

BİLİMSEL SEKRETERYA



Halaskargazi Mh. Rumeli Cad. Nur Apt.
No: 35-37 Kat: 3 Daire: 6 Şişli - İstanbul
Tel: 0212 632 86 33
Fax: 0212 632 86 33
E-posta: info@turkpediatri.org.tr
www.nmd2016.org

ORGANİZASYON SEKRETERYASI

MOTTO
www.motto.tc

MOTTO TURİZM
1394 Sk. Mimarşinan Mah. Dostluk Apt.
No: 13 Kat: 1 Daire: 4 Alsancak, Konak - İzmir
Tel: 0232 446 06 10
Fax: 0232 446 07 11
E-posta: info@motto.tc
www.motto.tc

SPONSORLAR

Shire

SANOFI GENZYME



DNA Laboratuvarları
Sağlık ve Biyoteknoloji
Hizmetleri A.Ş.

GENETİKS
İSTANBUL



3. NÖROMETABOLİK DİSMORFOLOJİ SEMPOZYUMU

10-12 MART 2016
BARBAROS POINT OTEL
İSTANBUL

PROGRAM & ÖZET KİTABI

3. NÖROMETABOLİK DİSMORFOLOJİ SEMPOZYUMU

10-12 MART 2016
BARBAROS POINT OTEL İSTANBUL



SEMPOZYUM BAŞKANI

Prof. Dr. Beyhan Tüysüz
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

DÜZENLEME KURULU

Çiğdem Aktuğlu
Ali Dursun
Derya Erçal
Nilay Güneş
Bülent Kara
Ertuğrul Kıyıkım
Sema Saltık
Cengiz Yalçinkaya

3. NÖROMETABOLİK DİSMORFOLOJİ SEMPOZYUMU

10-12 MART 2016
BARBAROS POINT OTEL İSTANBUL



Değerli Meslektaşlarımız;

Üçüncü Nörometabolik Dismorfoloji Sempozyumu'nun 10-12 Mart 2016 tarihlerinde İstanbul'da yapılacağını sevinçle duyurmak istiyorum.

Tüm ekzom dizileme yönteminin ve kromozomal mikroarray analizlerinin yaygınlaşması, nedeni bilinmeyen hastalıklarda genetik tanı oranını arttırmış, ortak patogenezi olan çok sayıda yeni hastalık grupları tanımlanmıştır. Bu toplantıda tüm ekzom dizileme ve kromozomal mikroarray klinik uygulamaları, vesiküler trafik bozuklukları ve golgi işleyiş bozuklukları gibi yeni yollarla ilgili hastalıkların yanı sıra genetik hastalıklarda tedavi uygulamaları tartışılacaktır.

İleri teknolojilerin genetikte kullanımı, nadir hastalıkları tanı, takip ve tedavisi odaklı bu interaktif sempozyumda isteyen her katılımcı konuşmacıdır. Her oturumda ana konular hakkında güncel ve öncelikli bilgiler değerli hocalarımız tarafından özetlendikten sonra sözlü bildiri sunumları yapılacaktır. Sözlü bildirimlerde, ana konularla ilgili sendrom tanısına yönelik araştırmalar, tedavi deneyimleri, laboratuvar çalışmaları ve olgu sunumlarına yer verilecektir. Ayrıca bu yıl ilk kez "Genetikte herhangi bir alanla ilgili olabilecek meslek hayatınızı etkileyen olgu" sunumları yapılacak ve "Genetik hayatımı değiştiren olgu" özel ödülü verilecektir.

Konuşmacıların değerli sunumları ile sempozyumun genetik, metabolizma ve nöroloji uzmanlarının ilgiyle ve heyecanla izleyebilecekleri bir bilim platform haline geleceğinin inancı içindeyim.

Bilgi ve deneyimleriniz ile zenginleşebilecek bu sempozyuma katılımınızdan ve sizleri bir kez daha ağırlamaktan mutluluk duyacağız.

Saygı ve sevgilerimizle;

Sempozyum Başkanı

Prof. Dr. Beyhan Tüysüz
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

4

KURS PROGRAMI

Genetik Uzmanları İçin Yeni Nesil Dizileme Kursu

5

SEMPOZYUM PROGRAMI

7

KONUŞMACI BİLDİRİLERİ

Neden Bazı Genleri Bulamıyoruz ?

Nurten Akarsu

Nörometabolik Hastalık Düşündüren Dismorfik Bulgular

Beyhan Tüysüz

Şizofrenide Yeni Genler

Bayram Yüksel

Essential Tremor ve Parkinsonda Fonksiyonel Çalışmalar

Ayşe Begüm Tekinay

Bilinmeyen Nörometabolik Hastalık Genlerinin Yeni Nesil Dizileme ile Tanımlanması

Mustafa Kılıç

Otozomal Resesif Mental Retardasyon: Bağlantılı İki Gen Mutasyonunun Kliniğe Etkisi

Zehra Oya Uyguner

Tedavi Edilebilir Bir Nörometabolik Hastalık; Serebrotendinöz Ksantomatozis

Sema Saltık

Array CGH

Birsen Karaman

SNP Array

Sibel Aylin Uğur

Lizozomal Hastalıklarda Tedavi

Fatih Süheyl Ezgü

SMA ve DMD'de Güncel Tedavi

Haluk Topaloğlu

Veziküler Trafik Bozuklukları

Ali Dursun

Glikolizasyon Bozuklukları (Patogenez ve Yolaklar)

A. Çiğdem Aktuğlu Zeybek

Biyomarkerlar / Metabolitler

Basri Gülbakan

Nörometabolik Hastalıklarda miRNA

Özgür Coğulu

Rasopati- RAS1- MEK/ERK Yolakları

Pelin Özlem Şimşek Kiper

Retinoik Asit Yolağı ve Anoftalmi/Mikroftalmi

Pelin Özlem Şimşek Kiper

42

SÖZEL BİLDİRİLER

64

POSTER BİLDİRİLERİ

GENETİK UZMANLARI İÇİN YENİ NESİL DİZİLEME KURSU

10 MART 2016

12.00 - 13.00	Öğle Yemeği	
13.00 - 13.05	Açılış: Beyhan Tüysüz	
13.05 - 13.20	Bilinmeyen hastalıklara yaklaşım	Ali Dursun
13.20 - 13.40	Yeni nesil dizileme: Giriş-genel bilgiler	Okay Çağlayan
13.40 - 14.20	Yeni nesil dizilemenin temeli	Bayram Yüksel
14.20 - 15.00	Biyoinformatiğin temeli	Mahmut Sağıroğlu
15.00 - 15.20	Kahve Arası	
15.20 - 16.00	Klinik ekzom dizileme	Köksal Özgül
16.00 - 16:20	Fonksiyonel çalışmalar	Didem Yücel Yılmaz
16.20 - 16.40	CRISPR/Cas9 teknolojisi ile hastalık modeli transgenik canlı oluşturulması	Haydar Bağış
16.40 - 17.10	Vaka örnekleri	Mahmut Sağıroğlu
17.10 - 17.40	Vaka örnekleri	Okay Çağlayan
17.40 - 18.10	Vaka örnekleri	Köksal Özgül

BİLİMSEL PROGRAM

1. Gün/ 11 Mart 2016

08.30 - 08.45	Açılış	
	Oturum başkanları:	Gönül Oğur / Cengiz Yalçinkaya
08.45 - 09.00	Ölümünün 1. yılında Prof. Dr. Ahmet Aydın	Mübeccel Demirkol
09.00 - 09.30	İstanbul Üniversitesi'nden Nobel Kimya Ödülüne: Aziz Sançar'ın Bilime Katkıları	Tayfun Özçelik
	Oturum başkanları:	Ferda Özkinay/ Serap Sivri
09.30 - 10.00	Yeni nesil genomik teknolojiler ve sağlıkta uygulamalar	Kaya Bilguvar
10.00 - 10.30	Neden bazı genleri bulamıyoruz	Nurten Akarsu
10.30 - 11.00	Kahve Molası	
	Oturum başkanları:	Meral Özmen/ Gülден Gökçay
11.00 - 11.30	Nörometabolik hastalıklara yaklaşım	Meral Topçu
11.30 - 11.50	Nörometabolik hastalık düşündürülen dismorfik bulgular	Beyhan Tüysüz
11.50 - 12.30	Tüm ekzon sekanslamanın klinik uygulamaları	
	Oturum başkanları:	Mine Çalışkan / Nursel Elçioğlu
11.50 - 12.05	Şizofreni de yeni genler	Bayram Yüksel
12.05 - 12.20	Essential tremor ve parkinsonda fonksiyonel çalışmalar	Ayşe Begüm Tekinay
12.20 - 12.30	Bilinmeyen nörometabolik hastalık genlerinin yeni nesil dizileme ile tanımlanması	Mustafa Kılıç
12.30 - 13.30	Öğle Yemeği	
	Oturum başkanları:	Sema Saltık/Munis Dündar
13.30 - 13.50	GLUT1 eksikliği sendromu fenotipleri	Bülent Kara
13.50 - 14.10	Otozomal resesif mental retardasyon: Bağlantılı iki gen mutasyonunun kliniğe etkisi	Oya Uyguner
14.10 - 14.20	Tedavi edilebilir bir nörometabolik hastalık; serebrotendinöz ksantomatozis	Sema Saltık
14.20 - 15.10	Nörogenetik hastalıklarda moleküler tanı I	
	Oturum başkanları:	Burak Tatlı/Eda Utine
	Yeni nesil dizileme ile mikrosefali hastalarında bilinen gen mutasyonları	Nilay Güneş
	Tüm Eksom Dizileme İle Joubert Sendromunda Moleküler Tanı	Firuze Erbek-Alp
	KIF1C Mutasyonuna Bağlı Komplike Herediter Spastik Parapleji	Esra Serdaroğlu
	Jüvenil parkinsonizmli bir ailede vakuolar depo maddesi ve FBX07 geninde saptanan bir mutasyon	Didem Yücel-Yılmaz
	Ekzom dizi analizi ile ATP8A2 (aminofosfolipid transporter protein) geninde saptanan yeni bir splaying mutasyonu	Didem Yücel-Yılmaz
15.10 - 16.00	Nörogenetik hastalıklarda moleküler tanı II	
	Oturum başkanları:	Mehmet Seven/Hasan Önal
	Mental retardasyon/multipl konjenital anomali ile izlenen 6 olguda tüm ekzom sekanslama sonuçları	Bilçay Akgün
	Klinik ön tanı, hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi tekniğinin başarısını artırıp maliyeti düşürmektedir: 40 ailede tanı deneyimi	Esra Işık
	Kliniğimizde tanı alan noronal seroid lipofusinozis'li 7 olgunun genotip-fenotip korelasyonu	Gözde Yeşil
	Chanarin dorfman sendromu: genotip-fenotip ilişkisi	Banu Nur
	Tedavi edilebilir bir nöropati; riboflavin transporter defekti	Uluç Yiş
16.00 - 16.30	Kahve Molası	
	Oturum başkanları:	Koray Boduroğlu/ Ferda Perçin
16.30 - 16.50	array CGH	Birsen Karaman
16.50 - 17.10	SNP array	Sibel Uğur İşeri
17.10 - 18.00	array incelemelerinin klinik uygulamaları	
	Oturum başkanları:	Nur Semerci/ Işıl Özer
	MEF2C ilişkili bir 5Q14.3 mikrolelesyon sendromu olgusu	Kanay Yazarbas
	Entelektüel yetersizlik ve epilepsinin eşlik ettiği 2 olguda array-CGH sonuçları	Gülsüm Kayhan
	Ağır büyüme geriliği gösteren nadir bir 12Q14 mikrolelesyon sendromu olgusu ve dengeli translokasyon birlikteliği	Engin Altundağ
	array CGH' de 2Q33.1-Q33.3 bölgesinde mikrolelesyon saptanan olgu	Hande Memiş
	array-CGH'de SLC6A3 bölgesini içeren 5P15.33 delesyonu saptanan infantil parkinsonizm olgusu	Hatice Mutlu Albayrak

