

## HOMOZİQOT MED25 MUTASIYASI İLƏ ƏLAQƏLİ ZEHNİ GERİLİK SİNDROMU.

Mürsəlova Z.Ş., Rəhimova N.C., Abbasəliyeva A.İ.,

Ağayeva G.F.

*K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu*

*Bakı, Azərbaycan*

**Basel Vanagaite Smirin Yosef sindromu autosom-resessiv yolla ötürülən MED 25 geninin mutasiyası nəticəsində yaranan nadir rast gəlinən genetik zehni çatışmazlıq sindromudur. Ciddi fiziki və psixomotor inkişaf ləngiməsi, mikrocefaliya, anadangəlmə göz anomaliyaları, anadangəlmə ürək qüsurları, sidik-cinsiyyət anomaliyaları, sümük-oynaq sistemi patologiyaları, dəyişkən kraniofasial əlamətlər və qıcolma tutmaları kimi xüsusiyyətlər əksər xəstələrdə ortaq klinik əlamət kimi rast gəlinir. Bu məqalədə ekzom ardıcılığından istifadə edərək, pasiyentimizdə MED25-də p.(C.518 T>C p.Ile173Thr) homozigot mutasiyası olan Basel Vanagaite Smirin Yosef sindromu təsvir olunmuşdur.**

*Açar sözlər: Basel Vanagaite Smirin Yosef sindrom (BVSYS), MED25 geni, autosom resessiv, zehni çatışmazlıq, çoxlu anadangəlmə anomaliyalar.*

**Giriş.** Basel Vanagaite Smirin Yosef sindromu autosom-resessiv yolla ötürülən MED 25 geninin (19q13.33), mutasiyası nəticəsində yaranan nadir rast gəlinən genetik sindromdur [1]. Bu sindrom ciddi inkişaf geriliyi, müxtəlif kraniofasial, nevroloji, ürək və göz anomaliyalarla xarakterizə olunur. Hal-hazırda dünyada bu xəstəlik yalnız bir neçə pasiyentə qeydə alınmışdır. 2015-ci ildən bəri, bütün ekzom ardıcılığı vasitəsilə 20 xəstə MED25-də ümumi klinik xüsusiyyətlər və biallelik variantlarla təsvir edilmişdir ki, bu da BVSYS ilə əlaqəli fenotipin daha yaxşı tərifinə gətirib çıxarır [2,3].

Xəstəlik eyni İsrail kəndindən olan 4 ailədə təsvir edilmişdir [3]. Bundan əlavə, qohumluqda olan bir Braziliya ailəsində yeddi xəstə barədə məlumat təsvir olunmuşdur [4]. Bu yaxınlarda MED25.gene-də p.Ile173Thr variantı olan Livan ailəsini qeydə alınmışdır [5]. Dünyada Basel Vanagaite Smirin Yosef sindromun rast gəlmə tezliyi 1/1000000.

Bu sindrom ciddi inkişaf geriliyi,

müxtəlif kraniofasial, nevroloji, ürək və göz anomaliyalarla xarakterizə olunur. 2015-ci ildən bəri, bütün ekzom ardıcılığı vasitəsilə 20 xəstə MED25-də ümumi klinik xüsusiyyətlər və biallelik variantlarla təsvir edilmişdir ki, bu da BVSYS ilə əlaqəli fenotipin daha yaxşı tərifinə gətirib çıxarır [6,7].

Xəstələr əksər ortaq klinik xüsusiyyətlərlə həkimə müraciət edirlər. Körpəlikdən etibarən iməklənmə, gəzməmək, danışma ləngiməsi kimi psixomotor əqli inkişafdən geri qalırlar. Azərbaycanda isə Basel Vanagaite Smirin Yosef sindromu təsdiqini tapan yalnız bir xəstədir.

### **Klinik əlamətlər**

Basel Vanagaite Smirin Yosef sindromlu xəstələrdə mikrocefaliya, qısa boy və qidalanma çətinlikləri də var və eyni ailədə müxtəlif yetkinlərdə mandibulyar proqnatizm müşahidə edilmişdir. Təsvir edilən digər ümumi xüsusiyyətlərə 2-3-cü barmaqların sindaktiliyası, anadangəlmə ürək qüsurları (çəpər defektləri), sidik-cinsiyyət və göz anomaliyaları (katarak-

ta, mikrokornea, mikroftalmiya), hipotoniya və qıcolmalar daxildir. Daha az hallarda damaq yarığı, eşitmə itkisi, hipospadias, kifoz/skolioz, kamptodaktiliya, qaçırılmış baş barmaq, dirsək nahiyəsinin deviasiyası olan konusvari barmaqlar, üst-üstə düşən barmaqlar/ayaq barmaqları və hiperkonveks dirnaqlar kimi əlamətlər müşahidə olunur. Beyin görünlülmə pozğunluqları, məsələn, korpus kалlosumun incəlməsi, ventrikulomeqaliya, serebral atrofiya və polimikroqiriya tez-tez müşahidə olunur.

