

Bir Sendrom, Farklı Fenotipler; Fragile X Sendromu

One Syndrome, Different Phenotypes: Fragile X Syndrome

Hilal AYDIN¹, İbrahim Hakan BUCAK², Haydar BAĞIŞ³

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye

²Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

³Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye



ÖZ

Amaç: Fragile-X sendromunda değişen derecelerde zihinsel gerilik, uzun ve dar yüz, öne çıkan alın ve çene yapısı, büyük kulaklar temel bulgulardır. Bu çalışmada Fragile X sendromu tanısı konulan olguların özgeçmiş-soygeçmiş, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve yakın klinik izlemlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Fragile X sendromu tanısı koyulan olguların klinik ve fizik muayene özellikleri, laboratuvar sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yaşları 5-14 yaş arasında değişen 5 erkek olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların tamamında değişen derecelerde mental retardasyon ve kaba yüz görünümü mevcuttu. Hastalarımızın polikliniğe en sık başvuru yakınması zihinsel gerilikti. İki hastada hiperaktivite, bir hastada kendine zarar verme, bir hastada unutkanlık ve enürezis mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen olguların tamamında nöromotor retardasyon olduğu ve bu nedenle özel eğitim aldığı, bir olgunun atipik otizm tanısı olduğu, bir hastanın ise dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHAB) nedeni ile ilaç kullanım öyküsü olduğu belirlendi. Hemogram ve biokimyasal parametreler normal aralıktaydı. İki hastanın kranial görüntülemesi normaldi, diğer hastaların kranial görüntülemesinde; Olgu 1'de bilateral hipokampal alanda subraknoid mesafede ılımlı artış, Olgu 3'te korpus kallosum gövde 1/3 arka kısım ve spleniumda hipoplazi, Olgu 4'te periventriküler posterior alanda T2A/FLAIR'de hiperintensite izlendi. Olguların 6-9 aylık izleminde herhangi bir sorunla karşılaşılma. Ailelere verilen genetik danışmanlık sonrasında bir olgunun iki erkek kardeşinde de Fragile X sendromu tanısı konularak özel eğitime yönlendirildi.

Sonuç: Genel pediatri polikliniği ve çocuk yan dal polikliniklerine her gün çok sayıda ta- nısı konulamayan mental retarde hasta başvurmaktadır. Uzun/dar yüz, öne çıkan alın/çene yapısı, büyük kulaklar, makroorşidizm ve zihinsel geriliği olan hastalarda ilk düşünmemiz gereken Fragile X sendromudur.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Fragile X sendromu, Zihinsel gerilik

ABSTRACT

Objective: The main findings in fragile X syndrome are varying degrees of mental retardation, a long, narrow face, a prominent forehead and chin, and large ears. The purpose of this study was to evaluate patient and family histories, clinical characteristics, laboratory findings, and close clinical follow-up of cases diagnosed with fragile X syndrome.

Material and Methods: Clinical and physical examination characteristics and laboratory results of cases diagnosed with fragile X syndrome were evaluated retrospectively.



AYDIN H : 0000-0002-2448-1270
BUCAK İH : 0000-0002-3074-6327
BAĞIŞ H : 0000-0002-1140-8058

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için etik kuruldan izin alındı (2019/3-33).

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **AYDIN H:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **BUCAK İH:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **BAĞIŞ H:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Aydın H, Bucak İH, Bağış H. Bir Sendrom, Farklı Fenotipler; Fragile X Sendromu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:471-475.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Hilal AYDIN
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Nöroloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye
E-posta: drhilalaydin@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 30.08.2019
Kabul tarihi / Accepted : 12.11.2019
Elektronik yayın tarihi : 25.03.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.613271

Results: Five male patients aged 5-14 years were included in the study. Varying degrees of mental retardation and a coarse facial appearance were present in all cases. The most common presentation symptom in our polyclinic was mental retardation. Hyperactivity was present in two patients, self-harm behavior in one, and forgetfulness and enuresis in one. Neuromotor retardation was present in all patients, who were therefore receiving special education, while atypical autism was diagnosed in one case and a history of drug use due to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) was present in another. Blood count and biochemical parameters were with normal ranges. Cranial imaging was normal in two patients, while a moderate increase in subarachnoid space in the bilateral hippocampal areas was observed in Case 1, hypoplasia in the splenium and the posterior 1/3 of the body of the corpus callosum in Case 3, and hyperintensity on T2A/FLAIR in the posterior periventricular area in Case 4. No problems were encountered during 6-9 month follow-up. Two brothers of one case were also referred for special education following genetic counseling provided for the families.