BİLİMSEL PROGRAM

2. Gün/ 12 Mart 2016

08.30 - 09.30	Genetik hastalıklarda tedavi hedefleri	
	Oturum başkanları:	Derya Erçal / Neslihan Mungan
08.30 - 09.00	Lizozomal hastalıklarda tedavi	Fatih Ezgü
09.00 - 09.30	SMA ve DMD'de güncel tedavi	Haluk Topaloğlu
09.30 - 10.20	Lizozomal hastalıklar, SMA ve DMD moleküler tanı ve genişletilmiş klinik bulgular	
	Oturum başkanları:	Semra Hız Kurul / İlater Güney
	GM1 gangliosidozis ve morquio B hastalığı özellikleri gösteren bir olgu sunumu	Yasemin Kendir Demirkol
	Pompe hastalığında GAA geninde belirlenen mutasyon spektrumu ve yeni sekiz mutasyon	Esra Işık
	Becker miyotoni: akraba ailelerin çocuklarında görülen yeni mutasyonlar	İbrahim Şahin
	SMN1 geni ekson7-8 homozigot delesyonuna sahip spinal muskuler atrofi hastalarında SMN2 gen kopya sayısı ile klinik fenotip arasındaki ilişkinin araştırılması	Hakan Gürkan
	Spinal muskuler atrofi ve progresif myoklonik epilepsi birlikteliği	Edibe Pembegül Yıldız
10.20 - 10.50	Kahve Molası	
	Oturum başkanları:	Mübeccel Demirkol / Sinan Çomu
10.50 - 11.20	Veziküler trafik bozuklukları	Ali Dursun
11.20 - 11.50	Glikolizasyon bozuklukları (patogenez ve yolaklar)	Çiğdem Aktuğlu Zeybek
11.50 - 12.40	Nörometabolik hastalıklarda klinik ve moleküler tanı	
	Oturum başkanları:	Yasemin Alanay/Sultan Aydoğdu
	Müsküler distrofi kliniği ile gelen konjenital glikozilasyon bozukluğu olgusu	Gonca Bektaş
	Glutarik asidemi tip 2: dismorfolojik ipuçları veren metabolik bir hastalık	Özlem Akgün Doğan
	Ekzom dizileme ile aynı ailede iki resesif hastalık: yeni bir iskelet displazisi geni ve L2-hidroksiglutarik asidüri	Ertuğrul Kıyıkım
	Mitokondriyal hastalıklarda nöroradyolojik bulgular	Tanyel Zübarioğlu
	Krabbe hastalığı: yeni bir galc gen varyantının tespiti ile akraba evliliği yapmış ailede ayırıcı tanı sağlanması	FeYZa Nur Tuncer
12.40 - 13.30	Öğle Yemeği	
	Oturum başkanları:	Selda Hızel / Barış Korkmaz
13.30 - 13.45	Biyomarkerlar/metabolitler	Basri Gülbakan
13.45 - 14.00	Nörometabolik hastalıklarda miRNA	Özgür Çoğulu
14.00 - 14.20	Rasopati- RAPI- MEK/ERK yolakları	Özlem Kiper
14.20 - 14.35	Retinoik Asit Yolağı ve Anoftalmi/Mikroftalmi	C. Nur Semerci
14.35 - 15.30	Patogenez , yolaklar ve sendromlar	
	Oturum başkanları:	Seher Başaran /Adnan Yüksel
	Malin nöron hücrelerinde propolis'e yanıt olarak mirna ekspresyon analizi	Uğurcem Yılmaz
	Rasopatiler: NF1 geninde yeni bir mutasyon ve atipik iskelet bulguları olan nörofibromatozis tip 1 olgu sunumu	Ömer Faruk Karaçorlu
	Mikrosefali- lenfödem- koryoretinaldisplazi-mikroftalmi sendromlu bir olguda KIF11 gen mutasyonu ve 22Q11.2 mikrolelesyon birlikteliği	Emre Taşdemir
	Konjenital ağrıya duyarlılık sendromu: bir olgu sunumu	Ümran Çetinçelik
	Menkes sendromu : ATP7A mutasyonlu nadir bir olgu	Semra Gürsoy
15.30 - 16.00	Kahve Molası	
16.00 - 17.00	Nörometabolik sendromlar	
	Oturum başkanları:	Okay Çağlayan / Yaşar Cesur
	Otozomal resesif spinoserebellar ATAKSI-16'lı bir ailede, olası STUB-1 poliadenilasyon mutasyonunun, homozigote haritalama ile ekzom sekanslama metodları birlikteliğinde tanımlanması	Şehime G Temel
	Hereditör aritmi sendromu mu? Epilepsi mi? Yoksa herikisi de mi?	Şehime G Temel
	Nadir bir nörogenetik hastalık: vici sendromu	Emine Yasar
	Hemimegalensefali ve infantil spazmın eşlik ettiği clove sendromlu olgu	Sevim Şahin
	Conradi-hünermann-happle sendromu (x-linked dominant kondrodizplazi punktata 2) tanılı bir erkek olgu sunumu	Tuğba Kalaycı
	Çok nadir bir peroksizomal hastalık: rizomelik kondrodizplazi punktata tip3 tanılı bir hastada	Alper Gezdirici
17.00 - 17.50	Klinik hayatımızı etkileyen olgular	
	Oturum başkanları:	Nur Aydın/Erdoğan Soyuçen
	Progeria olgularım. Burcu'ya mektup	Nursel Elçioğlu
	Tekrarlayan pten gen mutasyonu saptanan iki kardeş: gonadal mozaiklik olgusu	Aslı Ece Solmaz
	5p delesyonu olan 3 kardeş: babada gonadal mozaikizm	Dilek Uludağ
	Otizmi olgularda moleküler karyotiplendirme yöntemi ile genetik etiyojinin aydınlatılması	Bilçaç Akgün
	Otizm spektrumu hastalıklarda doğumsal metabolik hastalık sıklığı	Ertuğrul Kıyıkım
17.50	Bildirici ödülleri dağıtımı ve kapanış	

3. NÖROMETABOLİK DİSMORFOLOJİ SEMPOZYUMU

10-12 Mart 2016, İSTANBUL

KONUŞMACI BİLDİRİLERİ

NEDEN BAZI GENLERİ BULAMIYORUZ?

A. Nurten Akarsu

Hacettepe Üniversitesi,
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,
Ankara

Gen haritalama yaklaşımları hastalıklara neden olan genlerin bulunması için en güçlü yöntemi oluşturmuştur. Özellikle Mendel hastalıklarında başarılı olan gen haritalama etkin bir klinik tanımlama, genetik modelleme, genom boyu SNP genotiplemeyi takip eden bağlantı analizleri, kritik bölgenin daraltılması ve sistematik mutasyon analizi aşamalarından oluşmaktadır. İnsan genom projesinin tamamlanmasından sonra hızla kullanıma giren yeni nesil dizileme araçları doğrudan gen içi varyantları tespit ederek hastalıklara neden olan genlerin bulunmasında büyük bir ivme kazanılmasına neden olmuştur. Ancak bu tip bir analizde sistematik olarak saptanan bölge bilgilerinin eksik oluşu, özellikle genomun kodlanmayan bölgelerinde yerleşik olan regülatör bölge mutasyonların saptanamaması, genomdaki kompleks kromozom anomalilerinin gözden kaçması, rastlantısal bulguların hastalık etkeni olarak yorumlanması, ekzom analizlerinde kapsanamayan bölgelerin mutasyonu barındırması gibi bir dizi eksiklikle sonlanmaktadır. Buna ek olarak bir grup varyantın bir grup hastalıkla eşleştirildiği tarama çalışmaları sıklıkla yayınlarda yer almakta ve hatalı yönlendirmeye yol açmaktadır. Sunuda yeni nesil dizileme yöntemlerinden tam verim alınabilmesi için sistematik gen haritalama yaklaşımı ile birleştirilmesi gerekliliğine değinilecek, bu alanda yaşanabilecek problemler örnekler üzerinden görselleştirilecektir.

NÖROMETABOLİK HASTALIK DÜŞÜNDÜREN DİSMORFİK BULGULAR

Beyhan Tüysüz

Istanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Yenidoğan veya bebeklik döneminde dismorfik bulguların varlığı öncelikle kromozomal hastalıkları ve diğer genetik sendromları düşündürse de, ayırıcı tanıda nörometabolik sendromlardan biri olabileceği akılda tutulmalıdır. Bazı dismorfik bulgular, özellikle gelişim geriliği, nörolojik ve metabolik semptomlar, göz, kalp, karaciğer ve böbrek bozukluklarından biri veya daha fazlası ile birlikteyse nörometabolik hastalıkların tanısı için çok önemli bir ipucu olabilir. Dismorfik bulgular çoğunlukla yüzde ve el-ayaktadır. Bu nedenle yüz ve el-ayak dikkatle muayene edilmesi, boyutları standart ölçümlerle kıyaslanıp, şekil farklılıkları ve özgün fenotiplerin tanımlaması ayırıcı tanı için elzemdir. Metabolik hastalıklarda intoksikasyon tipinde dismorfik bulgu ya yoktur yada çok hafiftir. Enerji metabolizması bozukluğu olan mitokondriyal hastalıklarda spesifik olmayan dismorfik bulgular vardır. Organel hastalıklarından peroksizomal ve lizozomal hastalıklarda dismorfik bulgular klinik tanı koyduracak kadar spesifiktir. Kompleks molekül hastalıkları grubundan sayılan glikolizasyon ve kolesterol metabolizması bozuklukları ve çok yeni bir grup metabolik hastalık olan veziküler trafik bozukluklarında ayırt edici dismorfik bulgular mevcuttur.

Tanısal Algoritma

Nörometabolik hastalıkların en önemli özelliği yenidoğan döneminden erişkine kadar belli bir yaşta başlayabilir olması ve mental ve motor fonksiyonlarda ilerleyici bozukluk yapabilmesidir. Bu nedenle **takip ve yaş dönemlerine göre dismorfik bulguların değerlendirilmesi çok önemlidir.**

1. Hastalığın başlangıç zamanına göre ayırıcı tanı: Organel hastalıklarından lizozomal ve peroksizomal hastalıklarda intrauterin dönemde toksik molekül varlığı veya faydalı bir metabolit yokluğu organogenezi bozduğu için yenidoğan döneminde dismorfik bulgular mevcuttur. Örneğin zelweger sendromu ve mukopolidosis tip II gibi. Bu grup hastalıklara “**metabolik displaziler**” de denmektedir. Yenidoğan döneminde intrauterin başlangıçlı olanlarda bulgular ağır olduğu için tanımak kolaydır ancak hafif dismorfik bulguyu ayırt etmek çok zordur. Bebeklik ve çocukluk döneminde ise dismorfik bulgular çocuk büyüdükçe, çoğunlukla da erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Bu durumda akla mutlaka lizozomal depo hastalıklarını getirmek gerekir. Özellikle sağlam çocuk takibinde ortaya çıkacak kaba yüz görünümü ve küçük eklemlerde hafif fleksiyon kontraktürü bu hastalıkların tanısı için çok önemli ipucu bulgularıdır. Böyle bir çocukta diğer sistem incelemeleri ile tanı doğrulanmalıdır. İleri çocukluk döneminde bulgu veren hafif tipleri daha çok romatizmal hastalıklarla karıştır bu nedenle idiyoPATİK juvenil artrit ön tanısıyla incelenen hastalarda eğer akut faz reaksiyonu bulgusu yoksa akla lizozomal depo hastalıklarını ve iskelet displazilerini getirmek gerekir. Peroksizomal ve mitokondriyal hastalıklar, glikolizasyon ve veziküler trafik bozukluklarında dismorfik bulgular doğumda mevcuttur.

2. Dismorfik bulguya göre ve sistem tutulumuna göre ayırıcı tanı: Bazı dismorfik bulgular belirli nörometabolik hastalıklarda daha sık görülür. Örneğin kaba yüz görünümü ve kornea bulanıklığı, eklemlerde fleksiyon kontraktürü ve deformiteler lizozomal depo hastalıklarına özgü bulgulardır. Peroksizomal hastalıklarda belirgin alın, geniş fontanel, burun kökü basıklığı, epikantal kıvrım, çekik gözler ve katarakt tipiktir. Ciltte hipo/hiper pigmente lezyonlar nörolojik ağırlıklı bir sendromları, ihtiyosis konjenital glikozilasyon bozuklukları, anjiokeratomlar Fabry hastalığını işaret edebilir.

Nörolojik muayenede yenidoğan/bebeklik döneminde ciddi hipotoni spinal muskuler atrofiyi akla getirirse de dismorfik yüz bulgularının olması durumunda, konjenital glikozilasyon bozuklukları, Prader-willi ve Zelweger sendromunu unutmamak gerekir. Göz muayenesinde katarakt ve glokom galaktozemi, glikozilasyon bozukluklarını, ektopik lens homosistinüri ve marfan sendromunu, göz dibinde kiraz lekesi görünümü sfingolipidozları, retinitis pigmentosa mitokondriyal hastalıkları, siliopatileri, seroid lipofuskinosisi ve metakromatik lökodistrofiyi, optik disk solukluğu , mitokondriyal ve peroksizomal hastalıkları akla getirmelidir. Biyokimyasal tetkikler tanıya yardım edebilir, kan kolesterol düzeyinin düşük olması Smith Lemli-Opitz gibi kolesterol düşüklüğü ile giden sendromları işaret edebilir. Son yıllarda serum alkalin fosfat değerlerinin yüksek olduğu epilepsi ve zihinsel gerilikle giden sendromlar (Hiperfosfatazya-mental retardasyon sendromu) tanımlanmıştır. Ayrıca serum CK yüksekliği kas hastalıklarını işaret etse de Berardinelli tip 4 gibi lipodistrofi bozukluğu sendromunu ve glikojen depo hastalıklarını düşündürmelidir. Dismorfik bulgularla birlikte iskelet sistemine ait bazı radyolojik bulgular klinik tanıya yardım eder: örneğin lizozomal depo hastalıklarında disostosis multipleks, peroksizomal hastalıklarda eklem çevresi kalsifikasyonu patognomonik bulgulardır. Bu sınıflamalar tanı ve ayırıcı tanıya yardımcı olabilecektir. Nörometabolik hastalıkların çoğu multisistemik tutulum gösterdiği için dismorfik çocukların ayrıntılı nörolojik, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem incelenmesi gerekmektedir.

