

Huntington Hastalığına Sahip Hastaların CAG Tekrar Sayıları ile Genotip ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Genotype and Clinical Findings with CAG Repeat Numbers of Patients with Huntington's Disease: Single Center Experience

¹ Muhsin ELMAS^a, ² Serap TUTGUN ONRAT^a, ³ Ümit Can YILDIRIM^a, ⁴ Hayri DEMİRBAŞ^b

^aAfyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, Afyonkarahisar, TÜRKİYE

^bAfyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Afyonkarahisar, TÜRKİYE

Bu çalışma, Uluslararası Katılımlı 13. Tıbbi Genetik Kongresi (7-11 Kasım 2018, Antalya)'nde; "Huntington Hastalığına Sahip 5 Hastanın CAG Tekrar Sayıları ile Variable Expressiviteilerinin İncelenmesi" başlığı ile poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Huntington hastalığı (HH), otozomal dominant genetik geçiş özelliği gösteren, motor, psikiyatrik ve bilişsel içerikli klinik bulgularla karakterize, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Kromozom 4'ün kısa kolunda lokalize HTT(IT15) GRCh38; Chr4: 3,041,422-3,243,960-ENSG00000197386 geni, huntingtin proteinini kodlar. HH'de, bu gende normalden fazla (normal 9-35) sitozin, adenin, guanin (CAG) tekrar dizisi artışı söz konusudur. **Gereç ve Yöntemler:** HH'ye sahip 6 farklı aileden 6 hastanın, öncelikle moleküler analiz (üçlü tekrarlı primed polimeraz zincir reaksiyonu) ile kesin tanısı koyuldu. Sonrasında, bu 6 hastanın HTT(IT15) genindeki CAG tekrar sayıları ile hastaların cinsiyeti, hastalığın başlangıç yaşı, tanı koyulma yaşı, hastalığın klinik şiddeti, istemsiz koreik hareket varlığı, duyu-durum ve mental etkilenim varlığı, soy geçmiş özellikleri, öz geçmişlerinde cerrahi operasyon geçirip geçirmedikleri ve nöbet öyküleri araştırıldı. Ayrıca hastaların, detaylı pedigrisi analizi yapıldı ve hastalığın kalıtım kalıbı, ailede başka etkilenen birey varlığı araştırıldı. Böylece hastalığın penetransı ve genotip-fenotip ilişkisi yorumlandı. **Bulgular:** Afyonkarahisar'ın farklı bölgelerinden, aralarında akrabalık bulunmayan 6 farklı hastanın HTT(IT15) genindeki CAG tekrar sayıları sırasıyla 45, 37, 40, 37, 40, 47 olarak saptandı. Hastalığın başlangıç yaşları sırasıyla 37, 48, 65, 54, 62, 36 olarak tespit edildi. Tüm hastaların pedigrisi analizleri yapıldı. **Sonuç:** HH'de, CAG tekrar sayısı artışı ile hastalığın başlama yaşı arasında ters orantı olmasına karşın çalışmamızda, klinik bulgularla CAG tekrar sayısı arasında ilişki yoktur. Koreik hareketler, demansa kadar varan kognitif bozukluklar, psikiyatrik bulgular, klinik tablonun temel özellikleridir. HH, antisipasyon ve klinik değişkenlik gösterdiği (variable expressivite) görülen bir hastalıktır. Çalışmamızda da bazı hastalarda antisipasyon, bazı hastalarda değişken ekspresyon gözlenmiştir. Antisipasyon ve değişken ekspresivite sık gözlemlendiği için hastaların mutlaka genel ve detaylı olarak genetik, klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak değerlendirilmesi gerekir.

ABSTRACT Objective: Huntington disease (HD) is a progressive neurodegenerative disease which has autosomal recessive inheritance and characterized by motor, psychiatric and cognitive clinical findings. The responsible gene is called HTT(IT15) GRCh38; Chr4: 3,041,422-3,243,960-ENSG00000197386, localized at the short arm of the chromosome 4 and codes the huntingtin protein. In HD, there are more cytosine, adenine, guanine (CAG) repeats than normal in this gene. **Material and Methods:** Firstly, 6 patients from 6 families that have HD were diagnosed by molecular analysis. Then, we investigated the CAG repeat numbers in the patients' HTT(IT15) genes, their genders, age of onset, age of diagnosis, clinical severity of the disease, presence of involuntary choreic movements, presence of affective and mental changes, family history, surgery and seizure history. Also the patients' detailed pedigree analysis was made. The inheritance pattern of the disease and presence of any other affected family member were investigated. **Results:** The CAG repeat numbers in HTT(IT15) genes of 6 different unrelated patients from different regions of Afyonkarahisar were detected as 45, 37, 40, 37, 40, 47. The age of onset of the disease was determined as 37, 48, 65, 54, 62, 36, respectively. All patients' pedigree analysis was made and in some patients' families broad affection was detected. **Conclusion:** Although there is an inverse proportion between CAG repeat number and age of onset in HD, there isn't a correlation between between clinical findings and CAG repeat number. Chore movements, cognitive disorders up to dementia, psychiatric symptoms are the main features of the clinical picture. HH is a disease seen with anticipation and clinical variable expressivity. In our study, anticipation was observed in some patients and variable expression was observed in some patients. Since anticipation and variable expressivity are frequently observed, patients should be evaluated in general and detailed genetic, clinical, radiological and laboratory.