Conclusion: Increasing numbers of patients with undiagnosed mental retardation are presenting to pediatric general and side branch polyclinics. Fragile x syndrome is the first condition that should be considered in patients with a long/narrow face, a prominent forehead/jaw, large ears, macroorchidism, and mental retardation.

Key Words: Child, Fragile X syndrome, Intellectual disability

GİRİŞ

Fragile X Sendromu (FXS) erkeklerde görülen ailesel mental retardasyonun en sık nedenidir. Zihinsel geriliğe sebep olan Down Sendromundan sonra ikinci sıklıkla görülmektedir. FXS prevalansı erkeklerde 1/1667, kadınlarda 4/10000 olarak bildirilmektedir (1). Etiyolojide, X kromozomunun q27.3 bölgesinde bulunan Fragile X mental retardasyon 1 (FMR1) geninin 5' ucunda translyasyon olmayan bölgesindeki CGG üçlü nükleotid tekrar sayısının artışı rol oynamaktadır (2). Fragile X sendromunda değişen derecelerde zihinsel gerilik, uzun ve dar yüz, öne çıkan alın ve çene yapısı, büyük kulaklar temel bulgulardır. Fenotip olarak kuşaklar arasında ve cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada mental retardasyon nedeni ile çocuk nöroloji polikliniğine başvuran birbirinden farklı fenotipik özellik gösteren ve Fragile X sendromu tanısı konulan olguları sunmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çocuk Nöroloji polikliniğine 01.01.2017-31.06.2018 yılları arasında zihinsel gerilik ve kaba yüz görünümü nedeniyle takip edilen ve Fragile X sendromu tanısı konulan beş olgu retrospektif incelendi (Tablo I). Olgulara hastane kayıtlarından yaş, cinsiyet, özgeçmiş/soygeçmiş, fenotipik özellikleri, laboratuvar (hemogram, biyokimyasal parametreler, vitamin B12, tiroid fonksiyon testleri, folat, ferritin, 25 OH D vitamin düzeyi, genetik analizleri), kranial magnetik rezonans görüntülemeleri değerlendirildi. Çalışma için etik kuruldan izin alındı (izin no: 2019/3-33).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen beş olgunun yaş ortalaması 114 ± 38 ay (60-168 ay) ve olguların hepsi erkekti. Olguların tamamında değişen derecelerde mental retardasyon ve kaba yüz görünümü mevcuttu. Hastalarımızın polikliniğe başvuru şikayetleri değişkenlik göstermekle birlikte en sık klinik yakınma zihinsel gerillikteydi. Olguların ikisinde hiperaktivite (Olgu 3 ve 4), birinde kendine zarar verme (Olgu 1), birinde unutkanlık ve enürezis (Olgu 2) yakınması mevcuttu. Hastaların postnatal öykülerinde

hepsinde nöromotor retardasyon olduğu ve bu nedenle özel eğitim aldıkları belirlendi. Bir olgu (Olgu 4) atipik otizm nedeni ile dış merkezde takipte iken, bir olgunun (Olgu 3) ise dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHAB) nedeni ile ilaç kullandığı tespit edildi. Olgu 5 haricindeki vakalarda anne baba arasında akrabalık bağı yoktu. Olguların üçünün (Olgu 1,3 ve 5) soy geçmişinde mental retardasyonu olan aile bireyi öyküsü bulunmaktaydı. Olgu 3'te vitamin B12 düzeyi: 100 pg/ml'di ve olguya vitamin B12 tedavisi başlandı. Bütün olguların hemogram ve biokimyasal parametreleri ile iki olgunun (Olgu 1 ve 5) metabolik sonuçları normal aralıktaydı. Diğer üç hastanın metabolik tetkikleri yapılamadı. İki hastanın kranial görüntülemesi normaldi, diğer hastaların kranial görüntülemesinde anormal bulgular saptandı. Olgu 1'in dış merkezde çekilen kranial görüntülemesinde bilateral hipokampal alanda subaraknoid mesafede ılımlı artış, Olgu 3'te korpus kallosum gövde 1/3 arka kısım ve spleniumda hipoplazi, her iki lateral ventrikül oksipital hornunda ılımlı genişleme, Olgu 4'te periventrikuler posterior alanda T2A ve FLAIR'de hiperintensite izlendi. Olgularımızın tamamında Fragile X sendromu FMR- 1 Geni analizinde CGG tekrar sayısı >200 olduğu belirlendi. Olguların 6-9 aylık takibinde ek patoloji izlenmedi. Ailelere verilen genetik danışmanlık sonrasında Olgu 5'in iki erkek kardeşinde Fragile X sendromu olduğu belirlendi ve özel eğitime yönlendirildi.