ŞİZOFRENİDE YENİ GENLER

Bayram Yüksel

TÜBİTAK MAM GMBE, P.K. 21,
41470, Gebze Kocaeli

Prenatal ve postnatal nöral gelişim esnasında oluşan epigenomik bozuklukların nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisi açısından çok önemli olduğu bilinen bir gerçektir. Şizofreni ve bipolar gibi birçok psikiyatrik hastalık fenotipi gösteren geniş bir aileden; tek yumurta ikizi ve birbirinden farklı fenotip gösteren bireylerin ful genom metil profilinin çıkarılması, ikizler arasındaki epigenomik varyantların psikoz fenotipiyle ilişkilendirilmesini sağladı. Şizofreni ve bipolar ikizin ful genom bisülfid genom dizilerinin karşılaştırmalı analizi sonucunda, 404 tane istatistiki olarak önemli farklı metilasyon profilleri gösteren genomik lokasyon tespit edildi. Bu lokasyonların fonksiyonel analizleri sonucunda, sinaptik plastisitede (MMP16), nöral ağ formasyonunda (CAMD2), nöral ağ gelişiminde (NPTX2), hafıza oluşumunda (PCDH17) ve nöral farklılaşmada (SYNPR) gibi etkin genleri tespit ettik. Bu sonuçlar; nöral farklılaşma sırasında oluşan epigenomik bozuklukların doğrudan nöropsikiyatrik hastalıkların gelişimindeki önemini gösterdi. Ayrıca, RPTN lokasyonunun şizofrenili bireylerdeki görece daha fazla metilasyonu, bu proteinin şizofrenilerin kan serumunda daha öz gözlemlenmesi bilgisiyle uyumlu olup, bu proteinin hastalık prognozu için biyobelirteç olarak kullanılma olasılığını güçlendirdi. Kısaca; bu çalışma sonucu ile epigenomik varyasyonların psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasındaki önemi bir kez daha vurgulanmış oldu.

ESSENTIAL TREMOR VE PARKİNSON HASTALIĞINDA FONKSİYONEL ÇALIŞMALAR

Ayşe Begüm Tekinay

Bilkent Üniversitesi,
Ankara

Parkinson hastalığı, esansiyel tremor ve Parkinsonizm toplumda en sık görülen hareket bozukluklarından. Esansiyel tremorun toplumda görülme sıklığı %0,3-4 arasında değişirken, ileri yaşlarda bu oran yüzde 22'ye kadar çıkabilmektedir. Etkilenen kişilerin bir bölümünde ses ve baş titremesi de olabilir. PD'nin dikkat çeken semptomları ise motor sistem ile ilgili olup titreme, bradikinezi, rijidite ve postüral dengesizliği içerir. Toplumda görülme sıklığı 65 yaş ve üzeri insanlarda %1-2, 85 yaş ve üzeri insanlarda ise yaklaşık %4 oranındadır. ETM'in ilerleyen dönemlerde PD olarak bir dönüşüm geçirmesi ayrıca gözlenmiştir. Esansiyel tremorun etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik komponentlerin hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. 2014 yılında yayınlanan çalışmamızda HTRA2 geninde bulunan G399S mutasyonunun heterozigot olduğu bireylerde esansiyel tremor, homozigot olduğu bireylerde ise Parkinsonizm'le ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışma ile esansiyel tremor ve parkinsonizm arasındaki genetik nedensellik ilişkisi ilk kez gösterilmiştir. HTRA2 genindeki bu ve başka mutasyonların hayvan modellerinde motor nöron bozuklukları ile ilişkilendirildikleri daha önce gösterilmiştir. Bu konuşmada esansiyel tremor ve parkinsonizm arasındaki genetik ve fonksiyonel bağlantılar anlatılacaktır.

BİLİNMEYEN NÖROMETABOLİK HASTALIK GENLERİNİN YENİ NESİL DİZİLEME İLE TANIMLANMASI

Mustafa Kılıç

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları
Eğitim-Araştırma Hastanesi

Bu çalışmada kompleks fenotip sergileyen ve disiplinler arası çalışma ile ayrıntılı klinik ve laboratuvar değerlendirmesi yapılan, fakat tanı konulamayan genetik, metabolik/nörometabolik hastalığı olan toplam 14 aileden 22 hastaya tüm ekzom dizi analizi yapılarak hastalıklardan sorumlu genlerin tespit edilmesi ve hastaların tanı alması hedeflenmiştir.

Benzer klinik bulgulara sahip genellikle iki etkilenmiş hasta birey bulunan toplam 14 aileden 22 hastanın klinik ve laboratuvar incelemesi tamamlanmıştır. Genetik analizler için öncelikle hasta kardeş ve ebeveynlerde tüm ekzom dizi analizi yapıldı. Ekzom dizi analizi verileri literatürde tanımlanan hastalıklar ve bu hastalıklardan sorumlu genler için karşılaştırıldı.

Birinci ailede hasta bireylerde, C19orf12 geninde homozigot p.Gly69ArgfsX10 mutasyonu saptanarak 'mitokondriyal membran ilişkili nörodejenerasyon' tanısı konuldu. İkinci ailedeki hasta bireylerde CACNA1H geninde homozigot p.Asp975Asn mutasyonu saptanarak 'kanalopati' tanısı konuldu. Üçüncü ailedeki etkilenmiş bireyde SUCLA2 geninde homozigot p.144Thr145Glyfs mutasyonu saptanarak 'mitokondriyal DNA deplezyon sendromu, ensefalomyopatik form' tanısı konuldu. Dördüncü ailedeki etkilenmiş bireyde SACS geninde homozigot p.Arg581* mutasyonu saptanarak 'spinoserebellar ataksi' (ARSACS-Charlevoix-Saguenay) tanısı konuldu. Beşinci ailedeki etkilenmiş bireyde GPPR56 geninde p.Arg38Trp homozigot mutasyon saptanarak 'bilateral frontotemporal polimikrogr'i tanısı konuldu. Altıncı ailedeki etkilenmiş bireyde SCN1A geninde p.1475Gln_1476Lysfs homozigot mutasyon saptanarak 'Dravet sendromu' tanısı konuldu. Yedinci ailedeki hasta bireylerde '14q11-q22 (Chr14: 20182017-20404268 dup) delesyon sendromu' tanısı konuldu. Sekizinci ailedeki hasta bireyler '17p13.1 (Chr17: 9943008-10416015 dup) delesyon sendromu' tanısı aldı. Dokuzuncu ailede RYR1 geninde p.Gly1624Ser mutasyonu saptanarak konjenital myopati tanısı aldı. Onuncu ailede ACTN3 geninde p.Lys121Arg mutasyonu saptanarak egzersize bağlı rabdomyoliz riskini artıran bir polimorfizm saptandı. Onbirinci ailede MRPS24 (mitokondriyal ribozomal protein) geninde homozigot p.Arg113Trp mutasyon saptandı. Bu gen 'polyhen skoru: 0.97' ile daha önce tanımlanmamış kuvvetli bir aday gen olup, hastalığın ispatı için fonksiyonel çalışma yapılması planlandı. Oniki, Onüç ve ondördüncü ailelerde ise hastalık nedeni olabilecek kuvvetli bir aday gen bulunamadı.

Yeni nesil DNA dizi analizi yöntemleri ile tanısı konulamayan hastalarda tanı konulabilir ve yeni metabolik hastalıklar ve sorumlu genler tanımlanabilmektedir.

NONSENDROMİK ZİHİNSEL YETERSİZLİK: BAĞLANTILI BİR GEN VE İLİŞKİSİ

Zehra Oya Uyguner

İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Zihinsel yetersizlik (ZY), 18 yaş öncesinde tanı alan, kavramsal, sosyal ve nesnel alanlardaki bilişsel ve uyum beceri eksikliğidir (1). Dünyada okul çağı çocuklarının % 3'ünün bu sorunu gösterdiği bildirilmekte, zeka katsayısı 50'nin (IQ50) altında olan ağır vakaların prevalansının % 0,38 olduğu tahmin edilmektedir (2, 3). Yaklaşık % 60'ının çevre, % 25-50'sinin belli bir genetik mutasyona bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilen ZY'in etiyojisi, klinik bulguları gibi yüksek heterojenlik göstermekte, klinik ağırlığa paralel olarak genetiğin rolü artmaktadır (4, 5). ZY'in tek bulgu olduğu durumlar "nonspesifik/nonsendromik"; klinik, radyolojik ve biyolojik bulguların eşlik ettiği durumlar "sendromik" olarak değerlendirilmekte, ancak minör dismorfik, nörolojik ve psikiyatrik bulguların saptanması zor olabileceğinden sendromik ve nonsendromik ZY arasındaki sınır net olarak çizilememektedir (6).

Hafif ZY'de erkeklerin dişilere göre daha fazla etkilenmesi, X kromozomu üzerindeki genlerin sorumluluğunu düşündürse de araştırma sonuçları bu durumu kanıtlayamamaktadır (7). Sayısal ve yapısal kromozom anomalisi dışlanan etkilenmiş erkeklerin % 2-3'ünde ve dişilerin %1'inde FMR1 genindeki tekrar sayı artışlarının sorumlu olduğu bilinmektedir (8, 9). Klinik değerlendirmede, Hagerman(10) ve Buttler'in(11) Frajil-X sendromu puanlama sistemine göre $\geq 11/30$ alan erkek olgularda Fra-X saptama oranı % 15'e ulaşmaktadır (ITF, TGAD, Frajil X test verileri). Literatür ve OMIM bilgilerine göre, nonsendromik zihinsel yetmezlik ile ilişkisi tanımlanmış, X kromozomunda 33, otozomlarda 46'sı dominant, 30'u resesif toplam 76 gen bilinmektedir.

2007 yılında, yapısal ve sayısal kromozom anomalisi ve Fra-X sendromu dışlanmış sendromik ve nonsendromik erkek olgularda, X kromozomu üzerinde bilinen 90 geni içeren bir panel ile yapılan bir çalışmada, mutasyon saptama oranı, annenin zorunlu taşıyıcı olduğu olgularda % 42, iki erkek kardeşin etkilendiği olgularda % 17 ve sporadik olgularda % 10 olarak saptanmıştır (12). 2012 yılında, ağır ZY'i (IQ 50) olan 100 olguda yapılan tüm ekzom (WES) analizlerinde, 3 olguda X'e bağlı ailevi kalıtım, 2 olguda X'de de novo, bir olguda biri ailevi diğeri de novo birleşik heterozigot mutasyon ile otozomal resesif, 10 olguda ise otozomal de novo dominant mutasyon saptanmış ve mutasyon oranı % 16 ya ulaşmıştır (13). 2014 yılında yapılan bir başka çalışmada, ağır ZY'si (IQ50) ve/veya multipl konjenital anomalileri olan olgu grubunun (n=1489) % 12'sinde mikroarray ile (Affymetrix CytoscanHD), mikroarray ile anomali saptanmayan 100 olgunun % 27'sinde WES ile anomali saptanmış, WES ile anomali saptanmayan 50 olgunun % 42'sine tüm genom analizi (WGS) ile etiyopatogenez açıklanmıştır. Her bir teknolojinin yetkinliği kümülatif değerlendirildiğinde, olguların % 60'ında de novo, % 2'sinde kalıtsal mutasyonların saptandığı ve halen % 38'inin genetik bir tanı alamadığı bildirilmiştir (14). ZY'de etkilenmiş olgu sayısının çokluğuna karşın bugüne kadar yeterli genin saptanamaması paradoksununun, tüm ekzom ve genom dizi analizlerinin çözebileceği düşünülmektedir (15).

Yüksek genetik heterojenite gösteren ZY'de, ailevi olgular yeni ilişkili genlerin saptanması için çok önemlidir. 2006-2009 yılları arasında yürütülen TÜBİTAK destekli bir çalışmada, büyük bir nonsendromik ZY ailesinde, ilişkili gen araştırıldı.

İndeks olgu, nöromotor gelişme geriliği nedeniyle 12 aylık iken pediatrik nörolojide değerlendirilmiş ve kraniyal BT'si normal, ancak MRI'ı metabolik bir hastalık ya da perinatal asfiksiyi düşündürecek hafif miyelinizasyon gecikmesi ve ince korpus kallozum lehine değerlendirilmişti. 25 aylık ikinci MRI'da miyelinizasyon sorunu olmadığına karar verilerek nörometabolik hastalık dışlanmış, metabolik tarama, oftalmolojik, otorinolaringolojik inceleme, biyokimyasal testler, ve lizozomal enzim taraması sonuçları normal bulunmuştu. 24 aylık iken Genetik polikliniğimize yönlendirilen olguda kromozom anomalisi, subtelomerik bölge anomalisi ve Fra-X sendromu dışlandı. 29 aylık fizik muayenesinde mikrosefali olduğu (BÇ 46 cm, -2.5 SD) belirlendi. Aile ağacı analizinde izole ZY den etkilenmiş üç dayının olduğu belirlendi. Etkilenmiş iki dayının ve ebeveynlerinin baş çevresinin normal, bir dayının ise hafif mikrosefali (12,5 yaşında BÇ 51.5, -1,58 SD) olduğu belirlendi. Tüm etkilenmişlerin ebeveynlerinde akrabalık ilişkisi bulunmaktaydı. Olgumuzdaki mikrosefalinin 5 yaş kontrolünde de devam ettiği belirlendi (BÇ 48 cm, -2.7 SD). Tüm bu bulgularla olgumuz "otozomal resesif nonsendromik ZY" olarak değerlendirildi.

Ailede yapılan bağlantı analizi çalışmasında (Affymetrix GeneChip_ Human Mapping, 10K Array, version 2, 11.000 SNP) ilişkili gen kromozomda 1p21.1-13.3'de, LOD skoru 4.92 saptanan, 6.6 MB'lık, 78 gen içeren bir bölgeye bağlantılandı ve bu bölge OMIM'de MRT4 (%611107) olarak yer aldı (-16). Bu bölgedeki 28 gen Sanger dizileme yöntemi ile tarandı ve herhangi bir mutasyon saptanmadı.