Anahtar Kelimeler: Huntington hastalığı; korea; üçlü tekrar artışı; antisipasyon; değişken ekspresivite; TP-PCR

Keywords: Huntington disease; chorea; trinucleotide repeat expansion; anticipation; variable expressivity; TP-PCR

Correspondence: Serap TUTGUN ONRAT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, Afyonkarahisar, TÜRKİYE

E-mail: tutgunonrat@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

Received: 18 Feb 2020 Received in revised form: 24 Jul 2020 Accepted: 24 Jul 2020 Available online: 25 Nov 2020

2458-8733 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Huntington hastalığı (HH) (HD; OMIM 143100)na, Huntington proteinindeki anormal derecede uzun bir poliglütamin (polyQ) ve sitozin, adenin, guanin (CAG) tekrar genişlemesi neden olur. HH'de nörodejenerasyona yol açan kesin mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak polyQ mutasyonu sonucunda birçok çekirdek proteinin yapısında değişiklik olduğu saptanmıştır. Ayrıca son mikrodizin (microarray) çalışmaları HH modellerindeki gen ekspresyon profillerinde değişiklikleri gösterir ve HH'deki bozuk transkripsiyon yollarının potansiyel sonuçları hakkında yararlı bilgiler sağlar.¹⁻³

HH özellikle striatum ve daha derin kortikal tabakalarda şiddetli nöronal dejenerasyon ile karakterize edilen, yıkıcı otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır. HH moleküler mekanizmasında, CAG tekrarlarını genişleten mutasyonlar, kodlanmış proteinde uzun poliglütamin (polyQ) zincirine neden olur. HH'den başka benzer mekanizmaya sahip diğer hastalıklar; spinoserebellar ataksi (SCA) tip 1, 2, 3, 6, 7 ve 17, dentatorubral-pallidolüsyian atrofi (DRPLA) ve spinobulbar kas atrofisi (SBMA)dir. Huntington geni, ekson 1'de 35'ten fazla tekrarlama durumunda proteinin zararlı fonksiyon kazanması sonucu meydana gelmektedir.^{4,5}

PolyQ tekrar hastalıkları, ayrıca mutant proteinleri içeren intranöronal protein agregatları ile de ilişkilidir. Son yıllarda yapılan hücre modellerinde ve transgenik farelerdeki çalışmalarda hastalık patolojisinde PolyQ agregasyonu/oligomerizasyonunun rol aldığı düşünülmektedir.^{6,7}

Huntington patogenezi üzerine tartışmalar devam etse de, HH'da mutant proteinin agregasyon ve toksisitesinden PolyQ'yu da kapsayan in vivo kaynaklı N-terminal kesilim ürünleri sorumludur.⁸ Hastalık genellikle 40-50 yaş civarında düzensiz hareketler (kore, St. Vitus dansı), heyecan, hayal görme ve psikolojik değişikliklerle başlar. 180 kb'lik gen (*HTT*; OMIM 613004) normalde ağırlıklı olarak sitoplazma içinde bulunur, ancak bazı tam uzunlukta ve N-terminal fragmanlar nükleusta da tespit edilmiştir, 4 nolu kromozomun kısa kolunun distalinde (4p16.3), D4S127 ve D4S125 belirteçleri arasında yer alır. 10,3 ve 13,6 kb'lik iki transkript, 3.144 aminoasitlik bir protein kodlar. Huntington proteinleri nöronların iş-

levinde ve sağ kalımında rol oynar. Genin 5' kodlayıcı bölgesi, glutamin kodunu olan CAG üçlü nükleotid tekrarlarının 4-35 kopyasını içerir. Hastalarda bu tekrarlar 40-250 CAG tekrarı şeklinde genişlemiştir. Eksik penetrens 36-40 tekrarla oluşabilir. CAG tekrarları uzunluğu, hastalığın başlangıç yaşı ile ters orantılıdır.⁹

Transkripsiyon yollarında bozulma, PolyQ yolları aracılığıyla transkripsiyon faktörleri de dâhil olmak üzere mutant *HTT* ve nükleer proteinler arasındaki etkileşimler yoluyla meydana gelebilir. Mutant *HTT*'deki PolyQ zincirinin uzaması, bu proteinlerin nükleer ve sitoplazmik agregatlar şeklinde birikmesine ve fonksiyonel bozulmaya sebep olur. PolyQ hastalıklarında transkripsiyonel disregülasyon ve etkilerinin araştırılmasında 2 majör yaklaşım benimsenmiştir. Birinci yaklaşım, PolyQ proteinlerinin çoklu genlerin ekspresyonu üzerindeki etkisini araştırmak için mikroarray'ı kullanır. İkinci yaklaşım ise başta mutant *HTT* ile etkileşime girebilecek glutamin uzantıları olmak üzere aday nükleer proteinlerini inceler.¹⁰