TARTIŞMA

FXS; X kromozomu ile ilişkili kalıtsal bir hastalıktır ve Down Sendromundan sonra en sık görülen ikinci mental gerilik nedenidir. Sendromun etyolojisinde X kromozomunun q27.3 bölgesinde bulunan Fragile X mental retardasyon 1 (FMR1) geninin 5' ucunda, translyasyon olmayan bölgesindeki CGG üçlü nükleotid tekrar sayısının artışı rol oynamaktadır. FMR proteini nöronal gelişimde, sinaptik iletim ve elastisitede önemli görevler üstlenmektedir. Bu nedenle FMR proteininin hiç üretilmediği ya da miktarının önemli derecede azaldığı durumlarda nöronal etkilenme kaçınılmazdır. CGG üçlü nükleotid tekrar sayısı 50-200 arasında olduğu zaman premütasyondan bahsedilir, premütasyona sahip taşıyıcı olan bireylerin zeka ve fenotipleri normaldir. Premütasyon, sonraki kuşaklara aktarılırken tam

Tablo I: Olgularımızın özellikleri şematize edilmiş hali.

Olgu	Cinsiyet/ Yaş	Şikayet	Özgeçmiş	Soygeçmiş	Fenotip	Laboratuvar	Kraial Mrg
OLGU 1	E, 14Y	Kendine zarar verme	NMR ÖEA	Hala ve amcada MR	Uzun yüz, büyük kulak, makroorşidizm, sinofriz, prognatizm, ayırık dişler	Tandem MS aminoasit ve açıl karnitin, idrarkan aminoasit, amonyak ve laktat, hemogram ve biokimya normal	Bilateral hipokampal alanda subaraknoid mesafede ılımlı artış
OLGU 2	E, 10y	Unutkanlık, enürezis zeka geriliği	NMR ÖEA	Özellik yok	Geniş yüz, Obezite, burun kökü basık	Hemogram ve biyokimyasal parametreler normal	Normal
OLGU 3	E, 9y	Konuşmada anlaşılma, hiperaktivite	DEHAB nedeni ile risperidon metilfenidat kullanım öyküsü, ÖEA,NMR	Abilerde MR	Büyük kulak, Uzun yüz, basık burun, hipertelorizm, Malokluzyon	B12: 100pg/ml diğer laboratuvar tetkikleri normal	Korpus kallosum gövde 1/3 arka kısım ve spleniumda hipoplazi, her iki lateral ventrikul oksipital hornunda ılımlı genişleme
OLGU 4	E, 5y	Hiperaktivite	Atipik otizm tanılı, NMR	Özellik yok	Kepçe kulak, Uzun yüz, geniş alın	Hemogram ve biyokimyasal parametreler normal	Periventrikuler posterior alanda T2A ve FIAIR'de hiperintensite
OLGU 5	E,10y	Mental gerilik	YDYB ünitesinde sepsis ve solunum güçlüğü nedeni ile yatış, NMR	Akrabalık öyküsü mevcut Abi ve kardeşte MR (Genetik'e yönlendirilen hastalarda Fragile X sendromu tanısı konuldu)	Geniş yüz, kepçe kulak, Sinofriz	Tandem MS aminoasitaçıl karnitin, idrarkan aminoasit, amonyak ve laktat,hemogram ve biokimya normal	Normal