2013 yılında yapılan ekzom analizi (HiSeq Illumina 2000, İleri Genom ve Biyoformatik Araştırma Merkezi, BİLGEM, Gebze-TÜBİTAK), 1p13.3'de bulunan *AMPD2* geninde yanlış anlamlı bir değişimin, ailenin tüm etkilenmişlerinde homozigot, anne ve babalarda heterozigot formda bulunduğu, *in silico* analiz programlarına göre 'patojenik etki' tahmini veren nitelikte bir değişim olduğu belirlendi (MutationTaster, SIFT, PolyPhen-2). Sanger dizi ile bu sonuçlar doğrulandı. 50 sağlıklı kontrole ait DNA örneğinde, 'PZR + RE' yöntemi ile yapılan incelemede bu değişime rastlanmadı. Ayrıca, BİLGEM'in ekzom veri kayıtlarında, 100 bağımsız DNA örneğinde de bu değişimin bulunmadığı belirlendi. Böylece, *AMPD2* geninde saptadığımız yanlış anlamlı değişimin 300 kontrol kromozomunda bulunmadığı belirlenerek, polimorfizm olasılığı dışlandı.

AMPD2 geninin kodladığı *adenosinmonofosfat deaminaz-2* enzimi, pürin metabolizmasında AMP'yi IMP'ye dönüştüren, hücre enerji metabolizmasında rol almaktadır. Memelilerde *AMPD2* dışında iki farklı *adenosinmonofosfat deaminaz* enzimi daha bulunmaktadır. *AMPD1* iskelet kaslarında yüksek oranda ifade edilir ve bi-allelilik mutasyonları insanda ekzersizle indüklenen miyopati ile ilişkilendirilmektedir (MIM 615511). *AMPD3* ise kemik iliğinde ve dalakta çok yüksek oranda ifade edilir ve bi-allelilik mutasyonları eritrositlerde *adenosinmonofosfat deaminaz* eksikliğine neden olan (MIM 612874) formudur. Transkriptom analizleri *AMPD2*'nin birçok transkript varyantı olduğunu (ensembl.org/Homo_sapiens), transkript profillemeye analizleri en yüksek mRNA düzeyinin kemik iliğinde bulunduğunu, immunohistokimyasal analizler, pankreasdaki Langerhans hücrelerinde ağır ve hafif izoformlarının (100,688 Da ve 92,071 Da), serebellumun Purkinje hücrelerinde ve tonsillerin yassı epitel hücrelerinde kısa formlarının bulunduğunu göstermektedir (17, 18).

2013 yılında Cell dergisindeki bir makalede, Pontocerebellar Hipoplazi tanılı (PCH) 30 olguda yapılan ekzom analizinde, pons, serebellum ve korpus kallozum hipoplazisi, epilepsi, spastisite, görme bozuklukları, huzursuzluk ve yutkunma güçlüğü bulguları (PCH9) gösteren beş olguda *AMPD2* geninde farklı homozigot mutasyonlar saptandı (MIM 615809)(19). 2015 yılında çıkan iki farklı yayında da, korpus kallozum agenezisi ve PCH ilişkili bulguları olan iki farklı ailede iki homozigot mutasyon daha saptanarak, sekiz farklı PCH ilişkili mutasyon gösterildi (20, 21). 2014 yılında kalıtsal spastik paraplejili 55 olguda yapılan ekzom analizinde, *AMPD2* genin uzun transkriptini etkileyen bir çerçeve kayması mutasyonu, bilişsel beceri kaybı olmayan iki etkilenmiş bireyli bir ailede saptandı (22). Makas tipi gait, 1-2 adımlık desteksiz yürüme, hipertonic spastisite, artmış derin tendon refleksi, pozitif klonus bulguları olan olguların birine ait MRI görüntüsü, periventriküler ak madde lezyonları ve ince korpus kallozum varlığını gösterdi ve bu olgular Spastik Parapleji tip 3 (SP-3) ile (MIM 615686) ilişkilendirildi. PCH olguları ile ilişkilendirilen *AMPD2* mutasyonları, genin hafif izoformunu kodlayan transkriptleri etkilerken, SP-3 ilişkili mutasyon uzun formu etkilemektedir.

Olgumuzda PCH bulgusunu araştırmak amacıyla, 14 yaşındayken yapılan beyin MRI'da herhangi bir anomali saptanmadı. Olgumuzun klinik değerlendirmesinde, 1-2 kelime konuşabildiği, tuvalet terbiyesinin olmadığı, huzursuz olduğu, 11 yaşlarında her hafta havale geçirdiği ve durumun ilaç ile kontrol altına alındığı öğrenildi.

Bu çalışma, *AMPD2* geninin 2007 yılında olgumuzda bağlantı analizinde bulunan MRT4 lokusundaki ilişkili gen olduğunu göstererek klinik spektrumuna yeni bir fenotip katmıştır. Şimdiye kadar otozomal resesif nonsendromik ve sendromik ZY ile ilişkisi tanımlı iki gen bilinmektedir. Bu genlerden biri, *ST3GAL3* olup, nonsendromik MR (MIM 611090) ilişkili iki, infantil epileptik ensefalopati (MIM 61506) ilişkili bir mutasyonu bildirilmiştir (23, 24). Diğeri *AIMP1* geni olup, nonsendromik ZY ilişkili bir, hipomiyelizan lökodistrofi tip 3 (MIM 260600) ile ilişkili üç mutasyonu bildirilmiştir (25, 26). Bilgimiz dâhilinde, *AMPD2* geni nonsendromik ve sendromik ZY fenotipi ile ilişkisi gösterilen üçüncü genidir. ZY'de yeni genlerin tanımlanması bilişsel fonksiyonun kompleks etiyolojisinin aydınlatılmasına katkı vermesi bakımından önemlidir.

Bu çalışmaya katkı sağlayanlar:

İleri Genomik ve Biyoinformatik Araştırma Merkezi ve Genetik Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK), Gebze, Kocaeli, Türkiye:
Zeliha Görmez, Duran Üstek, Orçun Haçarız, Mahmut Samil Sağıroğlu
Tıbbi Genetik AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi:
Güven Toksoy, Birsen Karaman, Seher Başaran, Hülya Kayserili

Kaynakçalar:

1. Association D-A P Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington: American Psychiatric Publishing 2013.
2. Roeleveld N and Zielhuis G A The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev. Med. Child Neurol.* 1997; 39: 125-132.
3. Crow Y J and Tolmie J Recurrence risks in mental retardation. *J. Med. Genet.* 1998; 35: 177-182.
4. Rauch A, Hoyer J, Guth S, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *American journal of medical genetics Part A* 2006; 140: 2063-2074.
5. McLaren J and Bryson S E Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *American Journal on Mental Retardation* 1987.
6. Ropers H-H X-linked mental retardation: many genes for a complex disorder. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2006; 16: 260-269.
7. Ropers H-H and Hamel B C X-linked mental retardation. *Nature Reviews Genetics* 2005; 6: 46-57.
8. Hagerman R J and Hagerman R The physical and behavioral phenotype. *Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment, and research* 2002; 3: 206-248.
9. Imbert G, Feng Y, Nelson D, et al. Genetic Instabilities and Hereditary Neurological Disorders. Eds Wells RD, Warren ST San Diego: Academic Press. 1998: 27-53.
10. Hagerman R J, Amiri K and Cronister A Fragile X checklist. *Am. J. Med. Genet.* 1991; 38: 283-287.
11. Butler M G, Mangrum T, Gupta R, et al. A 15 item checklist for screening mentally retarded males for the fragile X syndrome. *Clin. Genet.* 1991; 39: 347-354.
12. De Brouwer A P, Yntema H G, Kleefstra T, et al. Mutation frequencies of X-linked mental retardation genes in families from the EuroMRX consortium. *Hum. Mutat.* 2007; 28: 207-208.
13. de Ligt J, Willemsen M H, van Bon B W, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1921-1929.
14. Gilissen C, Hehir-Kwa J Y, Thung D T, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature* 2014.
15. Vissers L E, de Ligt J, Gilissen C, et al. A de novo paradigm for mental retardation. *Nat. Genet.* 2010; 42: 1109-1112.
16. Uyguner O, Kayserili H, Li Y, et al. A new locus for autosomal recessive non syndromic mental retardation maps to 1p21. *Clin. Genet.* 2007; 71: 212-219.
17. Uhlen M, Oksvold P, Fagerberg L, et al. Towards a knowledge-based human protein atlas. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28: 1248-1250.
18. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström B M, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347: 1260-1268.
19. Akizu N, Cantagrel V, Schroth J, et al. AMPD2 regulates GTP synthesis and is mutated in a potentially treatable neurodegenerative brainstem disorder. *Cell* 2013; 154: 505-517.
20. Alazami A M, Patel N, Shamseldin H E, et al. Accelerating novel candidate gene discovery in neurogenetic disorders via whole-exome sequencing of prescreened multiplex consanguineous families. *Cell reports* 2015; 10: 148-161.
21. Marsh A P, Lukic V, Pope K, et al. Complete callosal agenesis, pontocerebellar hypoplasia, and axonal neuropathy due to AMPD2 loss. *Neurology Genetics* 2015; 1: e16.
22. Novarino G, Fenstermaker A G, Zaki M S, et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science* 2014; 343: 506-511.
23. Hu H, Eggers K, Chen W, et al. ST3GAL3 mutations impair the development of higher cognitive functions. *The American Journal of Human Genetics* 2011; 89: 407-414.
24. Edvardson S, Baumann A M, Mühlhoff M, et al. West syndrome caused by ST3Gal III deficiency. *Epilepsia* 2013; 54: e24-e27.
25. Feinstein M, Markus B, Noyman I, et al. Pelizaeus-Merzbacher-like disease caused by AIMP1/p43 homozygous mutation. *The American Journal of Human Genetics* 2010; 87: 820-828.
26. Iqbal Z, Püttmann L, Musante L, et al. Missense variants in AIMP1 gene are implicated in autosomal recessive intellectual disability without neurodegeneration. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015.

TEDAVİ EDİLEBİLİR BİR NÖROMETABOLİK HASTALIK; SEREBROTENDİNÖZ KSANTOMATOZİS

Sema Saltık

İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD,
Çocuk Nörolojisi BD

Serebrotendinöz Ksantomatozis; CYP27A1 gen mutasyonu sonucu gelişen otozomal ressesif geçişli nadir bir lipid depo hastalığıdır. Klinik olarak sistemik ve nörolojik bulgular gözlenebilir. Nörolojik bulgular kognitif ve psikiyatrik sorunlar, piramidal bulgular, progressif ataksi, distoni, palatal miyoklonus olarak özetlenebilir. Bu çalışmada nörolojik bulgularla başvuran iki ayrı aileden toplam 4 serebrotendinöz ksantomatozis olgusu; nadir görülmesi ve tedavi edilebilmesi nedeniyle erken tanısı son derece önemli bu nörometabolik hastalığın özelliklerini vurgulamak amacı ile sunuldu.

Olgu 1: 13 yaş erkek hasta, yürümeye başladığı 2 yaşından beri yürüme bozukluğu ve 3 yaşında tethered kord tanısı ile operasyon öyküsü mevcut. Spastik paraparezi ve hafif derecede mental retardasyon tespit edildi. Kraniyal ve spinal MRG normal sınırlar içinde bulundu. Olgu 2: Olgu 1' in 12 yaşındaki erkek kardeşi, 5 yaşında başlayan yürüme bozukluğu yakınması mevcut. Kardeşi ile benzer muayene bulgusu, spastik paraparezi ve hafif derecede mental retardasyon tespit edildi. Kraniyal ve spinal MRG normal sınırlar içinde bulundu. Olgu 3: 17 yaşında erkek hastanın başvuru yakınması, ellerde titreme, dengesiz yürüme, hırçınlık ve okul başarısının düşük olmasıydı. Öyküsünden 6 yaşında bilateral katarakt operasyonu geçirdiği öğrenildi. Muayenede; kemik deformiteleri, ataksi, intansiyonel tremor, alt ekstremitelerde spastisite, mental retardasyon tespit edildi. Kraniyal MRG de; serebellar dentat nukleuslarda T2 ve FLAİR ağırlıklı görüntülerde hiperintensite saptandı. Olgu 4: Olgu 3' ün erkek kardeşi, dengesiz yürüme ve okul başarısında düşüklük yakınması mevcut. Tekrarlayan febril nöbet, düşme sonucu kalçada kırık, bilateral katarakt operasyonu öyküsü alındı. Muayenede pes ekinovarus deformitesi, ataksik yürüyüş ve mental retardasyon gözlemlendi. Kraniyal MRG de; serebellar dentat nukleuslarda T2 ve FLAİR ağırlıklı görüntülerde hiperintensite saptandı. Tüm hastaların yapılan metabolik tetkiklerinde bir özellik saptanmazken, ekzom sekanslama ile CYP27A1 geni moleküler analizlerinde homozigot mutasyon (+) bulundu. Hastalar kenodeoksikolik asit tedavisi başlanarak izleme alındı.

Nörolojik bulgularla başvuran olgularda tedavi şansının varlığı nedeniyle erken dönemde ayırıcı tanıda Serebrotendinöz Ksantomatozis de düşünülmelidir.

