden dışarı akışını engelleyebilen posterior üretral valvler; normalde her böbrekten tek bir üreter (idrarı böbrekten mesaneye taşıyan kanal) çıkması gerekirken, bir böbrekten iki üreter çıkmasıyla karakterize edilen çift toplayıcı sistem; ve idrarın mesaneden böbreklere doğru tersine akması durumu olan veziköüreteral reflü de rapor edilmiştir.

Bazı bebekler, pektus ekskavatum (içe çökük göğüs) veya pektus karinatum (güvercin göğsü) gibi anormal yapıda göğüs kafesiyle doğmuştur. Bazı bireylerde omurga da etkilenmiştir, ancak bu etkilenme farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Skolyoz ise ilerleyen yaşlarda gelişebilir. 16p11.2 duplikasyon sendromu olan bazı bireylerde sakral çukur (bel bölgesinin alt kısmında küçük bir çöküntü, bel gamzesi) gözlenmiştir (Steinman 2016). Ayrıca, 16p11.2 duplikasyonundan etkilenen bazı bireylerde tremor (kasların istemsiz kasılmasıyla ortaya çıkan titreme) şikâyetleri de bildirilmiştir (Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Schaaf 2011; Steinman 2016, Unique).

■ Oturma, hareket etme ve yürümede bir miktar gecikme

Bebeklik dönemine ait gelişim basamaklarına ulaşmada gecikme yaygın gibi görünse de bu rehber ilk hazırlandığında *Unique* üyeleri arasında bu durum sık görülmemiştir. Aileler, çocuklarının genellikle beklenen yaşlara yakın zamanlarda oturma, emekleme ve yürüme becerilerini kazandığını bildirmiştir. Sağlık kuruluşlarına başvuranların büyük olasılıkla daha ağır etkilenmiş çocuklar olması nedeniyle, erken dönem tıbbi literatürdeki bilgiler gelişimsel gecikmeler yönünde hafif bir yanıllık içerebilir. Şimdiye kadar 16p11.2 mikroduplikasyonu taşıyan tüm bireylerin yürüdüğü, bunun da genellikle normal gelişim gösteren çocuklara kıyasla yalnızca biraz daha geç gerçekleştiği bildirilmiştir.

Bazı bebeklerde — her ne kadar hepsinde olmasa da — düşük kas tonusu gözlenir ve bu bebekler kucağa alındıklarında gevşek hissedilirler; bu duruma hipotoni denir ve hareketle ilgili gelişim basamaklarına ulaşmadaki yavaş ilerlemenin nedenlerinden biridir. Ayrıca hipotoni hareket çevikliğinde güçlüklerle de ilişkilendirilmiştir ve destek gerektirebilecek kadar gevşek (laks) eklemler de bildirilmiştir.

Unique bünyesindeki çocuklar, 11 ila 18 ay arasında desteksiz olarak yürümüş ve yaklaşık 2 yaş civarında merdiven çıkmaya başlamışlardır. Bu çocuklar yürümeye

yeni başladıkları dönemlerde yürüme koordinasyonunu tam olarak sağlayamıyor ve sık sık tökezliyorlardı. Kas tonusu düşük olan çocuklar çabuk yorulabiliyor ve alışılmadık bir yürüme tarzı erişkinliğe kadar sürebiliyordu. Ancak buna rağmen çoğu çocuğun, çeşitli fiziksel aktivitelerden keyif aldığı bildirilmiştir. (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Unique).

“ 8 aylıken desteksiz oturabiliyordu ancak 9 aylık olduğunda hâlâ emeklemeye çalışmıyordu. İlk doğum gününden bir hafta önce emeklemeyi başardı. 18 aylıken yürümeye başladı ve 2,5 yaşına geldiğinde fiziksel olarak büyük ölçüde yaşıtlarını yakalamıştı; iyi koşabiliyordu ancak merdivenlerden inmekte hâlâ zorlanıyordu. Şu anda oldukça dengeli şekilde ve uzun mesafelerde yürüyebiliyor; sallanmak, tırmanmak, kaymak ve dans etmek gibi fiziksel aktivitelerden keyif alıyor. – 4 yaşında

“ Çocukken duruşu son derece dikti, ancak yetişkinlikte bu duruşu normalleşti. Kas tonusu hâlâ düşük ve hiçbir zaman fiziksel olarak aktif olmadı ya da buna yönelik bir istek göstermedi. Dışarıda yürürken fark edilen, hafifçe sert ve yere vurur tarzda bir yürüyüşü var; ancak bu durum kapalı alanlarda pek göze çarpmıyor. Bisiklet süremiyor. – 22 yaşında

Yakın tarihli bir çalışmada (Cunningham 2019), 16p11.2 duplikasyonundan etkilenen tüm çocukların çeşitli kaba ve ince motor becerilerde güçlük yaşadığı belirtmiştir.