NMR: Nöromotor retardasyon, **ÖEA:** Özel eğitim alıyor, **DEHAB:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

mutasyona dönüşüm riski yüksek olduğu için önem taşımaktadır (1). Tam mutasyonda, CGG tekrar sayısı 200'den fazladır ve bu bireyler hastalık fenotipini tam olarak göstermektedirler. Zeka geriliği, uzun ve dar yüz, büyük kulaklar ve büyük testis bulgularına Martin Bell fenotipi denilmektedir (3,4). Yenidoğan döneminde ise hipotoni ve motor gerilik önemli klinik bulgular olarak dikkat çekmektedir. Bu dönemde ani bebek ölümlerinin sık görüldüğü yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Yenidoğan döneminde FXS sendromuna ait tipik klinik bulgular görülmediğinden dolayı bu dönemde hastalığın tanısını koymak oldukça zordur. Literatürde FXS olgularının doğum kilosunun hastanın kardeşlerine göre daha fazla ve baş çevresinin ise normal persantil eğrilerinin üstünde olduğu bildirilmiştir (5). Çalışmaya dahil edilen olguların hepsinde postnatal öykülerinde nöromotor gerilik dışında dikkat çeken bir bulgu yoktu. FXS'lu olgular cinsiyetlerine (kız/erkek); premutasyon veya tam mutasyon taşımalarına, yenidoğan/prepubertal/pubertal/postpubertal dönemde olmalarına göre klinik açıdan farklılıklar sergilemektedir (6,7). Zeka geriliği yaş

ilerledikçe özellikle ergenlik ve sonrasında belirginleşmektedir. Hastalarımızın tamamında değişen derecelerde mental retardasyonu mevcuttu. Ergenlik öncesi erkeklerin fizik muayenesinde en dikkat çekici özellik; belirgin ya da büyük kulaklardır ve yapılan çalışmalarda olguların %80'inin yaşlarına göre büyük kulaklara sahip oldukları belirtilmiştir. Uzun ve dar yüz puberte öncesi bireylerde nadiren görülmektedir. Olgularımızın hemen hepsinde değişen derecelerde kaba yüz görünümü mevcuttu. Vakaların tipik yüz görünümü ile ilgili ayrıntılı bulgular Tablo I'de paylaşılmıştır. Literatürde FXS'lu olgularda makrosefali sıklığı %50-81 arasında bildirilmiştir ancak hiçbir olgumuzda makrosefali bulunmamaktaydı (1).

Metakarpofalangeal eklemlerde hiperekstansibilite %60 oranında saptanmaktadır(1). Dört hastamızda (Olgu 1-3,5) eklem hiper-mobilitesi bulunmaktaydı. Pes planus olguların %50'sinden fazlasında ve pektus ekskavatum deformitesi ise %43 oranında görüldüğü rapor edilmiştir (1). Hiçbir hastamızda

Tablo II: Fragile X Sendromunun klinik özellikleri.

	Klinik karakterikler	Prevelans
Fiziksel	Uzun yüz Makrosefali Belirgin kulaklar Belirgin çene Pes planus Eklem hiper mobilitesi Makroorşidizm	%83; erişkinlerde daha yaygın oluşur %50-81 %75 %80; sadece erişkinlerde oluşur %29-69 %50-70; erişkinlerde daha az yaygın %95 adolesan ve erişkinlerde oluşur
Psikolojik	DEHAB Anksiyete Otizm spektrum bozukluğu	Erkeklerin %80'i ve kızların %40'ında %58-86 %30-60
Gelişimsel	Dil defisitleri Entellektüel bozukluk	Erkeklerin %100'ünde ve kızların %60-75'inde Erkeklerin %85'inde ve kızların %25-30'unda
Diğer	Strabismus Rekurren otit Gastrointestinal yakınmalar Obezite Nöbetler	%8-30 %47-75; ilk 5 yılda ortaya çıkar %31 %30-61 %15-20

pes planus ve pes ekskavatum deformitesi bulunmamaktaydı. Obezite %30-61 oranında bulunmakla birlikte sadece olgu 2'de vücut ağırlığı 97 persantilin üzerindeydi ve diğer olgularımızın vücut ağırlığı normal persantil aralığındaydı. Makroorşidizm %95 oranında adolesan ve ergenlik döneminde izlenir (1). Sadece 1 olgumuzda makroorşidizmi mevcuttu (Olgu 1). Fragile X sendromuna sahip olguların %20'sinde eşlik eden epilepsi olduğu vurgulanmaktadır. Serebellumdaki başlıca nörotransmitter olan gamaaminobutirik asitin (GABA) reseptör alt ünitesi geninin, Xq27.3'deki Fragile bölgeye yakın olması ve nöbet patofizyolojisinde GABA nöronlarının etkisi nedeni ile Fragile X mutasyonunun GABA reseptör alt ünite geninin fonksiyonunu da etkilediğini düşündürmektedir (8,9). Literatürün aksine çalışmaya dahil edilen olguların hiçbirinde epilepsi tanısı yoktu ve özgeçmişlerinde konvulziyon geçirdiklerine ait bilgiye rastlanılmadı.