ARRAY CGH

Birsen Karaman

İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Canlı yenidoğanlarda % 2-3 oranında saptanan konjenital anomalilerin % 20 ila % 50'sinden kromozom anomalileri sorumludur. Bu nedenle, fiziksel doğum kusurları, zihinsel ve gelişimsel engelli çocuklarda etiyojinin aydınlatılmasında kromozom anomalilerinin araştırılması gerekmektedir (1, 2).

Kromozom anomalilerinin tanımlandığı 1956 yılından günümüze kadar olan süreçte teknolojik gelişmelere paralel olarak kilobazlar düzeyindeki dengesiz kromozom anomalilerinin tanısı olası hale gelmiştir. Sayısal ve >5 Mb'lık yapısal kromozom anomalileri standart ya da yüksek çözünürlüklü karyotipleme yöntemleriyle saptanabilir. Ancak, >550 bant düzeyindeki sitogenetik analizlerde dahi hassasiyet 3-5 Mb ile sınırlıdır. 1980'li yıllardan beri uygulanan *In Situ Hybridization* (FISH) tekniği bu hassasiyeti arttırmış ancak bilinen sendromlar ya da hedef bölgelere yönelik çalışmalarla sınırlı kalmıştır (3).

90'lı yıllarda FISH tekniğinin tüm kromozomları kapsayacak ve kontrol DNA'sı ile incelenecek olgu DNA'sının karşılaştırmalı olarak kromozomlar üzerinde hibridizasyonu esasına dayalı *Comparative Genomic Hybridization* (CGH) teknolojisi, bugün kullanılan array tabanlı CGH (a-CGH) ya da mikroarray teknolojilerinin geliştirilmesine temel oluşturmuştur.

a-CGH tekniği ilk olarak Solinas-Toldo ve ark. tarafından 1996 yılında geliştirilmiş ve iki farklı floresan boya ile etiketlenmiş referans ve hasta DNA'ları cam bir slayt üzerinde immobilize edilmiş ve DNA ile hibridizasyonu sağlanmış ve çok sayıda farklı genomik lokusdaki DNA kopya sayısı farklılıklarının (*Copy Number Variation*=CNV) karşılaştırmalı olarak analizi mümkün olabilmıştır (2,4,5).

Tek Nükleotid Polimorfizmleri (*Single Nucleotide Polymorphisms*: SNP) ve Kopya Sayısı Farklılıkları (CNV) bireyler arasındaki genom çeşitliliğini oluşturan farklılardan ikisidir. Genomda 300 bazda bir görülen tek nükleotid değişimleri (transitions, transversions) "tek nükleotid polimorfizmleri" (SNPs) olarak adlandırılır. 1000 baz çiftinden (1 kb) daha büyük yapısal değişiklikler "Kopya Sayısı Farklılıkları" (CNVs) olarak adlandırılır. Bireyler arasındaki farklılıkların genomik temellerinin anlaşılmasında insan genom projesi ve sonrasında gerçekleştirilen genom araştırmalarının katkısı tartışılmaz. Kopya sayısı değişikliklerinin toplandığı veri tabanı olan *Database of Genomic Variations* (<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>)'a göre son yıllarda tanımlanan CNV'lerin sayısı artmış ve hastalık ilişkili olabilecek 50 bp uzunluğunda dahi CNV'ler tanımlanmıştır (3,4,5,6). CNV'ler bir genin tamamını, gen parçalarını, çok sayıda geni, regülatör elementleri içerebilir veya gen dışı bölgelerde bulunabilir.

Kromozom anomalilerinin tanımlandığı 1956 yılından günümüze kadar olan süreçte teknolojik gelişmelere paralel olarak kilobazlar düzeyindeki dengesiz kromozom anomalilerinin tanısı olası hale gelmiştir. Sayısal ve >5 Mb'lık yapısal kromozom anomalileri standart ya da yüksek çözünürlüklü karyotipleme yöntemleriyle saptanabilir. Ancak, >550 bant düzeyindeki sitogenetik analizlerde dahi hassasiyet 3-5 Mb ile sınırlıdır. 1980'li yıllardan beri uygulanan InSituHybridization (FISH) tekniği bu hassasiyeti arttırmış ancak bilinen sendromlar ya da hedef bölgelere yönelik çalışmalarla sınırlı kalmıştır (3).

90'lı yıllarda FISH tekniğinin tüm kromozomları kapsayacak ve kontrol DNA'sı ile incelenecek olgu DNA'sının karşılaştırmalı olarak kromozomlar üzerinde hibridizasyonu esasına dayalı ComparativeGenomicHybridization(CGH) teknolojisi, bugün kullanılan array tabanlı CGH (a-CGH) ya da mikroarray teknolojilerinin geliştirilmesine temel oluşturmuştur.

a-CGH tekniği ilk olarak Solinas-Toldo ve ark.tarafından 1996 yılında, geliştirilmiş ve iki farklı floresan boya ile etiketlenmiş referans ve hasta DNA'larıcama bir slayt üzerinde immobilize edilmiş ve DNA ile hibridizasyonu sağlanmış ve çok sayıda farklı genomiklokusdaki DNA kopya sayısı farklılıklarının (CopyNumberVariation=CNV) karşılaştırmalı olarak analizi mümkün olabilmıştır(2,4,5).

Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SingleNucleotidePolymorphisms: SNP) ve Kopya Sayısı Farklılıkları (CNV) bireyler arasındaki genom çeşitliliğini oluşturan farklılardan ikisidir. Genomda 300 bazda bir görülen tek nükleotid değişimleri (transitions, transversions) "tek nükleotidpolimorfizmleri" (SNPs) olarak adlandırılır. 1000 baz çiftinden (1 kb) daha büyük yapısal değişiklikler "Kopya Sayısı Farklılıkları" (CNVs) olarak adlandırılır. Bireyler arasındaki farklılıkların genomik temellerinin anlaşılmasında insan genom projesi ve sonrasında gerçekleştirilen genom araştırmalarının katkısı tartışılmaz. Kopya sayısı değişikliklerinin toplandığı veri tabanı olan Database of GenomicVariations (<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>)'a göre son yıllarda tanımlanan CNV'lerin sayısı artmış ve hastalık ilişkili olabilecek 50 bp uzunluğunda dahi CNV'ler tanımlanmıştır (3,4,5,6). CNV'ler bir genin tamamını, gen parçalarını, çok sayıda geni, regülatör elementleri içerebilir veya gen dışı bölgelerde bulunabilir. Canlı yenidoğanlarda % 2-3 oranında saptanan konjenitalanomalilerin % 20 ila % 50'sindenkromozom anomalileri sorumludur.

Bu nedenle, fiziksel doğum kusurları, zihinsel ve gelişimsel engelli çocuklarda etiolojinin aydınlatılmasında kromozom anomalilerinin araştırılması gerekmektedir (1,2).

Kaynaklar

1. Battaglia A, Bianchini E, Carey JC: Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. *Am J Med Genet* 1999, 82:60-66.
2. Edelman L, Hirschhorn K. Clinical utility of array CGH for the detection of chromosomal imbalances associated with mental retardation and multiple congenital anomalies. *Ann NY Acad Sci.* 2009 Jan;1151:157-66. Review.
3. Leonard H, Wen X: The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard DevDisabil Res Rev* 2002, 8:117-134.
4. Pollack JR, Perou CM, Alizadeh AA, Eisen MB, Pergamenschikov A, Williams CF, Jeffrey SS, Botstein D, Brown PO. 1999. Genomewide analysis of DNA copy-number changes using cDNA microarrays. *Nat. Genet.* 23(1): 41-46.
5. Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, Nickolenko J, Benner A, Dohner H, Cremer T, Lichter P. 1997. Matrix-based comparative genomic hybridisation: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer.* 20(4):399-407.
6. Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphism, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev.* 2007 Jun;17(3):182-92. Epub 2007 Apr 30. Review.
7. Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L, Rio M, Willatt L, Fiegler H, Firth H, Sanlaville D, Winter R, Colleaux L et al.: Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet* 2004, 41:241-248.
8. Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, Hurst JA, de Vries BB, Janssen IM, van der Vliet WA, Huys EH, de Jong PJ, Hamel BC et al.: Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* 2004, 36:955-957.
9. Cheung SW, Pursley AN, Comparative Genomic Hybridization in the Study of Human Disease. November 2011
10. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biasecker LG, Brothman AR, Carter NP, Church DM, Crolla JA, Eichler EE, Epstein CJ, Faucett WA, Feuk L, Friedman JM, Hamosh A, Jackson L, Kaminsky EB, Kok K, Krantz ID, Kuhn RM, Lee C, Ostell JM, Rosenberg C, Scherer SW, Spinner NB, Stavropoulos DJ, Tepperberg JH, Thorland EC, Vermeesch JR, Waggoner DJ, Watson MS, Martin CL, Ledbetter DH. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86:749-764.
11. Shaffer LG, Bejjani BA. Using Microarray-based Molecular Cytogenetic Method to Identify Chromosome Abnormalities. *Pediatr Ann Pediatr Ann.* 2009 Aug; 38(8):440-7.

SNP ARRAY

Sibel Aylın Uğur

İstanbul Üniversitesi,
Deneysel Tıp Araştırma
Enstitüsü Genetik Bilim Dalı,
İstanbul

İnsan genom varyasyonları tek noktadaki bir DNA bazı değişikliğinden, mikroskop altında görülebilen kromozom çapında bir yeniden düzenlenmeye kadar değişebilen geniş bir yelpazede bulunurlar. Bir varyasyonu karakterize edebilmek için varyasyonun boyut ve türüne göre farklı çözünürlükte moleküler yöntemlere ihtiyaç duyulur.

Genom varyasyonları arasında yer alan yapısal varyasyonlar 1 kilobaz ve daha büyük DNA bölgelerindeki değişiklikler olarak sınıflandırılırlar. Yapısal varyasyonların önemli bir kısmı referans genoma kıyasla dengeli değildir. Bu varyasyonlar kopya sayısı değişiklikleri (Copy Number Variations; CNV) olarak adlandırılırlar ve genomda DNA kaybı veya kazancı oluşturan çok çeşitli mekanizmalar sonucu ortaya çıkarlar. Array Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (array Comparative Genomic Hybridization; aCGH), Tek Nükleotit Polimorfizm (Single Nucleotide Polymorphism; SNP) array ve yeni nesil dizileme gibi yüksek çözünürlüğe sahip tüm genom analiz teknolojileri ile mikroskop altında tespit edilemeyen nispeten küçük boyutlu CNV bölgelerine ulaşılmıştır. Bu CNV'lerin çoğunluğu bireyler ve toplumlar arası genetik çeşitliliğe katkı sağlarken bir kısmı da motor gerilik-zihinsel yetmezlik, şizofreni, otizm, obezite ve epilepsi gibi pek çok klinik durumla ilişkilidirler.

CNV'lerin klinik etkileri daha çok CNV bölgesinin boyutu ile bu bölgede yer alan genlerin sayısı ve özellikleri ile ilişkilidir. Bir sendromla ilişkilendirilmiş CNV bölgelerinin önemli bir kısmında dozaja hassas en az bir gen yer alır ve bu genden kodlanan protein miktarının az veya fazla olması ile fenotip ortaya çıkar. CNV bölgesinde birden fazla dozaja hassas gen bulunursa kompleks fenotipli 'birbirini takip eden delesyon/duplikasyon sendromları' ortaya çıkabilir. Genomik imprinting (Prader-Willi ve Angelman sendromu) veya mozaiklik (neurofibromatosis tip 1) diğer varyasyonlar gibi CNV'lerin de kalıtım kalıplarını etkileyebilir.

Tüm genom SNP genotipleme, bağlantı analizi ve ilişkilendirme çalışmalarında kullanılan etkin bir yöntemdir. Bu yöntem ile her bir SNP'e ait allel frekans dağılımı ve sinyal yoğunluğu elde edilebildiğinden, CNV'lerin bilgisayar destekli olarak belirlenmesinde de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu sunumda SNP arrayler ile moleküler karyotipleme olarak da adlandırılan tüm genom CNV profili oluşturulması farklı örneklerle anlatılacaktır.

LİZOZOMAL HASTALIKLARDA TEDAVİ

Fatih Süheyl Ezgü

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Metabolizma ve Çocuk
Genetik Bilim Dalları, Ankara

Lizozomal depo hastalıkları, lizozom içerisinde yer alan bir ya da birden fazla enzimin eksikliği ya da transport mekanizmalarındaki bozukluk sonucu gelişen kalıtsal metabolik hastalıklardır. Grup olarak doğum prevalansı yaklaşık 5000-7700'de 1 olarak bildirilmektedir. Lizozomal hastalıklarda kompleks makromoleküllerin yıkımının bozulması sonucu bu moleküller ya da türevleri doku ve organlarda birikerek hücrel işlevlerin bozulmasına yol açmaktadır. Lizozomal hastalıkların klinik spektrumu oldukça değişkenlik göstermekle birlikte hemen her zaman ilerleyicidir. Organizmadaki hemen tüm organ ve dokular hedef olabilmekte birlikte özellikle merkezi sinir sistemi ana hedeftir.