Diaqnoz klinik əlamətlərə, baş beyin vizualizasiya, molekulyar və sitogenetik müayinə tədqiqatlarına əsaslanır [3,4].

İşin məqsədi: 2023 –ci ildə Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunda müalicə alan xəstənin klinik və laborator mənzərəsinin təhlili.

**Material və metodlar:** 112 nömrəli xəstəlik tarixinin təhlili.

**Klinik müşahidə:** Xəstə 15.06.2019-cu il təvəllüdlü şikəyyətlərlə Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutuna pediatriya şöbəsinə daxil olmuşdur.

**Anamnesis morbi:** Ananın sözlərinə görə uşaq 1 həftədir xəstədir. Hipertermiya və öskürək, iştahsızlıq, halsızlıq qeyd olunub. Vəziyyətinin ağırlığına görə ətraflı müayinə və müalicə üçün Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutuna gətirilib.

**Anamnesis vitae:** Uşaq ananın I hamiləlik, I doğuşundandır. Uşaq vaxtında, təbii yolla 3200 qr bədən çəkisi ilə doğulub. Hamiləlik dövründə ana sitomeqalovirus və rubella virus infeksiyası ilə bağlı ambulator olaraq müalicə

və müayinə olunub. Xəstə sərt və yumşaq damaq bitişməməsi anomaliyası və anadangəlmə ürək qüsuru ilə doğulub. Xəstənin valideynləri 1 yaşında uşağın oturmaması, gəzməməsi, onurğanın kifoz şəklində əyilməsi şikayəti ilə nevroloqa müraciət etmişlər və genetik analiz nəticəsində 1 yaş 7 ayında Basel-Vanagait-Simirin Yosef sindromu diaqnozu təsdiqini tapmışdır. Valideynlər qohumdurlar (dayı oğlu-bibi qızı).

**Daxil olarkən vəziyyəti:** ağırdır. İntoksikasiya və kataral əlamətləri ön plandadır. Dərisi və görünən selikli qişaları solğun, təmizdir. Dərialtı piy toxuması zəif inkişaf etmişdir. Əsnəyi hiperemiyalıdır. Auskultasiya zamanı ağciyərlər üzərində sərt tənəffüs eşidilir. Ürək tonları kardır. Sistolik küy eşidilir. Aşağı ətraflarda hemiplegiya qeyd olunur. Qarnı yumşaq və ağrısızdır. Qaraciyər və dalaq palpasiya zamanı əllənmir. Fizioloji aktları sərbəstdir.

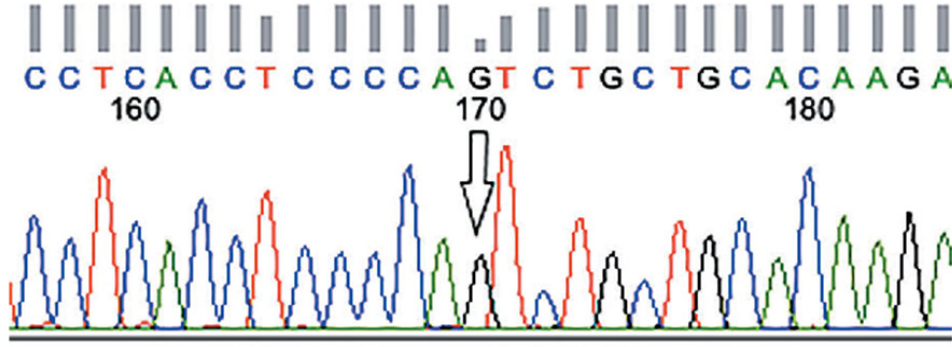
**Baxış zamanı xəstədə sindroma** xas qaşın və saçların seyrək olması, geniş alın, retrognathia, hipertelorism (gözlər arası məsafənin aralı olması), sərt və yumşaq damağın bitişməməsi kimi klinik əlamətlər müşahidə olunur.

#### **Aparılan müayinələr:**

Almaniyanın Genomik Tibb Mərkəzində xəstənin molekulyar genetik tədqiqi aparılıb. Ekzom ardıcılığından istifadə edərək, pasiyentimizdə MED25-də p.(C.518 T>C p.Ile173Thr) homozigot mutasiyasını göz, beyin, ürək, damaq, eləcə də, böyümə geriliyi, mikrosefaliya və ağır əqli gerilik anomaliyaları ilə xarakterizə olunan sindromun səbəbi kimi müəyyən edə bildik.