Mevcut veriler ışığında olguların iki yaşına geldiklerinde konuşmada gerilik ve hiperaktivite şikayeti nedeni ile doktora başvurdukları görülmektedir. Pubertal dönemle birlikte hiperaktivite daha baskın hale gelebilmektedir. Olgu 3 dış merkezde dikkat eksikliği ve hiperaktivite tanısı ile takip ve tedavi edilmekte idi. Konuşma bozukluğu dikkat çekici bir bulgu olmakla birlikte konuşma zorlayıcı, dağınık, tekrarlayıcı, kekeleyerek ve patlayıcı tarzda olabilmektedir (10). Otizme ait klinik bulgular, pubertal dönemde erkek olguların önemli bir kısmında bulunmaktadır (11). Olgu 4 atipik otizm tanısı ile dış merkezde izlenmekte iken başvurduğu kliniğimizde Fragile X sendromu tanısı konuldu.

Adolesan dönemden itibaren hastaların %80'inde mitral valv prolapsusu ve %18-52'sinde progresif olmayan hafif aort kökü dilatasyonu saptanmaktadır. Bu bulgular, bağ dokusu displazisi ve anormal elastin yapısı nedeni ile meydana geldiği düşünülmektedir (12). Olguların hepsi çocuk kardiyolojiye yönlendirildi ve takiplerinde herhangi bir kardiyak patolojiye rastlanılmadı.

FXS'lu çocuklarda anormal beyin gelişimi ve kognitif disfonksiyon bildirilmiştir. FXS'lu bireylerin kranial magnetik rezonans görüntülemesi genellikle normaldir. Kranial görüntülemelerde anormallikler çoğunlukla diffuz atrofi ile hemisfer ve lobar kortikal hacmin artmasına bağlı olarak kortikal kalınlaşma izlenir. Bununla birlikte serebellar vermis ve superior temporal girusun boyutunun azalması, hipokampus, amigdala, caudat nukleus ve talamus hacimlerinde artmaya rastlanmıştır (13). Moro ve ark. (14) 2006 yılında yayınladıkları bir FXS'lu vakada periventriküler noduler heterotipi saptamışlardır. Sadece olgu 1'de literatür ile uyumlu olarak bilateral hipokampal alanda ilımlı artış izlendi. Olgu 3'te korpus kallosum gövde 1/3 arka kısım ve spleniumda hipoplazi, her iki lateral ventrikül okspital hornunda ilımlı genişleme, Olgu 4'te periventriküler posterior alanda T2A ve FLAIR'de hiperintensite saptandı. Olgu 3 ve 4 literatürde bahsedilmeyen kranial görüntüleme bulgularına sahiptir.

Uyku problemleri genel populasyona göre değerlendirildiğinde Fragile X sendromlu adolesan dönem hastalarda daha yaygın karşılaşılan klinik bir durumdur. Uykuya dalamama, gece uykudan uyanma, erken uyanma ve parasomniler gibi uyku bozuklukları izlenmekte iken uyku problemlerinin görülme sıklığı %26-%47 arasında değişmektedir (15,16). Çalışmaya dahil edilen olguların hiçbirinde mevcut uyku problemi yoktu ve takiplerinde de böyle bir şikayete rastlanılmadı.

Strabismus FXS'in fenotipik karakterlerinden biridir. Ekzotropya FXS'lu çocuklarda daha yaygın olarak saptanmaktadır (17). Çalışmaya dahil edilen olguların rutin göz muayenelerinde strabismus tespit edilmedi. Olgular göz bölümü ile ortak izleme alındı. Literatürden elde edilen veriler doğrultusunda hazırlanan FXS'a ait karakteristik özellikler Tablo II'de özetlendi.