Çalışmamızda kullandığımız Üçlü Tekrarlı Primer Polimeraz Zincir Reaksiyonu [Triple Primers Polymerase Chain Reaction (TP-PCR)] yönteminin avantajları; HH'nin klasik moleküler tespitinde CAG trinükleotid tekrar sayısının tespiti, HH riski taşıyan veya semptomları gösteren bireylerin tanısında rutin olarak kullanılıyor olmasıdır. Normal bir allel için homozigot olan bireyler ve bir normal ve bir genişletilmiş allel için heterozigot olan bireyler, her ikisi de normal allelin tek bir ürününü oluşturduklarından, geleneksel PCR ile ayırt edilemez. TP-PCR yöntemi ile incelenen hastada, normal allel için homozigot olduğu saptandığında, PCR ile saptanmamış geniş bir allel ihtimalini dışlamak için ek test önerilir. Yöntem, üçlü tekrar bölgesini çevreleyen iki gene özgü primer ve büyük allelleri saptamak için, tekrarlanan bölgeyi tamamlayıcı üçüncü bir primer kullanır. Geleneksel PCR ile karşılaştırıldığında, bu yeni TP-PCR, genişletilmiş allellerin varlığını tespit edebilir.¹¹ Huntington proteinini kodlayan *HTT* (*IT15*) genindeki CAG üçlü nükleotid tekrar bölgesi floresan PCR ile kapiller elektroforezde değerlendirildi. Alleller TP-PCR ile "in-house" analiz edildi. Bu yöntem komşu polimorfik CCG lokuslarındaki heterozigositeyi ve

CCG+CAG bölgesi üzerindeki amplifikasyonu içerebilir.¹² Polimorfik CCG tekrarı 7-12 arası değişir ve 2-3 tekrar içeren belirgin bir CCT bölgesi içerir.¹³ CCG+CAG tekrarı heterozigot ise ileri test gerekli değildir. Ancak, örnek hâlâ homozigot görünüyorsa Southern Blot analizi yapılır. Southern Blot maliyetli ve emek isteyen, DNA'nın yüksek konsantrasyonunu gerektiren ve uzun süren bir işlemdir. Tekrarlardaki genişlemeyi tespit eden en uygun yöntem TP-PCR yöntemidir.¹⁴

HH'ye sahip 6 farklı aileden **HTT(IT15)** genindeki CAG tekrar sayıları sırasıyla 45, 37, 40, 37, 40, 47 olarak saptanarak, moleküler analiz ile kesin tanısı koyuldu. Hastalığın başlangıç yaşları sırasıyla 37, 48, 65, 54, 62, 36 olarak tespit edildi. Tüm hastaların pedigrî analizleri yapıldı. Sonrasında bu 6 hastanın **HTT(IT15)** genindeki CAG tekrar sayıları ile, hastaların cinsiyeti, hastalığın başlangıç yaşı, tanı koyulma yaşı, hastalığın klinik şiddeti, istemsiz koreik hareket varlığı, duygu-durum ve mental etkilenim varlığı, soygeçmiş özellikleri, özgeçmişlerinde cerrahi operasyon geçirip geçirmediği ve nöbet öyküleri araştırıldı. Ayrıca hastaların detaylı pedigrî analizi yapıldı, hastalığın kalıtım kalıbı ve ailede başka etkilenen birey varlığı araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik ve Nöroloji Polikliniğinde takip edilen, HH'ye sahip bireylerin genetik ve klinik bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Diğer trinükleotit hasta grubumuzla beraber 3 Ocak 2020 tarihinde Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2020/05 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır. Tüm gönüllü hastalardan Tıbbi Genetik Anabilim Dalımız'a ait "Bilgilendirilmiş Onam Formu" alınmıştır.

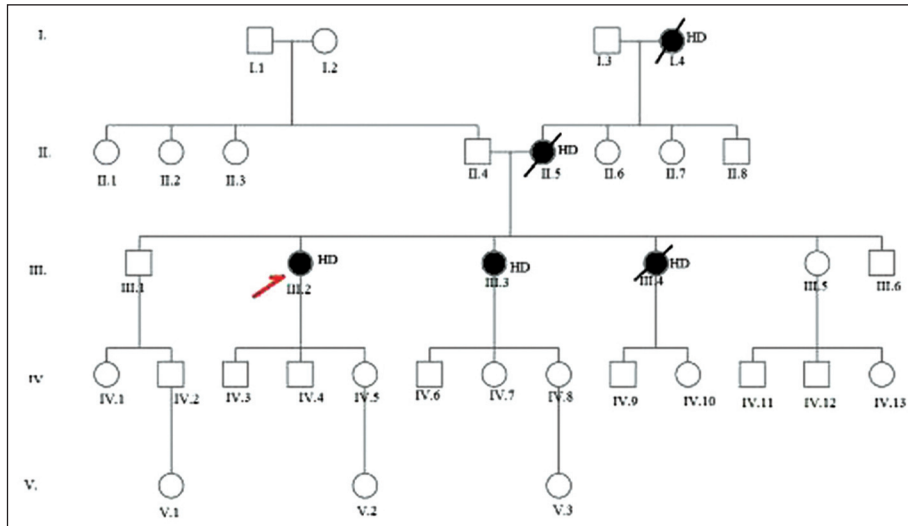
1. Hastaları çalışmamıza dâhil etme kriterimiz;
2. Korenin eşlik ettiği ilerleyici motor bozukluk (istemli hareketler de etkilenmiş olabilir)
3. Kognitif bozukluğu kapsayan mental bozukluk (kişilik değişiklikleri ve depresyon eşlik edebilir)
4. Aile hikâyesinde otozomal dominant kalıtım düşündürülenler,

Yapılan moleküler analizden HH ile uyumlu artmış CAG tekrar sayısı olan bireyler.