■ Öğrenme konusunda desteğe ihtiyaçları olabilir

Öğrenme konusunda özel desteğe duyulan ihtiyaç değişkenlik göstermektedir. Genel olarak bireylerin bilişsel işlev düzeyleri, normal ile hafif gecikme arasında değişmektedir. Zekâ puanı (IQ) ölçülen bireylerde değerler, 50 ile 110 arasında bulunmuştur; bu aralıkta 100, genel toplum ortalamasını temsil etmektedir. Ancak bu muhtemelen bilişsel yetenek düzeyinin gerçek aralığını olduğundan düşük yansıtmaktadır; çünkü IQ testlerinin, mikroduplikasyona sahip ve herhangi bir gecikme göstermeyen bireylerden ziyade, gelişimsel gecikme gösteren bireylerde yapıma olasılığı daha yüksektir. *Unique*'in deneyimlerine göre, çocukların çoğu okuma, yazma ve bilgisayar kullanma becerilerini öğrenebilmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada (Niarchou 2019), 16p11.2 duplikasyon sendromundan etkilenen çocukların %34'ünde entelektüel yetersizlik saptanmıştır.

Bazı çocuklar, bulundukları okulların sistemine bağlı olarak, eğitimlerine küçük gruplarla çalıştıkları normal sınıflarda başlayıp, zamanla eğitimlerini daha destekleyici ortamlara geçerek öğrenimlerini tamamlamaktadırlar. (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Unique).

“ Harika bir hafızaya sahip ve öğrenme sürecinde inatçı ve kararlı yapısı ona yardımcı oluyor. – 4 yaşında

“ Olağanüstü bir hafızası vardır; yazı yazar, gazete okur, internette gezinir, dergilere göz atar ve son derece özenli çizimler yapar. Bilgisayarı da çok iyi kullanır. Okul sonrası yaşam becerileri kursuna katılmış, ancak başka bir öğrenciden fiziksel olarak korktuğu için bu dersleri bırakmıştır. –22 yaşında

■ Ruh sağlığı sorunlarının görülme olasılığı artmıştır

Çeşitli çalışmalarda, 16p11.2 mikroduplikasyon sendromuna sahip genç bireylerin küçük bir kısmında duygu-durum ve davranış sorunları olduğu ortaya koyulmuştur. Etkilenen bireylerde en yaygın olarak, aşırı hareketlilik ve kısa dikkat süresi (DEHB /

dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu) gözlenmektedir; ancak farklı davranış problemleri de bildirilmiştir. Bu rehber ilk yazıldığında, *Unique* bünyesindeki yedi çocukta ikisine DEHB tanısı konulmuştu. Onbeş kişilik bir gruptaki bir erkek çocukta, ilaç tedavisine iyi yanıt veren anksiyete bozukluğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise, 10 kişilik bir gruptaki 4 gençte ani öfke patlamaları bildirilmiştir (Weiss 2008; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Unique).

Yakın tarihte yapılmış olan **16p11.2 duplikasyon sendromu** ile ilişkili ruh sağlığı sorunlarını inceleyen daha kapsamlı bir çalışmada (Niarchou, 2019) bu kromozomal bölgedeki fazladan kopyaya sahip çocukların %63'ünün en az bir ruh sağlığı sorununa [örneğin otizm spektrum bozukluğu (OSB), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB) veya anksiyete bozukluğu] sahip olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, erken tanı, farkındalık ve tedavinin gelişim sürecinin başlarında başlamasının önemini desteklemektedir. Aynı çalışmada, mikroduplikasyon taşıyan çocukların %42'sine DEHB tanısı konduğu da bildirilmiştir.