FXS'unu Sotos Sendromu, Prader Willi Sendromu, Klinefelter Sendromundan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Sotos Sendromunda; aşırı boy uzunluğu, akromegalik görünüm, serebellar nistagmus, strabismus, sindaktili, megakolon ve hemihipertrofi gibi bulgular

ön plandadır (18). Prader Willi sendromunda; karakteristik yüz görünümü, obezite, genital anomaliler ve yenidoğan döneminde emme problemleri bulunmaktadır (19). Fragile X sendromlu bazı vakalarda Prader-Willi fenotipi olarak adlandırılan 'hiperfaji, obezite, hipogonadizm, gecikmiş puberte' gibi özellikler mevcuttur ve bu fenotipin olguların %5'ini oluşturduğu vurgulanmaktadır (20). Klinefelter Sendromunda; uzun boy, jinekomasti, küçük testis, önikoid görünüm karakteristik özellikleridir (21).

Sonuç olarak; genel pediatri ve çocuk yan dal polikliniklerine her gün çok sayıda tanısı konulamayan mental retardasyon nedeni ile başvuran hasta bulunmaktadır. Yukarıda belirtilen fenotipik özellik gösteren (uzun ve dar yüz, öne çıkan alın ve çene yapısı, büyük kulaklar, makroorşidizm) ve mental retardasyonu olan hastalarda ayırıcı tanıda ilk düşünmemiz gereken Fragile X sendromu olduğu bu çalışmada vurgulanmaktadır. Neticede bu olguların erken tanı koyulması sonucunda genetik danışmalık ve özel eğitim almaları sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

- Saldarriaga W, Tassone F, Gonzalez-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Fragile X syndrome. *Colombia Medica* 2014;45:190-8.
- Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991;65:905-14.
- Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome, human genome epidemiology review. *Genetics in medicine* 2001;3:359-71.
- Hagerman RJ, Hagerman PJ. *Fragile X Syndrome*. 3rd ed. Baltimore, The John Hopkins University Press. 2002.
- Turner G, Daniel A, Frost M. X-linked mental retardation, macroorchidism, and the Xq27 fragile site. *J Pediatr* 1980;96:837-41.
- Sobesky WE, Taylor AK, Pennington BF, Bennetto L, Porter D, Riddle J, et al. Molecular/ clinical correlations in females with fragile X. *Am J Med Genet* 1996;64:340-5.
- Pretto DI, Mendoza-Morales G, Lo J, Cao R, Hadd A, Latham G, et al. CGG allele size somatic mosaicism and methylation in FMR1 premutation alleles. *J Med Genet* 2014;51:309-18.
- Çarman KB. Normal neuromotor development of children. *Osmangazi Journal of Medicine* 2016;38:17-9.
- Kravis EB. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:724-8.
- Lozano R, Azarang A, Wilaisakditapakorn T, Hagerman JR. Fragile X syndrome: A review of clinical management. *Intractable Rare Dis Res* 2016;5:145-57.
- Akash R, Shergill J, Salcedo-Arellano M, Saldarriaga W, Duan XL, Hagerman R. Fragile X syndrome and fragile X-associated disorders. *F1000Res* 2017;6:2112.
- Hagerman RJ, Synhorst DP. Mitral valve prolapse and aortic dilatation in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1984;17:123-31.
- Hessl D, Rivera SM, Reiss AL. The neuroanatomy and neuroendocrinology of fragile X syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:17-24.
- Moro F, Pisano T, Bernardina BD, Polli R, Murgia A, Zoccante L, et al. Periventricular heterotopia in fragile X syndrome. *Neurology* 2006;67:713-5.
- Kronk R, Bishop EE, Raspa M, Bickel JO, Mandel DA, Bailey DB Jr. Prevalence, nature, and correlates of sleep problems among children with fragile X syndrome based on a large scale parent survey. *Sleep* 2010;33:679-87.
- Mindell JA, Meltzer LJ, Carskadon MA, Chervin RD. Developmental aspects of sleep hygiene: Findings from the 2004 National Sleep Foundation Sleep in America Poll. *Sleep Med* 2009;10:771-9.
- Hatton DD, Buckley E, Lachiewicz A, Roberts J. Ocular status of boys with fragile X syndrome: A prospective study. *J AAPOS* 1998;2:298-302.
- Tatton-Brown K, Cole TRP, Rahman N. Sotos syndrome. *Gene reviews*. 2004 Dec 17 In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle: University of Washington 1993-2016.
- Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *Gene reviews*. 1998 Oct 6 [Updated 2016 Feb 4]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle: University of Washington 1993-2016.
- Nowicki ST, Tassone F, Ono MY, Ferranti J, Croquette MF, Goodlin-Jones B, Hagerman RJ. The Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:133-8.
- Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Fragile X syndrome. *Colomb Med (Cali)* 2014;45:190-8.