### **Test Result and interpretation**

Location	Phenotype	Variant	Zygosity	Gene/Locus	Inheritance	Classification
19q13.33 Exon 5	Basel-Vanagait-Simirin-Yosef syndrome	c.518 T>C (p.Ile173Thr)	Homozygous	MED 25	Autosomal recessive	Uncertain significance

**Homozygous variant of uncertain significance consistent with phenotype detected**

**Qanın ümumi analizi: 08.08.2023-**  
WBC - Leykositlər  $-6.25 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , RBC - Eritrosit  $-3.79 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ , HGB - Hemoqlobin  $-11.3 \text{ g/dL}$ , HCT - Hematokrit  $-36.1\%$ , PLT - Trombositlər  $-218 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ .

**16.08.2023-**WBC - Leykositlər  $-7.01 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , RBC - Eritrosit  $-4.62 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ , HGB - Hemoqlobin  $-13.9 \text{ g/dL}$ , HCT - Hematokrit  $-42.1 \%$ , PLT - Trombositlər  $-233 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ .

**19.08.2023-**WBC - Leykositlər  $-5.12 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , RBC - Eritrosit  $-3.86 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ , HGB - Hemoqlobin  $-11.5 \text{ g/dL}$ , HCT - Hematokrit  $-35.7 \%$ , PLT - Trombositlər  $-224 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ .

**Bakterioloji müayinələrin nəticəsi:** mikroorqanizm inkişaf etmədi.

**Sidiyin ümumi analizi:** rəngi Sarı/Samanı, Şəffaflığı Az bulanıq, Xüsusi çəkisi 1010, pH 6.5, Leykosit 6-7 g/s, Epitel 5-6 g/s, Duz kristalları urat duzları az miqdar, selik az miqdar.

**Seroloji müayinə:** Anti-CMV IgG (Sitomeqalovirus) 0.6 AU/mL, HSV tip 1 IgG (herpes) 0.15 IU/mL, Toxoplasma gondii IgM 0.13, Anti-CMV IgM (Sitomeqalovirus) 0.2 S/CO, HSV tip 1 IgM (herpes) 0.25, HSV tip 2 IgM (herpes) 0.13, HSV tip 2 IgG (herpes) 0.26, Toxoplasma gondii IgG.

**Nəcisin ümumi analizi:** rəngi qəhvəyi, konsistensiyası yumuşaq, selik yoxdur, qan yoxdur, leykosit 8-12 g/s, qurd yumurtaları aşkar olunmadı, parazitlər aşkar olunmadı.

**Sidiyin bakterioloji müayinəsi:** normal mikroflora inkişaf etdi.

**Hormonlar:** tiroid stimulyasiya edici hormon (TSH) 0.61  $\mu\text{IU/mL}$ , Sərbəst T4 (FT4) 1.45 ng/dL, Vitamin D (25-OH) Total

32.13 ng/mL, Sərbəst T3 (FT3) 2.84 pg/mL, Vitamin B12 834.3 pg/mL.

**Qanın biokimyavı analizi: 16.08.2023:** fosfor (P) 3.7 mg/dL, C - reaktiv zülal (CRP) 0.37 mg/L, albumin (qan) 4.1 g/dL, ferritin 72.36 ng/mL, kalsium (Ca) 8.4 mg/dL, kreatinin 0.75 mg/dL, alaninaminotransferaza (ALT) 11 U/L, aspartat aminotransferaza (AST) 12 U/L, dəmir (Fe) 110  $\mu\text{g/dL}$ , glükoza (aqlıq) 89 mg/dL, glikohemoqlobin (HbA1C) 3.7 %, fol turşusu 5.1 ng/mL, albumin (qan) 3.9 g/dL, kreatinin 0.48 mg/dL.

**19.08.2023:** C - reaktiv zülal (CRP) 8.11 mg/L, prokalsitonin (PCT) 2.25 ng/mL.

**Tam Abdomen USM 09.08.2023:** müayinə zamanı güclü meteorizm izləndi.

**Arxa ön döş qəfəsi rentgenoqrafiyası bir proyeksiyalı 09.08.2023:** hər iki ağciyərdə infiltrativ, ocaqlı kölgələr izlənmir. Hər iki tərəfdə kökyanı sahələrdə bronx-damar şəkli güclənib. Hər iki ağciyər kökü strukturludur. Sinuslar sərbəstdir. Rentgenoloji divararalığı kölgəsi genişlənməyib.

