


DCC GENİNDE YENİ NONSENSE MUTASYONU OLAN KONJENİTAL AYNA HAREKETİ BOZUKLUĞU


*Congenital Mirror Movement Disorder With Novel Nonsense Mutation in
The DCC Gene*

Rabia Tütüncü Toker¹&Ali Topak²&Kemal Dinç³


¹(Uzm Dr.),Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği,
Bursa, Türkiye, e-mail: rtutuncutoker@gmail.com

 ORCID 0000-0002-3129-334X

²(Uzm Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas EAH, Tıbbi Genetik
Kliniği, Bursa, Türkiye, e-mail: at204986@hotmail.com

 ORCID 0000-0002-6290-1141

³(Uzm Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas EAH,Çocuk Sağ. ve Hast.
Kliniği, Bursa, Türkiye, e-mail:drkemaldinc@hotmail.com

 ORCID 0000-0003-1490-1902

1. Giriş

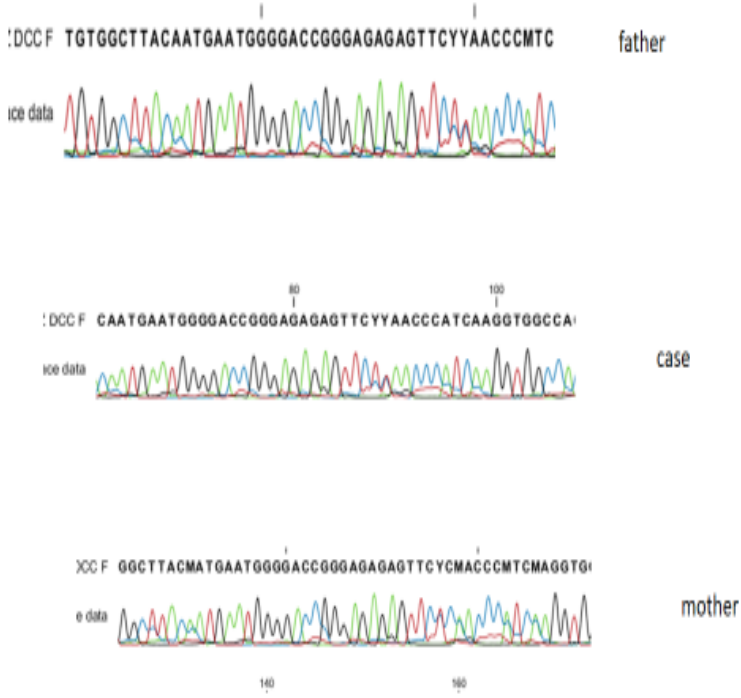
Gelişimsel hareket bozuklukları, çocukluğun herhangi bir döneminde başlayan, genellikle iyi huylu olduğu düşünülen hareket bozukluklarıdır. Oluşum mekanizmaları bilinmemek ile birlikte olgunlaşmakta olan beyindeki bir takım değişiklikler ya da henüz tam gelişmemiş nöronal ağlar üzerinde durulmaktadır (1) . Ayna hareket bozukluğu, bu gelişimsel hareket bozukluklarından biridir. Ayna hareket bozukluğu, homolog kasların aktivasyonu yoluyla vücudun bir tarafının istemli hareketlerini taklit eden vücudun ayna görüntüsündeki diğer tarafın istemsiz hareketlerini ifade etmektedir. Bu hareketler tüm ekstremitelerde olabilmek ile birlikte en sık ellerde gözlenmektedir ve her iki elin bağımsız olarak hareket etmesini gerektiren görevlerde zorluklara neden olabilmektedir (2). Ayna hareket bozukluğunun diğer sendromlarla birlikte olmadığı konjenital formu nadirdir. Konjenital ayna hareket bozukluğunda, *DCC*, *RAD51* ve *DNAL4* adı verilen genlerdeki mutasyonlar tanımlanmıştır (3,4). Bu genlerin mutasyonlarının bu yapıları nasıl etkilediği çok açık değildir. Burada nadir görülen konjenital ayna hareket bozukluğunu ve bu bozukluğa yol açan *DCC* genindeki yeni bir mutasyonu sunmayı amaçladık.

2. Olgu Sunumu

On beş yaşındaki kız çocuğu, her iki elini bağımsız kullanmak istediğinde ortaya çıkan güçlük ile Çocuk Nöroloji Bölümü'ne başvurdu. Öyküsünden; okulda flüt çalamadığı, bilgisayar klavyesini kullanmakta sorun yaşadığı, bir elini kullandığında diğer elinde aynı hareketin istemsiz olarak olduğu öğrenildi. Her iki elini bağımsız kullanmak istediğinde ortaya çıkan zorluğu ilk kez 8 yaşında farkettiği, bu yakınmasının yaşla birlikte arttığı, daha önce bu yakınma ile hekime başvurmadığı öğrenildi. Hastanın prenatal, natal ve postnatal özgeçmişinde bir özellik yoktu. Nöromotor gelişim basamakları yaşlarına uygundu. Geçirilmiş cerrahi yada travma öyküsü yoktu. Hastanın nörolojik muayenesinde bilinç açık, oryante, koopereydi. Fasiyel asimetri yoktu. Kranial sinirler kabaca intaktı, derin tendon refleksleri normaldi, patolojik refleks yoktu, üst ve alt ekstremitte proksimal ve distal kas gücü normaldi. Serebellar testler normaldi. Hastanın bir eline istemli hareket yaptırıldığında, karşı ekstremitedeki elde aynı hareket istemsiz olarak ortaya çıkıyordu. Hastaya Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) yapıldı. Normal olarak bulundu. Sinir ileti incelemeleri normal sınırlarda bulundu. Elektromiyografi (EMG), hastanın uyumu sağlanamaması ve testi devam ettirmek istememesi nedeni ile tamamlanamadı. Hastaya ayna hareket bozukluğu için genetik analiz yapıldı.