Hastaların öncelikle polikliniğimizde anamnezleri alınmıştır. Bu amaçla hastalığın başlangıç yaşı, başlangıç semptomları, özgeçmişlerinde kişilerin geçirdikleri ameliyat, nöbet ve kronik hastalık hikâyesi sorgulanmıştır. Sonrasında hastalar detaylı muayene edilerek nörolojik ve fizik muayene bulguları kaydedilmiştir. Hastaların dosyaları taranarak, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve diğer laboratuvar bulguları incelenmiştir. Soygeçmişlerini açıklayan, en az üç kuşak içeren detaylı pedigrîleri çizilmiştir ve böylece hastalığın antisipasyonu ve değişken ekspresivitesi (ifadelenmesi) (variable expressivity) belirlenmiş ve ailede benzer bulguları olan bireyler araştırılmıştır. 6 hastanın **HTT(IT15)** genindeki CAG tekrar sayıları ile hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın klinik şiddeti, Radyolojik ve laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Klinik incelemede HH'den şüphelenilen hastaların kanları, hizmet alımı kapsamında anlaşmalı laboratuvara gönderilerek HH'ye neden olan **HTT(IT15)** genindeki CAG tekrar sayıları tespit edilmiştir.

Bizim hastalarımızın tanısında kullanılan yöntem ise Kimerik ya da TP-PCR; kalıp üzerinde multipl ısıtma bölgelerine bağlı olarak farklı boyutlarda ampikonlar üreten bir PCR metodu olarak tanımlanabilir. Bu metod; Frajil X premütasyonları, tam mutasyonlar ve mozaik Frajil X örneklerinin saptanmasında kullanılır. Benzer şekilde HH örneklerindeki uzun allelin tespiti için de bir kimerik primer kullanılır.

HH'de iş akışı şu şekilde olmaktadır: Kimerik PCR'ın kullanılmasıyla, artmış tekrar (CAG) allelleri ile homozigot alleller tekrar dizilerinin var olup olmamasıyla kolayca ayırt edilebilir. Bu metod sayesinde ek PCR ve Southern Blot ihtiyacı ortadan kalkmaktadır.¹⁴ Bölümümüzde TP-PCR ile üçlü tekrar analizi yapılmadığı için, bu testler zamanında dış laboratuvardan hizmet alımı ile yapılmıştır. Çalışmamız; daha önce belirttiğimiz üzere retrospektif dosya taraması şeklindedir. Hastaların muayene ve klinik bulguları, bölümümüz ve nöroloji anabilim dalı ile birlikte ortaklaşa yapılmıştır. Ayrıca bu çalışmamız için elimizdeki verileri bildirmiş olup, ayrıca herhangi bir istatistik programı kullanılmamıştır.

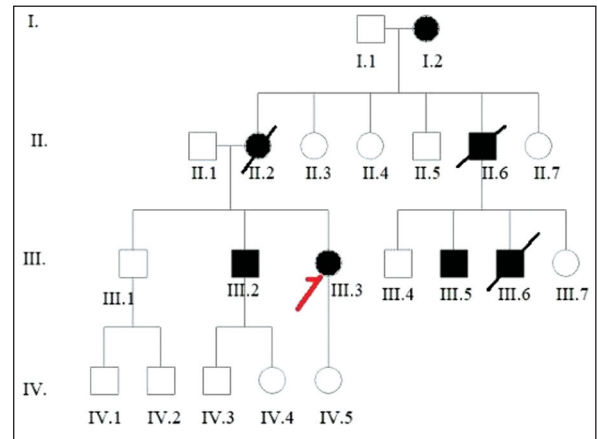


PEDİGRİ 1: Moleküler tanı yaşı 47, hastalığın başlangıç yaşı 37, CAG₄₅. Pedigrinde III-2'si başlangıç yaşı 28, II-5 5'in başlangıç yaşı 38.