**Otorinolarinqoloqun konsultasiyası:** Yuxarı tənəffüs yollarının çox lokalizasiyalı digər kəskin infeksiyası. Qurd ağızlılıq.

**Nevroloqun konsultasiyası:** Uşaq serebral iflici. Mental inkişanın geriliyi.

**EXO-Kardiografiya - PDA (açıq botal axacaq) izlənilir, üzərində 40 mmHg, gradient izlənilir. Tənəffüs çatmamazlığı I<sup>0</sup>, minimal mitral çatışmazlıq, minimal pulmonar çatışmazlıq.**

**Baş beyin kompyuter tomoqrafiyası:** Baş beyin hər iki təpə nahiyələrində periventrikulyar qlioz ocaqlar. Üçüncü və yan

mədəciklərin, subaraxnoidal likvor sahələrin temporabazal nahiyələrdə dilatasiyası. Retro-serebellar araxnoidal kista.

**Göz tərəfindən dəyişikliklər** (göz yaş kanalının bağlı olması, işığa həssaslıq)

Obyektiv müayinəyə, anamnestik, klinik məlumatlar və laborator, instrumental müayinələrin nəticələrinə əsasən xəstəyə pnevmoniya, Basel Vanagaite Smirin Yosef sindromu diaqnozu qoyulmuşdur.

**Aparılan müalicə:** antibakterial terapiya: seftazidim, metronidazol infuzion terapiya Sol.NaCl 0.9%, Sol.Glucosae 5%, venadaxili immunoqlobulin G.

**Evə yazılarkən vəziyyəti və tövsiyələr:** Uşağın ümumi vəziyyəti nisbi kifidir. Vəziyyətinin nisbiliyi genetik sindromla əlaqəlidir. Aktivdir. İntoksikasiya əlamətləri

aradan qalxıb. Hərərəti normaldır. Tənəffüsü ritmikdir. Auskultasiya zamanı tənəffüs hər iki tərəfdə bərabər ötürülür. Ürək tonları ritmikdir. Qida və maye qəbulu adekvatdır. Fizioloji aktlar sərbəstdir. Xəstə yaxşılaşma sahə həkiminin və nevroloqun nəzarəti altında evə yazılır. Proqnoz xəstələyin ağırlığından asılıdır.

Nəticə olaraq qeyd etmək istəyirik ki, bizim klinik müşahidəmizdə də ədəbiyyatda göstərilən kimi sindroma xas klinik əlamətlər öz əksini tapmışdır.

Məqsədimiz Basel Vanagaite Smirin Yosef sindromlu uşaqların diaqnozunun erkən aşkarlanması, simptomların müalicəsinə multidisiplinar yanaşma, profilaktikasının vaxtında başlamasına və onların ömürlərinin uzanmasına, həyat keyfiyyətinin yüksəlməsinə nail olmaqdır.



## ƏDƏBİYYAT

1. Abouelhoda M, Sobahy T, El-Kalioby M, Patel N, Shamseldin H, et al. Clinical genomics can facilitate countrywide estimation of autosomal recessive disease burden. *Genet Med* 18: 1244–1249 (2016).
2. Alkuraya FS: Discovery of rare homozygous mutations from studies of consanguineous pedigrees. *Curr Protoc Hum Genet Chapter 6:Unit6.12* (2012).
3. Basel-Vanagaite L, Smirin-Yosef P, Essakow JL, Tzur S, Lagovsky I, et al: Homozygous MED25 mutation implicated in eye-intellectual disability syndrome. *Hum Genet* 134:577–587 (2015).
4. Figueiredo T, Melo US, Pessoa AL, Nobrega PR, Kitajima JP, et al. Homozygous missense mutation in *MED25* segregates with syndromic intellectual disability in a large consanguineous family. *J Med Genet.* 2015;52:123–127.
5. Nair P, Lama M, El-Hayek S, Sleymane GA, Stora S, Obeid M, Al-Ali MT, Delague V, Mégarbané A (2018) COQ8A and MED25 mutations in a child with intellectual disability, microcephaly, seizures and spastic ataxia: synergistic effect of digenic variants? *Mol Syndromol* 9:319–323. <https://doi.org/10.1159/000494465>
6. Pollack L., Prasad Ch., Goobie Sh. et al. Further delineation of Basel-Vanagaite-Smirin-Yosef syndrome: Report of three patients// First published: 23 April 2020, *American Journal of Medical genetics* // [odhttps://doi.org/10.1002/ajmg.a.61603](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61603).
7. Maini, I., Errichiello, E., Caraffi, S.G. et al. Improving the phenotype description