Özellikle son 20 yılda lizozomal hastalıkların patofizyolojisi ve tedavileri üzerine yapılan araştırmalarda çok büyük başarılar elde edilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda bazı lizozomal hastalıklarda nedene yönelik tedavi uygulamaları kullanıma girmiştir. İlk olarak nöronopatik olmayan Gaucher hastalığında kullanıma giren enzim replasman tedavisi daha sonraki dönemde Mukopolisakkaridoz Tip I, II, IV ve VI ile, Pompe, Fabry ve Wolman-Kolesterol Ester Depo hastalıklarında da kullanıma girmiştir. Enzim replasman tedavisinin en büyük dezavantajı ise, kan-beyin bariyerini geçemediğinden merkezi sinir sistemi tutulumunda etkisiz kalmasıdır.

Defektif metabolik yolağın, başka bir düzeyden hedefli olarak bloke edilerek toksik substratın birikimini önlemeyi amaçlayan substrat redüksiyon tedavisi ise yine nöronopatik olmayan Gaucher ve Niemann-Pick Tip C hastalıklarında kullanıma girmiştir.

Hematopoietik kök hücre tedavisi ise pek çok lizozomal hastalığın tedavisinde denenmiştir. Günümüzde özellikle çok erken yaşlarda tanı almış Mukopolisakkaridoz Tip I'li hastaların tedavisinde ilk seçenek olarak yer almaktadır. Krabbe hastalığı ve Metakromatik Lökodistrofi'de ise yine sıklıkla başvuru tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Pek çok lizozomal hastalıkta araştırma düzeyinde tedavi çalışmaları süregelmektedir.

Niemann-Pick Tip B, Alfa-mannosidozis ve Farber hastalıklarında enzim replasman tedavisi çalışmaları halen devam etmektedir. Mukopolisakkaridoz Tip IIIB ve Globoid Hücre Lökodistrofisi'nde ise intraventriküler enzim replasman tedavisi çalışmaları başlamıştır.

Fabry hastalığı ve GM1 gangliosidozis'de missense mutasyonlar sonucu katlanması bozulmuş enzimleri yeniden aktif hale getirmeyi amaçlayan şaperon tedavisi; Mukopolisakkaridozis Tip I'de "nonsense" mutasyonlara karşı "read-through" stratejisi ve Gaucher ve Fabry hastalıklarında substrat redüksiyon tedavisi çalışmaları halen sürmektedir.

Genetik hastalıkların kesin tedavileri için bir umut ışığı olmaya devam eden gen terapisi ise farklı tekniklerle Mukopolisakkaridoz Tip III A ve B, Tip VI, Metakromatik Lökodistrofi ve Pompe hastalıklarında denenmektedir.

Özellikle kalıtsal metabolik hastalıklar için tanı yöntemlerinde kaydedilen ilerlemeye paralel olarak büyük gelişme gösteren tedavi çalışmalarının, gelecekte lizozomal hastalıkların nedene yönelik tedavilerine büyük katkıda bulunacağını tahmin etmek güç değildir. Ancak bu hastalık grubunun takip ve tedavisinde en önemli noktalardan ikisinin de multidisipliner yaklaşım ve destekleyici tedavi olduğu unutulmamalıdır.

DUCHENNE MUSKULER DİSTROFİ'DE YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Haluk Topaloğlu

Hacettepe Çocuk Hastanesi
Ankara

Duchenne muskuler distrofi (DMD), distrofin adlı proteinin eksikliği sonucu ortaya çıkan ilerleyici bir kas hastalığıdır. Distrofin proteini X kromozomunda (iki cinsiyet kromozomundan biri) kodlanmaktadır. Kas lifleri hasar görmekte ve hasar gören bu liflerin yerini "satelit hücre" adlı kas kök hücresi olduğu düşünülen hücreler almaktadır. Zamanla bu satelit hücreler de azalmakta ve yerini yağ ve bağ dokuya bırakmaktadır.

DMD, ağırlıklı olarak erkekleri etkilemektedir. Kızlar genellikle taşıyıcıdır. Her 5000 erkek çocuktan biri bu hastalığa yakalanmış olarak doğar. Kalça ve omuz çevresi kaslarda güçsüzlük, baldır hipertrofisi (kas hacimce artmasına rağmen fonksiyon olarak yeterli değildir) ve kreatin kinaz (CK) değeri yüksekliği büyük olasılıkla DMD tanısı koydurur. DMD belirtileri sıklıkla 3 yaştan önce ortaya çıkar. Çocuklarda motor fonksiyonların gelişmesinde gecikme, kas güçsüzlüğü, yürüme koşmada zorlanma görülür. 10-12 yaşlarına ulaşıldığında, çoğu hasta hareket kısıtlılığından dolayı tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilir. Aynı zamanda solunum ve kalp kasları da etkilendiği için hastalar, 20-30 yaşlarında kalp veya solunum yetmezliği sebebiyle kaybedilebilir.

Esas olarak iskelet kaslarının etkilendiği DMD için henüz kesin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Kortikosteroidler, hastalığın şiddetini hafifletmek ve ilerleyişini yavaşlatmak amacıyla yıllardır kullanılır.. Son yıllarda DMD tedavisiyle ilgili yapılan araştırmalarda eksik olan proteinin yerine konulması hedeflenmiştir. Bu doğrultuda genetik, farmakolojik ve hücre düzeyinde tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Çoğu yaklaşım henüz hayvan deneyleri aşamasında olsa da aşağıda bahsedilen PTC 124 ve antisense oligonükleotid gibi bazıları klinik aşamaya da geçme imkanı bulmuştur. DMD tedavisinde kas fonksiyonlarını olabildiğince korumak, hastaların yaşam kalitesi ve süresini uzatmak amaçlanmaktadır.

Kortikosteroidler DMD tedavisinde yeri yıllardır vardır. Fonksiyonel kas kaybını geciktirerek ve kas gücünü korumaya çalışarak hastalığın gidişatını yavaşlamasını sağlarlar. Fizik tedavi ve hareket için destek cihazların kullanımıyla, hastalar için yaşam kalitesi artırılmaya çalışılmaktadır. Solunum kasları da etkilendiği için hastalar, solunum desteğine ihtiyaç duyabilirler. Bazı durumlarda ise daha iyi solunum fonksiyonları sağlanabilmesi için cerrahi girişim gerekmektedir.

DMD tedavisindeki gelişmeleri üç ana başlık altında toplayabiliriz:

1) İlaç tedavileri

Utrophin, doğum öncesi bebeğin kas hücre zarında bulunan ve doğumda yerini distrofine bırakan, distrofin benzeri bir proteindir. Eksik olan distrofin proteini yerine, utrophin üretimi artırılarak kas fonksiyonlarının bozulması engellenebilir. SMT1100, utrophin sentezini artıran ilk oral biyolojik moleküldür. Biglikan ise utrophin sentezini artıran, sinyal moleküllerini düzenleyen ve utrophini kas hücre zarında stabilize eden bir başka moleküldür. Bu 2 molekül de henüz klinik kullanımda değildir.

Distrofin, NO (nitrik oksit) üretiminden sorumlu nöronal nitrik oksit sentetazın kas hücre zarına lokalize olmasını sağlar. Kas kasılması sırasında, NO kasın en iyi düzeyde kanlanmasına yardımcı olur. Distrofinin eksikliğinde NO'nin koruyucu etkisi de azaldığı için kasın yeterli kanlanması sağlanamaz ve aynı zamanda kas üzerinde metabolik stres artar. Bunun sonucunda kas liflerinde hasar meydana gelir. NO üretimi eksikliğinde kasın kendi yenileme kapasitesi de azalır. Bunlardan yola çıkarak, NO temelli tedavilerin kas hasarını azaltarak ve hasarlanmış kasın tamirine yardımcı olarak DMD hastaları için faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Flurbiprofen (bir antiinflamatuvar) türeviden olan HCT1026'in kas inflamasyonunu azalttığı ve kas hasarını önlediği yapılan hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Ayrıca, fosfodiesteraz 5A(PDE5A) enziminin inhibe edilmesi ile kasa kan akımı artar. Bu enzimin inhibisyonu egzersiz kapasitesinin artmasına ve kalbin egzersizin olumsuz etkilerinden korunmasına da katkıda bulunur. Tadalafil adlı PDE5A inhibitörü erişkinlerde, sildenafil ise hem erişkin hem çocuklarda test edilmiştir.

Farelerle yapılan çalışmalardan elde edilen sonuca göre, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), satellite hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasını sağlayarak, kasın kendini yenilemesine olanak sağlar. Bu sayede kas gücü artar ve kas kaybı azalır.

DMD tedavisi için fare deneylerinde çalışılan bir diğer grup ilaç histon deasetilaz inhibitörleridir (HDCAi). HDCAi'lerin kasa hem yapısal hem fonksiyonel olarak olumlu etkileri vardır. Kas kaybı ve kas fonksiyonundaki gerileme bu ilaçlarla azaltılabilir. Trikostatin A(TSA) ve suberoilanilid hidrosamik asit (SAHA) bu grup ilaçlara örnektir. ITF2357, bir diğer ismiyle givinostat, diğer bir HDCAi'dür ve fare modellerinde trikostatin A'dan daha etkili olduğu gözlenmiştir. Bu ilaçlar etkili olabilmeleri için ömür boyu kullanılmalıdır. Bu yüzden etkinliklerinin ve diğer ilaçlarla etkileşimlerinin bilimsel araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

DMD hastalarının 15%'i "anlamsız mutasyon ya da non-sense" diye adlandırılan bir mutasyona sahiptir. Bu tip mutasyon sonucunda proteinleri kodlayan gen bölgelerinde hatalar meydana gelir ve istenen protein oluşmaz. PTC124[Ataluren(Translarna™)] adlı sentetik molekül, bu gen bölgelerinin doğru okunmasını sağlayarak, distrofin proteinin doğru bir şekilde sentezlenmesini sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda, PTC 124 kullanımı sonucunda hastaların 47%'sinin kas biyopsilerinde gözle görülebilir gelişmeler olduğu ve kreatin kinaz seviyelerinin de düştüğü gözlenmiştir. Faz 2 çalışmalarında "nonsense mutasyona" sahip DMD hastalarında distrofin üretimi olduğu saptanmıştır. PTC 124 çalışmasına uygunluk için, hastanın 5 yaşından büyük olması, semptomlarının 9 yaş civarı ortaya çıkması, kreatin kinaz seviyesinin yüksek olması ve 6 dakikalık yürüme testinde 150 metre veya daha fazla yürüyebiliyor olması gerekmektedir. Kortikosteroidlerle birlikte kullanımında bir sakınca görülmemiştir. İlaçla ilişkili ciddi bir yan etki de gözlenmemiştir, bu da ilacın güvenilirliğini göstermektedir. Faz 3 klinik çalışma aşaması 2014 yılında tamamlanan ilaç, Avrupa Tıbbi Ürünleri Değerlendirme Ajansı (European Medical Agencies) tarafından da onaylanmıştır. Bu ilaç ülkemizde koşullu olarak kullanımdadır.

2) Genetik Tedaviler

Mutasyonlu DMD geninin tamamlayıcı bir DNA ile değiştirilmesi ve distrofin üretiminin bu yolla sağlanması bir diğer tedavi yaklaşımıdır. Bu gen transferinin uygulanması için adeno ilişkili virüslerin (adeno-associated viral) vektör yani taşıyıcı olarak kullanılması gerekir. Fakat distrofin geni çok büyük olduğu için vektörlerin kapasitesi geni tek seferde taşımaya yetmeyecektir. Bu sebeple genin parçalara bölünerek, vektörlerle taşınması için çalışmalar devam etmektedir.

Ekzon atlanması bir diğer genetik tedavi yöntemidir. Bir genden protein elde edilirken, hücre çekirdeği içinde çeşitli kesim ve birleştirme olayları meydana gelir. Intron denilen bölgeler kesilip uzaklaştırılırken, ekzon denilen bölgeler birleştirilir. Daha sonra bu birleşen ekzonlar çekirdek dışına çıkar ve hücre içinde protein sentezlenir. Distrofin proteini 79 ekzondan oluşmaktadır. DMD hastalarındaki mutasyonlar ve delesyonlar sonucunda, genin okumasında hatalar oluşur ve "çerçeve kayması" denilen durum meydana gelir. Ekzon atlama yönteminin, hataya yol açan mutasyon veya delesyonun yok edilmesidir. Bu teknik sonucunda üretilen yeni protein distrofinin birebir aynısı değildir, distrofinden daha kısadır. Buna rağmen yeni proteinle de önemli işlevler korunmuştur. Klinik çalışmalarda ekzon 51'in atlanmasıyla büyük bir hasta grubunun tedaviden fayda göreceği öngörülmektedir. 51 dışında 44,45,53 ve 50. Ekzonların atlanması da faz 1 ve 2 aşamalarda çalışılmaktadır. Ekzon 51'in atlanmasıyla DMD daha hafif bir form olan Becker Muskuler Distrofi'ye dönüşmektedir. Drisapersen ve Eteplirsen ekzon atlama tekniğinde klinik çalışmaların hala devam ettiği ilaçlardır.