“ Kızımız 2,5 yaşındayken nesneleri ağzına götürmeyi çok severdi. Hiçbir korkusu yoktu ve suyu çok severdi. Sembolik oyunlara başlamıştı ve oldukça sosyaldi. Herkese el sallıyor ve ilgi odağı olmak istiyordu. 4 yaşına geldiğinde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı aldı ve etkinliklere odaklanmasına yardımcı olmak amacıyla ilaç (Focalin/ deksametofenidat) kullanmaya başladı. – 4 yaşında

“ Çocukluk döneminde yaşlarıyla sosyal etkileşimi zayıftı; onlarla birlikte değil, daha çok yanlarında oynardı ve bu durum ergenliğe kadar devam etti. Günümüzde, 22 yaşında, diğer aile üyeleri onu obsesif/kompulsif olarak değerlendirmekteler. Daha önce dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tedavisinde kullanılan ilaçlardan Strattera (atomoksetin) ve Ritalin (metilfenidat) kullanmıştı, ancak bu ilaçların kendisini “garip” hissettirdiğini belirttiği için kullanmayı bıraktı.

“ Müzik dinlemekten, televizyon izlemekten, bilgisayar kullanmaktan ve okumaktan keyif alıyor ve vaktinin büyük bir kısmını bilgisayar başında geçiriyor. Hayalî dünyalarda yaşıyor ve kendisini profesyonel bir sporcu olarak hayal ediyor. Şu anda ise sosyal açıdan alışılmadık ve oldukça zorlayıcı bazı davranışlar sergilemeye başlamış durumda; aynı soruları tekrar tekrar sormak, birine soru sorarken çok yakın durmak, yüksek sesle konuşmak, kendi kendine konuşmak ve Tourette sendromunu andıran şekilde bazı “uygunsuz” kelimeleri tekrar tekrar kullanmak bu davranışlar arasında yer alıyor. – 22 yaş

Otizm ya da otizm spektrum bozukluğuna karşı artmış yatkınlık

16p11.2 mikroduplikasyon sendromu, otizm veya Asperger sendromu gibi otizm spektrum bozuklukları tanısı almış çocuk ve yetişkinlerde, genel popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir. Buna karşın, 16p11.2 mikroduplikasyon taşıyan bireylerin yalnızca küçük bir kısmında otizm ya da otistik özellikler bulunmaktadır. 2014 yılı itibarıyla, Unique veritabanında yer alan bireylerin yaklaşık yarısında otistik özellikler gözlenmiş olup, bu kişilerin tamamı erkektir

16p11.2 bölgesindeki yeniden düzenlenmeler - hem delesyonlar hem de duplikasyonlar - otizmle ilişkili en sık görülen ikinci kromozomal bozukluğu oluşturmaktadır; ancak bugüne kadar bu durumdan sorumlu spesifik genler tanımlanamamıştır.

Günümüzde, **16p11.2 mikroduplikasyon sendromunun** otizm riskini artırdığı düşünülmektedir; ancak otizmin gelişmesi için muhtemelen ek faktörlerin de varlığı gereklidir. Bu durum, özellikle erkeklerde olmak üzere, 16p11.2 mikrodüksyonu taşıyan bireyler için de geçerlidir. Bu bireyler için öne sürülen temel hipotez, mikrodüksyon ya da mikroduplikasyon bölgesinde yer alan genler arasındaki etkileşim ağının bozulmasıdır. Bu bozulma, beyin gelişimini etkileyebilecek değişikliklere yol açarak gelişimsel gecikme ya da otizm gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Söz konusu genler arasında, hücreler arası sinyal iletimi ve diğer hücrel etkileşim türlerinde görev alan genler yer almaktadır. Marshall 2008; Weiss 2008; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Unique).

“ Kendisine hiç otizm tanısı konmamış olsa da aile üyeleri otizme işaret eden belirtiler gösterdiği konusunda hemfikirdir.

Diğer ruh sağlığı sorunlarına karşı artmış yatkınlık

16p11.2 mikroduplikasyon sendromu, ruh sağlığı sorunları bulunan çocuklar ve yetişkinler arasında, genel topluma kıyasla daha sık olarak bulunmuştur. Ancak mikroduplikasyon taşıyan bireylerin yalnızca küçük bir kısmında ruh sağlığı sorunları bulunmaktadır. Bildirilen durumlar arasında anksiyete, depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni yer almaktadır.