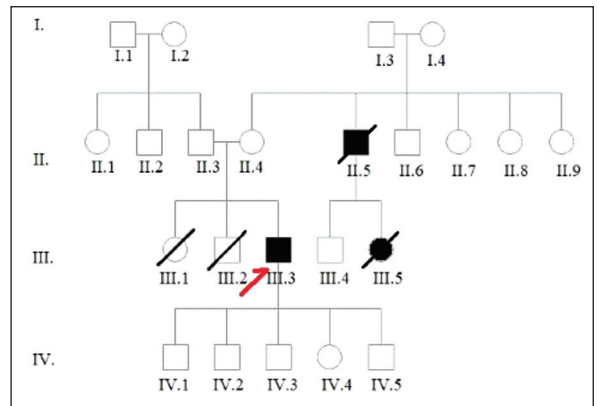
BULGULAR

Afyonkarahisar'ın farklı bölgelerinden, aralarında akrabalık bulunmayan 6 farklı hastanın *HTT(IT15)* genindeki CAG tekrar sayıları sırasıyla 45, 37, 40, 37, 40 ve 47 olarak saptandı. Hastalığın başlangıç yaşları sırasıyla 37, 48, 65, 54, 62 ve 36 olarak tespit edildi. Hastaların bazılarının (4/6) beyin MRG'lerinde hastalığa özgü patoloji saptanırken, bazılarında (2/6) herhangi bir patoloji saptanmadı. Tüm hastaların pedigr analizi yapıldı ve bazı hastalarda (5/6) klinik antipasyon, bazı hastalarda (2/6) ise değişken ekspresivite saptandı. Araştırmamızda toplam 6 hasta ve aile bireyleri (27) incelenmiştir. Hastalarımızın cinsiyet dağılımı 4 kadın, 2 erkekti. Hastalarımızda tespit ettiğimiz CAG tekrar sayısı ortalaması 41,1 idi. Hastalarımızda HH'nin semptom verme başlangıç yaşı ortalama (51,33±10,51) olarak hesaplandı. 3 hastada ağır, 2 hastada orta, 1 hastada ise hafif düzeyde kognitif fonksiyon etkilendiği tespit edildi.

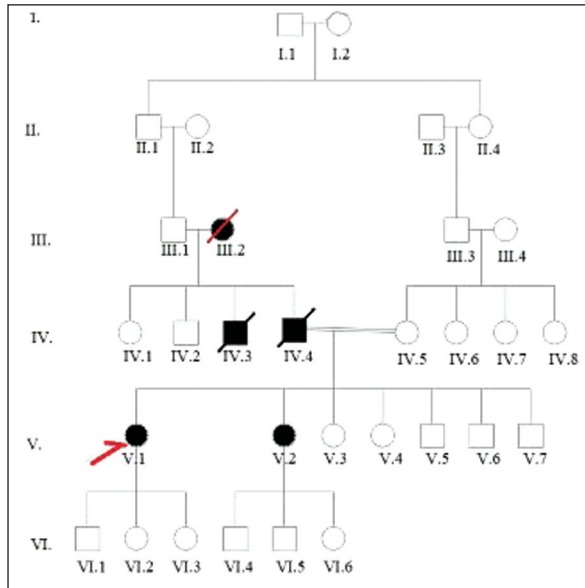
Pedigrilere aktarılan özellikleri ile hastalarımız düzenli olarak incelendi, moleküler tanı yaşı için polikliniğimize geldikleri tarih dikkate alındı. **Pedigr 1**'de 1967 doğumlu, 47 yaşında, CAG₄₅, 10 yıl önce (37 yaşında iken) istemsiz hareketler başlamış. **Pedigr 2**'de 1964 doğumlu, 53 yaşında, CAG₃₇, son 5 yıldır (48 yaşında iken) unutkanlıkla beraber heyecanlanınca artan istemsiz hareketler başlamış. **Pedigr 3**'te 1941 doğumlu, 75 yaşında, CAG₄₀, 10 yıldır (65



PEDİGRİ 2: Moleküler tanı yaşı 53, hastalığın başlangıç yaşı 48. CAG₃₇. Propositusun hastalık başlangıç yaşı 53 ve annesinde hastalığın başlangıç yaşının 65 olması antipasyon örneğidir.



PEDİGRİ 3: Moleküler tanı yaşı 75, hastalığın başlangıç yaşı 65. CAG₄₀.



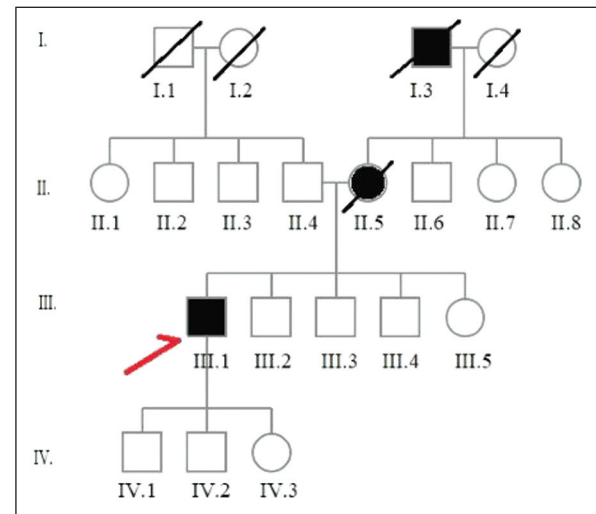
PEDİGRİ 4: Moleküler tanı yaşı 64, hastalığın başlangıç yaşı 54, CAG₃₇. Propositusun hastalık başlangıç yaşı 54 ve 70 yaşlarında ölen babasında ve amcasında hastalığın başlangıç yaşının 60-65 olması antisipasyon örneğidir.

yaşında iken) şikayetleri istemsiz tremor ve konuşma bozukluğu ile başlamış, son 1 yıldır biraz daha ilerlemiş. **Pedigri 4**'te 1952 doğumlu, 64 yaşında, CAG₃₇, 10 yıl önce (54 yaşında iken) el ve ayaklarında artmış istemsiz hareketler ile hastalık başlamış. **Pedigri 5**'te 1952 doğumlu, 66 yaşında, CAG₄₀, 4 yıl önce (62 yaşında iken) istemsiz hareketleri başlamış. **Pedigri 6**'da 1978 doğumlu, 39 yaşında, CAG₄₇, 3 yıldır istemsiz hareketleri var (36 yaşında iken), son bir yılda artmış.