KONJENİTAL GLİKOLİZASYON BOZUKLUKLARI (PATOGENEZ VE YOLAKLAR)

Ali Dursun

Hacettepe Üniversitesi,
İhsan Doğramacı Çocuk
Hastanesi, Çocuk Metabolizma
ve Beslenme Bilim Dalı

Tüm ökaryotik hücreler membran ile çevrili hücre sitoplazmasından ayrılan ayrı kompartmanlar (istasyonlar) içerirler. Bunlar endoplazmik retikulum, Golgi organeli, perokzizom, mitokondri, lizozom ve endozomlardır. Bu kompartmanlar arasında protein ve lipidler taşıyıcı vezikül denen membran ile çevrili küçük yapılar ile taşınır. Hücre içinde veziküler transportun 2 ana yolu vardır. Ekzositik yolda sitoplazmada sentez edilen maddeler hücre dışına yani plazmaya doğru taşınırken endositik yolda hücre dışındaki materyaller hücre içine endositoz yolu ile alınırlar. Veziküler trafik sayesinde hücre kendi çevresi ile iletişim sağlar ve tüm doku ve organ fonksiyonları için yaşamsal önem taşır. Ekzositik ve endositik yolda yer alan istasyonlar arasında trafik tek yönlü ya da çift yönlü olup her iki ana otoyolda belirli noktalarda keşişmeler olur

Bir kompartmandan tomurcuklanan her transport vezikülü seçici olmalıdır. Uygun molekülleri taşınmalı ve uygun hedef membranla birleşmelidir. ER'dan Golgi aparatına protein taşıyan bir vezikül ER'da kalması zorunlu bir proteini taşıyamaz ve Golgi aparatı dışında bir organelle gidemez. Veziküller donör kompartmanın membranından özgün kılıf ve adaptör proteinler (COPI, COPII, clathrin) sayesinde öncelikle tomurcuk şeklinde oluşturularak ayrılırlar sitoplazmada kinezin ve dynein proteinleri sayesinde mikrotübüler yapılar üzerinde taşınarak alıcı kompartmanlara yönelirler. Alıcı kompartmanlara kanca (tether) ve füzyon proteinleri ile tutunan vezikülün membranı ile alıcı kompartmanın membranı kaynaşarak vezikül içindeki kargo boşaltılır

Hücre trafiğinde kompartmanlar arasında iletişimi sağlayan taşıyıcı veziküllerin oluşumu, taşınması ve alıcı kompartmanla füzyonu ortak prensipler çerçevesinde yürür ve başlıca veziküllerin oluşumu, taşınması ve füzyonu bölümlerinden oluşur. İleri düzey genetik analizler ile tanı konulamayan hastalıkların önemli bir kısmı hücre içi veziküler trafikte yer alan genlerdeki defektler sonucu olduğu gösterilmeye başlanmıştır. Veziküler trafikte yaklaşık 2000 kadar gen rol oynamaktadır ve hastalıklarının tanımlanması ile veziküler trafik bozukluklarının en geniş nörometabolik hastalık gurubu olabileceği tahmin edilebilir. Veziküler trafikte yer alan genler kanser, Alzhemier hastalığı ve bazı spesifik enfeksiyonlara yatkınlık gibi mültifaktöriyel geçiş gösteren hastalıklarla ilişkisi yanında tek gen tek hastalık şeklinde tanımlanmış yada yeni tanımlanmakta olan hastalık ve sendromlardan sorumlu oldukları gösterilmeye başlanmıştır. Tablo 1 de veziküler trafikte yer alan genler ve sorumlu oldukları hastalıklar gösterilmiştir.

Adaptör proteinler ile ilişkili hastalıklar	
AP2S1 (heterozigot mut)	Hipokalsürik hiperkalsemi tip 3
AP4E1	Spastik parapleji, Tüberküloz yatkınlık
AP1S2	Pettigrew sendromu
AP4B1	mikrosefali, gelişme geriliği, spastik parapleji
AP4S1	Spastik parapleji 52
AP5Z1	Spastik parapleji 48
AP1S1	Mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis, and keratoderma
AP3B1	HP2
Membran fosfotiditler ile ilişkili hastalıklar	
INPP5E	Joubert sendromu
SYNJ1	Erken başlangıçlı Parkinson ve epilepsi
FIG3	Marie-Tooth disease type 4
IP5K1C	Lethal congenital contracture syndrome 3
COPII kılıf yapımı ile ilişkili hastalıklar	
Sec23b	Konjenital diseritropoetik anemi tip II
ARF proteinler ile ilişkili hastalıklar	
BIG2 Arf1 GEF	Periventriküler heterotopi ve serebral kortekste ağır malformasyonlar, kardiyomyopati, bazal ganglionlarda hasar
HOPS kompleksleri ile ilişkili hastalıklar	
VPS8	Distal artrogripozis, motor gelişim geriliği, mikrosefali
VPS11	Gelişme geriliği, hipomiyelinizasyon ve serebellar atrofisi VPS
RAB proteinler ile ilişkili hastalıklar	
RAB27A	Gricelli sendromu
RAB23	Carpenter sendromu
ARL6	Bardet Biedl sendromu
SAR1B	Şilomikron artık hastalığı

Kaynaklar

- Mayr BM, Schnabel D, Dörr HG, Schöfl C. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Gain and Loss of Function Mutations of the Calcium Sensing Receptor and Associated Proteins: Current Treatment Concepts. *Eur J Endocrinol*. 2015 Dec 8. pii: EJE-15-1028
- Cacciagli P, Desvignes JP, Girard N, Delepine M, Zelenika D, Lathrop M, Lévy N, Ledbetter DH, Dobyns WB, Villard L. AP1S2 is mutated in X-linked Dandy-Walker malformation with intellectual disability, basal ganglia disease and seizures (Pettigrew syndrome). *Eur J Hum Genet*. 2014 Mar;22(3):363-8. doi:
- Kong XF, Bousfiha A, Rouissi A *et al*: A novel homozygous p.R1105X mutation of the AP4E1 gene in twins with hereditary spastic paraplegia and mycobacterial disease. *PLoS One* 2013; 8: e58286
- Abdollahpour H, Alawi M, Kortüm F, Beckstette M, Seemanova E, Komárek V, Rosenberger G, Kutsche K. An AP4B1 frameshift mutation in sibs with intellectual disability and spastic tetraplegia further delineates the AP-4 deficiency syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2015 Feb;23(2):256-9. doi: 10.1038/ejhg.2014.73. Epub 2014 Apr 30
- Abou Jamra R, Philippe O, Raas-Rothschild A, Eck S, H, Graf E, Buchert R, Borck G, Ekici A, Brockschmidt F, Nothen M, Munnich A, Strom T, Reis A, Colleaux L. Adaptor protein complex 4 deficiency causes severe autosomal-recessive intellectual disability, progressive spastic paraplegia, shy character, and short stature. *Am. J. Hum. Genet*. 88: 788-795, 2011.
- Schlipf NA, Schüle R, Klimpe S, Karle KN, Synofzik M, Wolf J, Riess O, Schöls L, Bauer P. AP5Z1/SPG48 frequency in autosomal recessive and sporadic spastic paraplegia. *Mol Genet Genomic Med*. 2014 Sep;2(5):379-82. doi: 10.1002/mgg3.87. Epub 2014 May 25
- Martinelli D, Dionisi-Vici C. AP1S1 defect causing MEDNIK syndrome: a new adaptinopathy associated with defective copper metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 May;1314:55-63 (MEDNIK)
- Dell'Angelica EC, Shotelersuk V, Aguilar RC, Gahl WA, Bonifacino JS. Altered trafficking of lysosomal proteins in Hermansky-Pudlak syndrome due to mutations in the beta 3A subunit of the AP-3 adaptor. *Mol Cell*. 1999 Jan;3(1):11-21.
- de Goede C, Yue WW, Yan G, Ariyaratnam S, Chandler KE, Downes L, Khan N, Mohan M, Lowe M, Banka S. Role of reverse phenotyping in interpretation of next generation sequencing data and a review of INPP5E related disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Mar;20(2):286-95. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.11.012.
- Dyment DA, Smith AC, Humphreys P, Schwartzentruber J, Beaulieu CL; FORGE Canada Consortium, Bulman DE, Majewski J, Woulfe J, Michaud J, Boycott KM. Homozygous nonsense mutation in SYNJ1 associated with intractable epilepsy and tau pathology. *Neurobiol Aging*. 2015 Feb;36(2):1222.
- Chow CY, Zhang Y, Dowling JJ, Jin N, Adamska M, Shiga K, Szigeti K, Shy ME, Li J, Zhang X, Lupski JR, Weisman LS, Meisler MH. Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature*. 2007 Jul 5;448(7149):68-72. Epub 2007 Jun 17.
4. Narkis G, Ofir R, Landau D, Manor E, Volokita M, Hershkovitz R, Elbedour K, Birk OS. Lethal contractural syndrome type 3 (LCCS3) is caused by a mutation in PIP5K1C, which encodes PIPKI gamma of the phosphatidylinositol pathway. *Am J Hum Genet*. 2007 Sep;81(3):530-9
- Kuwano R, Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Kakita A, Takahashi H, Tsukie T, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I and Ihara Y. Dynamin-binding protein gene on chromosome 10q is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2170-2182.
- Nicot AS, Toussaint A, Tosch V, Kretz C, Wallgren-Pettersson C, Iwarsson E, Kingston H, Garnier JM, Biancalana V, Oldfors A, Mandel JL and Laporte J. Mutations in amphiphysin 2 (BIN1) disrupt interaction with dynamin 2 and cause autosomal recessive centronuclear myopathy. *Nat Genet* 2007; 39: 1134-1139.
- Billuart P, Bienvenu T, Ronce N, des Portes V, Vinet MC, Zemni R, Roest Crollius H, Carrie A, Fauchereau F, Cherry M, Briault S, Hamel B, Fryns JP, Beldjord C, Kahn A, Moraine C and Chelly J. Oligophrenin-1 encodes a rhoGAP protein involved in X-linked mental retardation. *Nature* 1998; 392: 923-926.
- Tentler D, Gustavsson P, Leisti J, Schueler M, Chelly J, Timonen E, Anneren G, Willard HF and Dahl N. Deletion including the oligophrenin-1 gene associated with enlarged cerebral ventricles, cerebellar hypoplasia, seizures and ataxia. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 541-548.
- Endris V, Wogatzky B, Leimer U, Bartsch D, Zatyka M, Latif F, Maher ER, Tariverdian G, Kirsch S, Karch D and Rappold GA. The novel Rho-GTPase activating gene MEGAP/ srGAP3 has a putative role in severe mental retardation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11754- 11759
- Paschou P, Feng Y, Pakstis AJ, Speed WC, DeMille MM, Kidd JR, Jaghori B, Kurlan R, Pauls DL, Sandor P, Barr CL and Kidd KK. Indications of linkage and association of Gilles de la Tourette syndrome in two independent family samples: 17q25 is a putative susceptibility region. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 545-56.
- Chen Y, Aardema J, Misra A, Corey SJ. BAR proteins in cancer and blood disorders. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. 2012;3(2):198-208.
- Park YE, Choi YC, Bae JS, Lee CH, Kim HS, Shin JH, Kim DS. Clinical and Pathological Features of Korean Patients with DNM2-Related Centronuclear Myopathy. *J Clin Neurol*. 2014 Jan;10(1):24-31.
- Tinelli E, Pereira JA, Suter U. Muscle-specific function of the centronuclear myopathy and Charcot-Marie-Tooth neuropathy-associated dynamin 2 is required for proper lipid metabolism, mitochondria, muscle fibers, neuromuscular junctions and peripheral nerves. *Hum Mol Genet*. 2013
- EuroEPINOMICS-RES Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project; Epi4K Consortium. De novo mutations in synaptic transmission genes including DNMI1 cause epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet*. 2014 Oct 2;95(4):360-70.
- Martinen M, Kurkinen KM, Soininen H, Haapasalo A, Hiltunen M. Synaptic dysfunction and septin protein family members in neurodegenerative diseases. *Mol Neurodegener*. 2015 Apr 3;10:16
- Sheen VL, Ganesh VS, Topcu M, Sebire G, Bodell A, Hill RS, Grant PE, Shugart YY, Imitola J, Khoury SJ, Guerrini R, Walsh CA. Mutations in ARFGEF2 implicate vesicle trafficking in neural progenitor proliferation and migration in the human cerebral cortex. *Nat Genet*. 2004 Jan;36(1):69-76.
- Yilmaz S, Gokben S, Serdaroglu G, Eraslan C, Mancini GM, Tekin H, Tekgul H. The expanding phenotypic spectrum of ARFGEF2 gene mutation: Cardiomyopathy and movement disorder. *Brain Dev*. 2016 Jan;38(1):124
- Edvardson S, Gerhard F, J alas C, Lachmann J, Golan D, Saada A, Shaag A, Ungermann C, Elpeleg O. Hypomyelination and developmental delay associated with VPS11 mutation in Ashkenazi-Jewish patients. *J Med Genet*. 2015 Nov;52(11):749-53)
- Bayram Y, Karaca E, Coban Akdemir Z, Yilmaz EO, Tayfun GA, Aydin H, Torun D, Bozdogan ST, Gezdirici A, Isikay S, Atik MM, Gambin T, Harel T, El-Hattab AW, Charnig WL, Pehlivan D, Jhangiani SN, Muzny DM, Karaman A, Celik T, Yuregir OO, Yildirim T, Bayhan IA, Boerwinkle E, Gibbs RA, Elcioglu N, Tuysuz B, Lupski JR. Molecular etiology of arthrogyriposis in multiple families of mostly Turkish origin. *J Clin Invest*. 2016 Feb 1;126(2):762-78)

KONJENİTAL GLİKOLİZASYON BOZUKLUKLARI (PATOGENEZ VE YOLAKLAR)

A. Çiğdem Aktuğlu Zeybek

İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
Beslenme ve Metabolizma Bilim
Dalı