Mutasyon analizi:

Periferik kan lenfositlerinden standart teknikler kullanılarak DNA izole edildi. Hastaya WES (Whole exome sequencing-Tüm Ekzon Dizileme) yapılarak *DCC* geninde (NM_005215.3) c.1543 C>T (p.Gln515*) heterozigot nonsense mutasyon tespit edildi. Bu mutasyonun polimorfizm ve mutasyon veritabanları olan HGMD (İnsan Gen Mutasyon Veritabanı), ExAC (Exome Aggregation Consortium) veya 1000G(1000 Genomes Project)'da bulunmadığı belirlendi. Mutasyonun patojenitesinin yorumlanması için mutation taster, Varsome ve İnter Var varyant yorumlama programları kullanıldı. Mutasyonun olduğu bölge için primer dizayn edilerek mutasyon sanger dizilemesi ile doğrulandı. Hastanın anne ve babasında bu mutasyonu taramak için sanger dizilemesi yapıldı. Hastanın babasında da aynı mutasyon tespit edildi. (Resim 1)



Resim 1: Hasta, Anne ve Babanın Sanger Dizileme Görüntüleri

3. Tartışma

Ayna hareket bozukluğunun oluş mekanizması açık değildir. Çocuklukta gözlenmesi immatür beyin ile açıklanmaya çalışılmak ile birlikte, konjenital formlarının erişkinlik döneminde de kalıcılık göstermesi bu durumun farklı mekanizmalarla ortaya çıkan anormal bir durum olduğunu düşündürmektedir (2). Klinik olarak hastalarda özellikle üst ekstremitelerde distallerinde elleri bağımsız olarak kullanmak istediklerinde zorluk yaşandığı görülmüştür. Örneğin sağ el istemli hareket edilmek istendiğinde sol elde de aynı hareket simetrik olarak ortaya çıkmaktadır (4). Konjenital ayna hareket bozukluğu için *DCC*, *RAD51* ve *DNAL4* genlerindeki mutasyonlar tanımlanmıştır. Bizim hastamızda, daha önce veritabanlarında tanımlanmamış nonsense mutasyon *DCC* geninde gösterilmiştir. *DCC* geni, nöronların akson göçüne rehberlik eden netrin 1 reseptörü olan proteini kodlar. Konjenital ayna hareket bozukluğu patogeneğinde, iki motor korteks arasında anormal interhemisferik inhibisyon; motor planlama ve motor uygulamada fonksiyonel değişiklik ve / veya ipsilateral kortikospinal sistemin anormal kalıcılığı olmak üzere üç mekanizma üzerinde

durulmaktadır (5). Literatürde *DCC* genindeki mutasyonlar az sayıda vakalarda tanımlanmıştır (6). Bizim hastamızda *DCC* geninde yeni daha önce tanımlanmamış bir nonsense mutasyon bulunmuştur. Hastamızda bu mutasyonun genotip-fenotip korelasyonu açıktır. Ancak asemptomatik babasının aynı genotipe sahip olmasına rağmen fenotipik olarak klinik özellikler bulunamamıştır. Hastamızın aynı mutasyona sahip olan babasının etkilenmemiş olması *DCC* geninin değişken ekspresyonundan kaynaklanıyor olabilir. Bilgilerimiz henüz bunu açıklamak için yeterli değildir.

4. Sonuç

Konjenital ayna hareketi bozukluğu nadir görülmektedir. İleride yapılacak nörofizyoloji ve genetik alanındaki çalışmalar ile bu bozukluk daha iyi anlaşılabilir olacaktır.

Hastanın kendisinden ve ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır.

Kaynaklar

1. Bonnet C, Roubertie A, Doummar D, Bahi-Buisson N, De Cock VC, Roze E. Developmental and benign movement disorders in childhood. *Movement Disorders*, 2010;25,1317–1334. <https://doi.org/10.1002/mds.22944>
2. Cox BC, Cincotta, M, Espay AJ. Mirror movements in movement disorders: a review. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)*, 2012;2,1–8. <https://doi.org/10.7916/D8VQ31DZ>
3. Franz EA, Chiaroni-clark R, Woodrow S, Glendining KA, Jasoni CL, Robertson SP, Markie, D. (). *Journal of the Neurological Sciences* Congenital mirror movements : Phenotypes associated with DCC and RAD51 mutations. *Journal of the Neurological Sciences*, 2015;351(1–2),140–145. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.03.006>
4. Galléa C, Popa T, Billot S, Méneret A, Depienne C, Roze E. Congenital mirror movements: A clue to understanding bimanual motor control. *Journal of Neurology* 2011;258(11),1911–1919. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6107-9>
5. Gallea C, Popa T, Hubsch C, Valabregue R, Brochard V, Kundu, P, Roze E.. RAD51 deficiency disrupts the corticospinal lateralization of motor control. *Brain*, 2013;136(11),3333–3346. <https://doi.org/10.1093/brain/awt258>
6. Bierhals T, Korenke GC, Baethmann, M, Marín LL, Staudt M, Kutsche K. Novel DCC variants in congenital mirror movements and evaluation of disease-associated missense variants. *European Journal of Medical Genetics*, 2018;61(6),329–334. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.01.010>