Günümüzde, 16p11.2 mikroduplikasyon sendromunun ruh sağlığı bozuklukları riskini artırdığı düşünülmekle birlikte, bu bozuklukların ortaya çıkması için genellikle ek faktörlerin varlığını gerekmektedir. (McCarthy 2009; Marshall 2017; Kushima 2018; Unique).

■ Düşük kilolu olma eğilimi

Çalışmalardan elde edilen ön veriler, **16p11.2 mikroduplikasyon sendromuna** sahip olan bireylerde düşük kilolu olma eğiliminin bulunduğunu göstermektedir. *Unique*'ten elde edilen erken veriler de bu durumu desteklemekte; bireyler genellikle görece uzun boylu ancak orantılı olarak zayıf ya da 'vücut kütlesi yetersiz' olarak tanımlanmıştır.

Buna karşılık, 16p11.2 mikrodüksyonu taşıyan çocuk ve yetişkinlerin neredeyse yarısında fazla kilolu veya obez olma eğilimi saptanmıştır. Bu durum, 16p11.2 mikrodüksyonunu obezitenin en sık görülen ikinci genetik nedeni haline getirmektedir (Bochukova 2010; Jacquemont 2010; Unique).

■ Nöbetlere karşı olası yatkınlık

16p11.2 mikroduplikasyon sendromuna sahip çocukların çoğunda şimdiye kadar nöbet ya da nöbet benzeri bir durum görülmemiştir. Bununla birlikte yaklaşık %15'e varan azınlık bir grupta bu tür olaylar bildirilmiştir. Bu durum, mikroduplikasyon ile nöbetlere karşı yatkınlık arasında bir ilişki olabileceği yönünde görüşlerin ortaya atılmasına yol açmıştır; ancak nöbetlerin türü ve şiddeti bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir.

Nöbetler genellikle 12 aylıktan önce başlamakta, antiepileptik ilaçlarla kolaylıkla kontrol altına alınabilmekte ve çocukluk dönemi boyunca şiddetinde azalma ya da tamamen kaybolma eğilimi göstermektedir. Bir bebekte, nadir görülen bir epilepsi türü olan “süt çocukluğunun malign göç eden parsiyel nöbetleri” (MMPSI) tanısı konmuştur. Nöbetleri doğumunun ilk gününde başlamış; başlangıçta tedaviye dirençli olmakla birlikte yaklaşık 5 aylıkken başarıyla kontrol altına alınmıştır. Bir başka çocukta ise, basit parsiyel nöbet kümeleri gözlenmiş olup, bu nöbetler antiepileptik ilaçlarla kontrol altına alınabilmiştir.

16p11.2 mikroduplikasyon sendromunda duplike olan genler arasında, üç tanesinin beyin fonksiyonlarıyla ilişkili olabileceği ve muhtemelen nöbetlerle bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür. Bu genler QPRT, DOC2A ve SEZ6L2 'dir. (Bedoyan 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Unique).

Ayrıca, **16p11.2 distal mikroduplikasyon** taşıyan bazı çocuklarda da nöbetler bildirilmiştir.

Önerilen tarama ve yönetim

16p11.2 mikroduplikasyonuna sahip tüm bireylerin klinik muayeneden geçirilmesi; tüm organ sistemlerinin genel bir değerlendirmesinin yapılması ve gelişimsel açıdan değerlendirilmesi önerilmektedir. Nöbetleri düşündüren belirtiler varsa, bir nörolog tarafından değerlendirme yapılması ve EEG çekilmesi önerilir. Omurilikle ilişkili nörolojik semptomlar söz konusuysa, omurganın da MRI ile görüntülenmesi düşünülebilir (Schaaf 2011); ancak bu, tüm bireyler için genel bir öneri değildir. Erken dönemde başlanan terapiler, çocukların potansiyellerine en iyi şekilde ulaşmalarına genellikle yardımcı olur. Özellikle konuşma terapisine erken başlanması önemlidir ve gerekirse alternatif ve destekleyici iletişim sistemleri başlanmalıdır. Rutin gelişimsel değerlendirme ve taramayla süreç izlenmelidir.