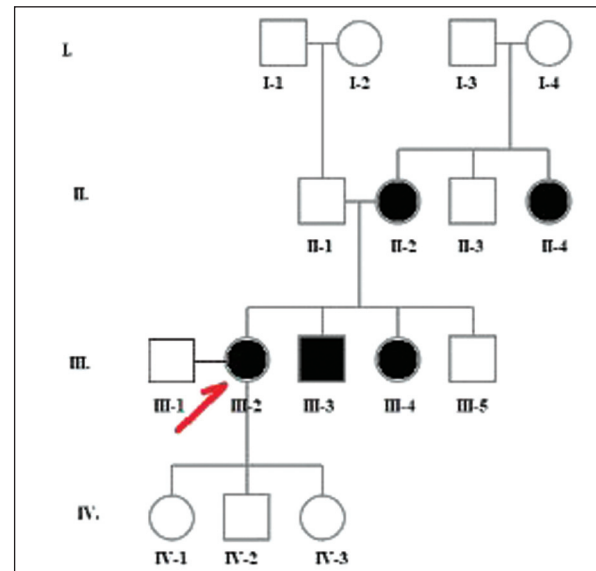
Antisipasyon yönünden pedigrilerde, hasta ve ebeveynlerinin hastalık başlangıç yaşları da değerlendirildi. Buna göre **Pedigri 1** için; probandin hastalık başlangıç yaşının 37, kızkardeşinin başlangıç yaşının 22, annelerinin hastalık başlangıç yaşının ise 38 olduğu saptandı. **Pedigri 2**'de ise; probandin hastalık başlangıç yaşının 48, annesinde hastalık başlangıç yaşının ise 65 olduğu saptandı. **Pedigri 4**'te probandin hastalık başlangıç yaşının 54, babasının hastalık başlangıç yaşının ise 62 olduğu saptandı. **Pedigri 5**'te probandin hastalık başlangıç yaşının 62, annesinde hastalık başlangıç yaşının ise 68 olduğu saptandı. **Pedigri 6**'da probandin hastalık başlangıç yaşının 36, annesinin hastalık başlangıç yaşının ise 40 olduğu saptandı. Pedigri örneklerinde görüldüğü

gibi, bir sonraki nesilde hastalığın başlangıç yaşının daha erken yaşta ortaya çıkması, antisipasyonun nesilden nesile geçtiğine örnek olarak verilebilir.

Soygeçmişleri incelendiğinde hastaların 5'inde anne tarafından, 1'inde baba tarafından kalıtıldığı tespit edildi. 1 hastanın baypas, diğerinde guatr cerrahisi geçirdiği tespit edildi. Hiçbir hastada nöbet ve kronik bir hastalık tespit edilmedi. Hastaların klinik, genetik ve radyolojik bulgularını içeren bilgiler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.



PEDİGRİ 5: Moleküler tanı yaşı 66, hastalığın başlangıç yaşı 62, CAG₄₀. Propositusun hastalık başlangıç yaşı 62 ve 80 yaşlarında ölen annesinde hastalığın başlangıç yaşının 68 olması antisipasyon örneğidir.



PEDİGRİ 6: Moleküler tanı yaşı 39, hastalığın başlangıç yaşı 36, CAG₄₇. Propositusun hastalık başlangıç yaşı 36 ve annesinde hastalığın başlangıç yaşının 40 olması antisipasyon örneğidir.

TABLO 1: Huntington hastalığına sahip hastaların klinik ve genetik bulguları.

| Vaka Nono | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P6 |
|---------------------------------|-----------------------------------|---|----------------------|-------------------------------------|------------|----------------------------|
| Cinsiyet | K | K | E | K | E | K |
| CAG tekrar sayısı | 45 | 37 | 40 | 37 | 40 | 47 |
| Başlangıç yaşı | 37 | 48 | 65 | 54 | 62 | 36 |
| Moleküler tanı yaşı | 47 | 53 | 75 | 64 | 66 | 39 |
| İstemsiz koreik hareket varlığı | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| Nöbet ve kronik hastalık öyküsü | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok |
| Geçirilmiş cerrahi | Yok | Guatr ameliyatı | Bypass | Yok | Yok | Yok |
| Ailede başka etkilenim | Anneanne, anne, iki kız kardeş | Anneanne, anne, erkek kardeş,dayı, dayıoğlu | Dayısı, dayı kızı | Babaanne, baba, amca, kız kardeş | Anne, dede | Anne, teyze, iki kardeş |
| Mental ve duygu-durum bozukluğu | Ağır düzey | Orta düzey | Hafif düzey | Hafif düzey | Orta düzey | Hafif düzey |
| Nöbet ve kronik hastalık öyküsü | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok |

TARTIŞMA

HH'de CAG artışı ile hastalığın başlama yaşı arasında ters orantı olmasına karşın, klinik bulgularla CAG tekrar sayısı arasında ilişki yoktur. Koreik hareketler, demansa kadar varan kognitif bozukluklar, psikiyatrik bulgular klinik tablonun temel özellikleridir. HH otozomal dominant ve cinsiyet ayrımı göstermeyen bir hastalıktır. Biz de polikliniğimizde kesin olarak Huntington tanısı koyduğumuz 6 hastanın klinik ve genetik bulgularını değerlendirdik.

HH'de daha önce yapılan çalışmalar, hastalarda CAG tekrar sayısının 30-70 arası değiştiğini, sağlıklı bireylerde 9-34 arası değiştiğini göstermiştir.¹⁵ Bizim hastalarımızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak CAG tekrar sayıları 37-47 arası değişmektedir.

CAG tekrar sayısı ile bulguların başlama yaşı arasında güçlü bir korelasyon vardır. Lee ve ark. 4.068 hasta ile yaptıkları geniş bir meta analizde HH'de CAG tekrar sayısı ile hastalığın başlangıç yaşının ters orantılı olduğunu göstermiştir.¹⁶ Biz de çalışmamızda Lee ve ark. bulgularını destekler yönde "CAG tekrar sayısı arttıkça, sonraki kuşakta hastalığın daha erken yaşta ortaya çıktığını tespit ettik."

HH her yaşta ortaya çıkabilse de (2-75 yaş) genelde geç semptom verdiği için dolayı, genellikle orta yaşta (35-40 yaş) Huntington tanısı almaktadır. Çalışmamızda, hastalarımızın ortalama moleküler tanı alma yaşını 59,33±6,0 olarak tespit ettik. Stout

ve ark. yaptıkları çalışmada, yeterli örnek ve nöro-kognitif değerlendirme yapıldığı takdirde klinik tanıdan önce, kognitif belirtilerin tespit edilebileceğini göstermişlerdir.¹⁷ Biz de benzer şekilde hastalarımızda kognitif bozulmanın, motor bulgulardan önce ortaya çıktığını tespit ettik. Hastalarımızın klinik bulgularının başlangıcı ile moleküler tanı almaları arasında geçen ortalama süre ise 7 yıldır. Ayrıca hastalarımızın bazılarında mental ve duygudurum bozukluklarını değerlendirdiğimizde, bazı hastalarda hafif, bazı hastalarda orta, bazı hastalarda ise ağır düzeyde etkilenim saptadık. Örneğin aynı tekrar sayısına sahip 2 hastamızı, P3 ve P5'i ele alalım. Hastalarımız aynı tekrar sayısına sahip olmalarına rağmen (CAG₄₀); mental ve duygudurum bozukluğu P3'te hafif düzeyde iken, P5'te orta düzeydedir. Aynı şekilde P2 ve P4 hastalarımızda da aynı üçlü tekrar sayısına sahip olmalarına rağmen (CAG₃₇) mental ve duygudurum bozukluğu P2'de orta düzeyde iken P4'de hafif düzeyde saptanmıştır. Her iki durum da değişken ekspresivite açısından Pedigriler ve **Tablo 1** incelendiğinde göze çarpmaktadır.

HH'de, istemsiz koreik hareketler en belirgin bulgulardan biridir. Yetişkin başlangıçlı HH'de kore görölme oranı %85'in üzerindedir. Kore patofizyolojisinde; Globus Pallidus Externa'da, Globus Pallidus Interna'ya göre GABA kaybı olduğu, bunun aksine Subthalamic Nucleus'ta ise GABA artışı olduğu görülmüştür.¹⁸ Yaptığımız çalışmada, hastalarımızın tümünde koreik hareket gözlemledik.

Mental ve kognitif etkilenim HH’de siktir. Bu durum subkortikal demansa bağlanmıştır. Subkortikal demans; yavaş, dizartrik konuşma, unutkanlık, apati, depresyon ile karakterizedir.¹⁹ Bizim de hastalarımızda mental ve duygudurum etkilenim bulguları mevcuttu. Bu açıdan da dikkatli olup aileler desteklenmeli ve eğitilmelidir.

SONUÇ

HH her ne kadar kliniği belirgin bir hastalık olsa da, ekspresivitesi ve kişiden kişiye değişen, heterojenitesi yüksek bir hastalıktır. Orta yaşlarda kişinin yaşam kalitesini bozan bu hastalık için, multidisipliner olarak yaklaşılması uygundur. Ayrıca her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve buna göre tedavi uygulanmalıdır. Santral sinir sistemi belirgin olmak üzere, organizmada birçok sistemi etkilediği için, multisistemik yaklaşmak da bu açıdan önemlidir.