Yetişkinler

DNA duplikasyonlarının klinik olarak etkilenmemiş bireylerdeki yaşamın ilerleyen dönemlerindeki (40–69 yaş) tıbbi etkilerini inceleyen yakın tarihli bir çalışmada, **16p11.2 mikroduplikasyon sendromlu** bireyler arasında 13 kişide irritabl bağırsak sendromu (beklenenden yaklaşık üç kat fazla) ve 28 kişide siyatik ağrı (tüm çalışma grubundaki tanı sıklığına göre beklenenin yaklaşık iki katı) saptanmıştır. **16p11.2 distal mikroduplikasyon** taşıyıcılarında ise geç başlangıçlı anlamlı bir bulguya rastlanmamıştır.

Bilgilendirme, İletişim Ağı ve Destek



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Nadir Kromozom Bozuklukları Destek Grubu,

The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE.

Birleşik Krallık

Telefon: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

www.simonsserchlight.org adresinde, 16p11.2 delesyonları ve duplikasyonlarından etkilenen aileler için bir çevrimiçi topluluk, 16p11.2 duplikasyonu hakkında kısa bir bilgi formu ve konuyla ilgili güncel makalelerinin özetleri yer almaktadır.

Ailelerle bağlantı kurmak, bilgi edinmek ve destek almak için Unique'e katılın

Unique, devlet desteği almayan, tamamen bağışlar ve hibelerle varlığını sürdüren bir yardım kuruluşudur. Eğer mümkünse, www.rarechromo.org/donate adresinden bağış yapabilirsiniz. Lütfen, bize yardım edin ki biz de size yardım edebilelim!

Unique, bilgi arayan ailelere yardımcı olmak amacıyla diğer kuruluşların forumlarına ve internet sitelerine atıfta bulunmaktadır. Ancak bu, içeriklerini onayladığımız veya sorumluluğumuzda olduğu anlamına gelmez.

Bu rehber kişisel tıbbi danışmanlık yerine geçmez. Aileler, genetik tanı, hastalığın yönetimi ve sağlıkla ilgili tüm konularda tıbben yetkin bir uzmana danışmalıdır. Rehberde sunulan bilgilerin yayımlandığı dönemde mevcut olan en iyi veriler olduğuna inanılmaktadır. Ancak genetik değişikliklerle ilgili bilgiler çok hızlı değişmektedir ve bu rehberdeki bilgiler yayımlandığı anda en günceli yansıtısa da, bazı bilgiler zamanla değişebilir. *Unique*, bu bilgilerdeki değişimleri yakından takip etmeye ve yayımladığı rehberleri gerektiğinde gözden geçirmeye özen göstermektedir. Bu rehber *Unique* tarafından derlenmiş; ABD, Boston'daki Children's Hospital'dan Klinik Genetik Uzmanı ve Moleküler Genetik Uzmanı Dr. David Miller, MD PhD ile İngiltere, Warwick Üniversitesi'nden Üreme Genetiği Profesörü Prof. Maj Hultén tarafından gözden geçirilmiştir. Cardiff Üniversitesi, Birleşik Krallık'tan Psikolojik Tıp ve Klinik Sinirbilimler Bölümü, Nöropsikiyatrik Genetik ve Genomik Tıbbi Araştırma Konseyi Merkez'inden Prof. MBM van den Bree, Dr. Maria Niarchou ve Dr. Samuel Chawner ile *Unique* (AP) tarafından 2020 yılında güncellenip yeniden gözden geçirilmiştir.

Bu rehberdeki ÇAKUT ile ilişkili bilgiler (konjenital böbrek ve idrar yolu anomalileri) 2021 yılında Dr. Emily Groopman (Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, ABD; Boston Çocuk Hastanesi, Boston, MA, ABD) tarafından güncellenmiştir.

Bu rehber Dr. Ozan Vural ve Dr. Yarkin Dolaş tarafından Türkçeye çevrilmiş, Dr. Tarık Düzenli ve Dr. Ali Babazade tarafından doğrulanmıştır.

2011 Sürüm 1.0 (PM), 2014 Sürüm 1.1 (SW), 2020 Sürüm 1.2 (AP), 2021 Sürüm 1.3 (AP), 2024 Sürüm 1.4 (AP)

Telif Hakkı © Unique 2024

Nadir Kromozom Bozuklukları Destek Grubu
İngiltere ve Galler'de kayıtlıdır.

Hayır Kurumu Numarası 1110661
Şirket Numarası 5460413