Tartışmada belirttiğimiz gibi her hastanın klinik ve genetik etkilenimi farklı olmaktadır. Aynı üçlü tekrar sayısına sahip olmalarına rağmen, hastalarımızda farklı derecede klinik bulgular tespit edilmiş, aynı aile içerisinde bile farklı klinik bulgular nedeniyle değişken ekspresivite (variable expressivite) gözlenmiştir. Bu durum tıptaki “hastalık yoktur hasta vardır” ilkesini bize hatırlatmaktadır.

Founder etki özelliğini daha geniş kapsamlı incelemek üzere, Afyonkarahisar merkez ve ilçelerin-

den genetik polikliniğimize başvuran hastalarımızın kayıtları dikkatli bir şekilde tutulmakta ve hem klinik, hem de CAG tekrar sayısı artışları, antispasyon gözlenmesi ve değişken ekspresivitelerinin kayıt altına alınabilmesi adına çalışmalarımız devam etmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Muhsin Elmas, Serap Tutgun Onrat; **Tasarım:** Muhsin Elmas; **Denetleme/Danışmanlık:** Serap Tutgun Onrat; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Muhsin Elmas, Hayri Demirbaş, Ümit Can Yıldırım; **Analiz ve/veya Yorum:** SerapTutgun Onrat; **Kaynak Taraması:** Muhsin Elmas, Ümit Can Yıldırım; **Makalenin Yazımı:** Muhsin Elmas, Ümit Can Yıldırım, Serap Tutgun Onrat; **Eleştirel İnceleme:** Serap Tutgun Onrat; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Muhsin Elmas; **Malzemeler:** Muhsin Elmas.

KAYNAKLAR

- Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington disease. J Neuropathol Exp Neurol. 1998;57(5):369-84.[Crossref] [PubMed]
- Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington disease. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 2001;14(4):219-26.[PubMed]
- Sugars KL, Rubinsztein DC. Transcriptional abnormalities in Huntington disease. Trends Genet. 2003;19(5):233-8.[Crossref] [PubMed]
- Reiner A, Albin RL, Anderson KD, D'Amato CJ, Penney JB, Young AB. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988;85(15):5733-7.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Nance MA, Westphal B, Nugent S. Diagnosis of patients presenting to a Huntington disease (HD) clinic without a family history of HD. Neurology. 1996;47(6):1578-80.[Crossref] [PubMed]
- Aylward EH, Sparks BF, Field KM, Yallapragada V, Shpritz BD, Rosenblatt A, et al. Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. Neurology. 2004;63(1):66-72.[Crossref] [PubMed]
- Glascie FP, Byrne KE, Ashford LG, Johnson KL, Chang B, Strickland B. Accuracy of the Denver-II in developmental screening. Pediatrics. 1992;89(6):1221-5.[PubMed]
- Dyer RB, McMurray CT. Mutant protein in Huntington disease is resistant to proteolysis in affected brain. Nat Genet. 2001;29(3):270-8.[Crossref] [PubMed]
- Allitto BA, MacDonald ME, Bucan M, Richards J, Romano D, Whaley WL, et al. Increased recombination adjacent to the Huntington disease-linked D4S10 marker. Genomics. 1991;9(1):104-12.[Crossref] [PubMed]
- Daldin M, Fodale V, Cariulo C, Azzollini L, Verani M, Martufi P, et al. Polyglutamine expansion affects huntingtin conformation in multiple Huntington's disease models. Sci Rep. 2017;7(1):5070.[Crossref] [PubMed] [PMC]

11. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T, Fischer A, Liebetrau C, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res.* 2010;107(5):677-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Holzmann C, Saecker AM, Epplen JT, Riess O. Avoiding errors in the diagnosis of (CAG)_n expansion in the huntingtin gene. *J Med Genet.* 1997;34(3):264. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Andrew SE, Goldberg YP, Theilmann J, Zeisler J, Hayden MR. A CCG repeat polymorphism adjacent to the CAG repeat in the Huntington disease gene: implications for diagnostic accuracy and predictive testing. *Hum Mol Genet.* 1994;3(1):65-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Zhao M, Cheah FSH, Chen M, Lee CG, Law HY, Chong SS. Improved high sensitivity screen for Huntington disease using a one-step triplet-primed PCR and melting curve assay. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180984. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Snell RG, MacMillan JC, Cheadle JP, Fenton I, Lazarou LP, Davies P, et al. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nat Genet.* 1993;4(4):393-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Lee JM, Ramos EM, Lee JH, Gillis T, Mysore JS, Hayden MR, et al; PREDICT-HD study of the Huntington Study Group (HSG), Landwehrmeyer GB; REGISTRY study of the European Huntington's Disease Network, Myers RH; HD-MAPS Study Group, MacDonald ME, Gusella JF; COHORT study of the HSG. CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology.* 2012;78(10):690-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Stout JC, Paulsen JS, Queller S, Solomon AC, Whitlock KB, Campbell JC, et al. Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology.* 2011;25(1):1-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Storey E, Beal MF. Neurochemical substrates of rigidity and chorea in Huntington's disease. *Brain.* 1993;116(Pt 5):1201-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Turner MA, Moran NF, Kopelman MD. Subcortical dementia. *The British Journal of Psychiatry.* 2002;180(2):148-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]