Karbonhidratlar, karmaşık çok hücreli organizmaların ve organların bir araya gelmesinde hücreler ve çevreleyen matriks etkileşiminde çok önemli rol oynarlar. Doğadaki tüm hücreler ve sayısız makromolekül birbirlerine kovalan olarak bağlanmış monosakkarideler ya da oligosakkarid dizileri taşırlar. Bu şeker yapılarına "glikan" adı verilir. Monosakkaridler glikanların en basit yapısal üniteleridir. Glikanların çoğunun hücrenin ya da salgılanan makromoleküllerin dış yüzeylerinde yer alması karmaşık çok hücreli organizmaların gelişmesi ve fonksiyonlarını sürdürmesi için gerekli olan hücre-hücre, hücre-matriks- hücre-molekül etkileşimini sağlama ya da aracı olma görevini yüklenmelerini sağlamaktadır. Glikanlar farklı organizmaların birbiri ile olan etkileşiminde de (ör konak ile parazit arası iletişim, simbiyoz vb) mediatörler olarak rol alırlar. Glukokonjugatlar, bir ya da daha fazla monosakkarid ya da oligosakkarid ünitesinin (glikon) karbonhidrat dışı bir parçaya (aglikon) kovalan olarak bağlanması ile oluşan bileşiklere verilen isimdir. Glikanlar, glikoproteinler ve glikolipidler gibi, daha karmaşık fonksiyonlara sahip glukokonjugatlar içerisinde de yer alabilirler. Doğada bulunan tüm hücreler glikokaliks adı verilen glikokonjugatlarla çevrilidir. Glikozilasyon konjenital nedenlerle ya da ikincil nedenlerle bozulabilir. Konjenital glikolizasyon bozuklukları glikokonjugatların (glikoproteinler, glikolipidler ve glikofsfatidilinozitol-çapaları) bozuk ya da eksik glikozilasyonuna bağlı olarak gelişen genetik hastalıklardır. MAGT1-CDG (X'e bağlı geçiş) ve EXT1/EXT2-CDG (otozomal dominant) dışında şimdiye kadar tanımlanmış olan tüm konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG) otozomal resesif kalıtım gösterir. Kanser, enflamasyon gibi patolojik durumlar ya da gebelik gibi fizyolojik durumlar da glikozilasyon örüntüsünde ikincil değişikliğe neden olabilirler. Şimdiye kadar anormal glikozilasyon ile ilişkili 100'e yakın genetik bozukluk tanımlanmıştır. İlk tanımlanmasından bu yana hızla sayısı artan bu hastalık grubu 4 alt tipe ayrılmaktadır:

- 1- Proteinin N-glikozilasyon bozuklukları
- 2- Proteinin O-glikozilasyon bozuklukları
- 3- Glikolipid ve glikofsfatidilinozitol-çapa glikozilasyon bozuklukları
- 4- Çoklu glikozilasyon bozuklukları ve diğer glikozilasyon yolak bozuklukları

N-glikozilasyon yolağı sitoplazma, endoplazmik retikulum (ER) ve golgi cisimciğinde gerçekleşir. Sentez yolağı sitozolde fruktoz-6-fosfattan mannoz verici olarak görev alan GDP-mannoz'un sentezi ile başlar. Endoplazmik retikulum içerisinde “dolikol bağlı oligosakkarid $\text{GlcNAc}_2\text{Man}_9\text{Glc}_3$ ” oluşturulmasının ardından $\text{GlcNAc}_2\text{Man}_9\text{Glc}_3$ bir bütün halinde dolikolden yeni sentezlenmiş proteinlerin seçilmiş asparaginlerine taşınır. ER içerisinde bu glikan glukozlarından 3', mannozun ise 1'inin kopartılarak işlenme işlemi başlatılır. ER'dan golgi cisimciğine taşınan bileşiğin işlenmesi 5 mannozunun kopartılarak yerine N-asetilglikozamin, galaktoz ve sonunda sialik asitin yerleştirilmesi ile sonlandırılır. O-glikozilasyonda ise glikanlar seçilmiş treonin ve serinlerin hidroksil gruplarına bağlanırlar.

N-glikozilasyon bozuklukları glikozilasyon bozukluklarının en sık görülen alt tipidir. Günümüze kadar 50'ye yakın genetik bozukluğun N-glikozilasyonu bozduğu bildirilmiştir. N-glikozilasyon bozuklukları tip I ve II olmak üzere iki alt tipe ayrılırlar. CDG tip I lipid bağlı oligosakkarid öncülü (LLO) sentezinde ya da bu öncülün proteinlerin polipeptid zincirlerine aktarılmasında gözlenen bozuklukları kapsarken (sitoplazmik ve ER bozuklukları), tip II protein bağlı oligosakkarid zincirinin budanma/işlenme bozukluklarını (ER ve golgi cisimciği) kapsar. İlk tanımlanan konjenital glikozilasyon bozuklukluğu fosfomannomutaz 2 (PMMN2-CDG) eksikliğidir. *PMM2* gen mutasyonuna bağlı gelişen PMMN2-CDG aynı zamanda en sık gözlenen CDG tipidir. Hafif ya da ağır nörolojik tutulum ve değişik derecelerde organ tutulumu ile seyrederek. Genellikle yenidoğan ya da süt çocukluğu döneminde tanı konulur. Klasik tablosunda psikomotor retardasyon, serebellar hipoplazi, ataksi, strabismus, dismorfik bulgular (ie dönük meme başları, anormal subkutanöz yağ dağılımı) ve koagülopati gözlenir. oğunda epileptik nöbetler ve bazılarında inme benzeri ataklar vardır. % 20 olgu ilk yaşta kaybedilir. PMMN2-CDG'yi sıklık sırasında, sırası ile ER'de yer alan glikoziltransferaz 1 eksikliği (ALG6-CDG) ve sitozolik fosfomannoz izomeraz eksikliği (MPI-CDG) izler. ALG-CDG n planda nörolojik tutulum ile seyrederken, MPI-CDG sadece karaciğer-bağırsak tutulumu olması ile değil aynı zamanda erken tanı konulması halinde oral mannoz replasmanına yanıt vermesi nedeni ile tedavi edilebilir olması ile önem taşımaktadır. Diğer N-glikozilasyon bozukluklarının çeşitli derecelerde nörolojik sistem, diğer organ sistem bulgularının ve dismorfik bulguların birlikte olduğu klinik tabloya yol açarlar: alfa-1,3-glikoziltransferaz I eksikliği (ALG6-CDG), alfa-1,3-mannoziltransferaz 6 eksikliği (ALG3-CDG), alfa-1,6-mannoziltransferaz 8 eksikliği (ALG12-CDG), alfa-1,3-glikoziltransferaz 2 eksikliği (ALG8-CDG), alfa-1,3-mannoziltransferaz 2 eksikliği (ALG1-CDG), UDP-GlcNAc:DoI-P-GlcNAc-P transferaz eksikliği (DPAGT1-CDG), mannoziltransferaz 7-9 eksikliği (ALG9-CDG), mannoziltransferaz 4-5 eksikliği (ALG11-CDG), Man5GlcNAc2-PP-DoI flippaz eksikliği (RFT1-CDG), oligosakkariltransferaz kompleks eksikliği (DDOST-CDG), N-asetilglikozaminiltransferaz 2 eksikliği (MGAT2-CDG), glikozidaz 1 eksikliği (GCS1-CDG), oligosakkariltransferaz altınite TUSC3 eksikliği (TUSC3-CDG) ve magnezyum taşıyıcı 1 eksikliği (MAGT1-CDG).

N-glikozilasyon bozukluklarının bir kısmı O-glikozilasyon bozuklukları ile birlikte seyreder: Dolikol fosfomannoz sentez bozuklukları (DPM1-CDG, DPM3-CDG), dolikol fosfomannoz kullanım bozuklukları (MPDU1-CDG), galaktozilasyon bozuklukları (B4GALT1-CDG), sializasyon bozuklukları (SLC35A1-CDG), fukozilasyon bozuklukları (SLC35C1-CDG), dolikofosfat sentez bozuklukları (DK1-CDG, SRD5A3-CDG), ER-golgi ara kompartman proteinlerin sentez bozuklukları (SEC23B-CDG), ve diğer golgi bağlantılı proteinlerin sentez bozuklukları (COG7-CDG, COG1-CDG, COG8-CDG, COG4-CDG, COG5-CDG, COG6-CDG, GMAP210-CDG ve ATP6V0A2-CDG). Son 2 grup hastalık glikozilasyonda yer almayan ancak diğer fonksiyonlarda görev alan protein bozukluklarına (ör golgi pH düzenlenmesi) yol açarlar ve “CDG-artı” olarak adlandırılırlar. CCDC115 ve TMEM165 gen mutasyonları yeni tanımlanan CDG-artı bozukluklardır. Birleşik protein glikozilasyon bozukluklarında klinik bulgular çok çeşitli olup nörolojik, oftalmolojik, kardiyolojik, hematolojik, dermatolojik, muskuloskeletal, hepatik bulgular saptanabilir.

Protein O-glikozilasyon bozuklukları glikanı proteine bağlayan monosakkaride göre 5 alt gruba ayrılır; 1- O-ksilosilglikan sentez bozuklukları (EXT1/EXT2-CDG, CHSY1-CDG, B4GALT7-CDG); 2- O-N-asetilgalaktozaminglikan sentez bozuklukları (GALNT3-CDG); 3- O-ksilozil-/N-astilgalaktozaminglikan sentez bozuklukları (SLC35D1-CDG); 4- O-mannozilglikan sentez bozuklukları (POMT1/POMT2-CDG, POMGNT1-CDG); 5- O-fukozilglikan sentez bozuklukları (LFNG-CDG, B3GALTL-CDG).

Bu hastalıkların nerede ise tamamı tipik klinik bulgularını tanımlayan bir isimler ile adlandırılırlar: “multipl kartilagenoz ekzostoz (EXT1/EXT2-CDG), ailesel tümoral kalsinoz (GALNT3-CDG), Schneckenbecken displazisi (SLC35D1-CDG), kas-göz-beyin hastalığı (POMGNT1-CDG), Waardenburg sendromu (POMT1/POMT2-CDG), spondilokostal dizostoz tip 3 (LFNG-CDG) ve Peters artı sendromu (B3GALTL-CDG) bu grup hastalık içerisinde tanımlanmaktadır.

Gm3 sentaz eksikliği şu ana kadar tanımlanan ilk glikofosfolipid glikozilasyon bozukluğudur (Amiş infantil epilepsisi ya da ST3GAL5-CDG). Dirençli ve yineleyen nöbetler, ağır psikomotor gerilik ve görme kaybı saptanır. Hastaların erken çocukluk döneminde gövde, yüz, ve ekstremitelerde hipo ya da hiperpigmente maküller (tuz-biber maküller) gelişir.

Glikozilfosfatidilinozitol-çapaları lipid bazlı glikanlar olup, ER membranında glikanların fosfatidilinozitol üzerinde toplanmasının ardından golgi cisimciğinde yeniden şekillenmesi ile oluşturulurlar. PIGM-CDG ve PIGV-CDG ise fosfatidilinozitolglikan sentezinde yer alan 2 bozukluktur. PIGM-CDG absans epilepsi ve hepatik venöz tromboz ile karakterize iken, PIGV-CDG ise zeka geriliği-hiperfosfatazemi sendromudur.

Tanımda CDG taranması amacı ile iki yöntem kullanılmaktadır: serum transferrin izofokusing (IEF) (sialik asit eksikliği ile karakterize N-glikozilasyon bozukluklarını gösterir) ve serum apolipoprotein CIII izofokusing (IEF) (müsin tip O-glikozilasyon bozukluklarını gösterir). Transferrin IEF profili bozulduğunda öncelikle protein polimorfizmi ve ikincil glikozilasyon bozuklukları ekarte edilmelidir (fruktozemi, galaktozemi, alkol kullanımı, bakteriyel sialidaz vb). 2 tip anormal transferrin profili vardır: tip I (di ve/ya da asialoprotein artışı (CDG-I)) ve Tip II (tri-, di-, mono- ve ya da asialoprotein artışı (CDG-II)). Tip-1 paterni (sitozol ya da ER içerisinde) dolikol bağlı glikanın oluşum ya da transferindeki bozukluğu gösterir. Bir hastada transferrin IEF'de tip I paterni saptanması halinde öncelikle en sık gözlenen N-glikozilasyon bozukluğu olan PMM2-CDG açısından fibroblast/lökosit içi fosfomannomutaz düzeyi ölçülmelidir. Hastada sadece karaciğer-bağırsak tutulumu bulguları varsa mutlaka fosfomannomutaz aktivitesi bakılmalıdır. Her iki enzim düzeyinin normal sınırlarda saptanması halinde fibroblastlarda lipid bağlı oligosakkarid (LLO) analizi yapılmalıdır. Tip 2 paterni ise glikan işleme (processing) bozukluğunu (ER ya da golgi cisimciği) gösterir. Sialik asitle ilişkili olmayan işleme bozukluklarında (GCS1-CDG ve SLC25C1-CDG) normal transferrin IEF profili gözlenir. CDG-II profili saptanan hastalar izole serum N-glikanları açısından incelenmelidir. Bazı hastalarda MGAT2-CDG, B4GALT1-CDG gibi spesifik bozuklukların saptanmasını sağlayabilir. Ancak hastaların çoğunda özgün olmayan bir glikan profili saptanır. Bu durumda apolipoprotein-CIII IEF ile müsin tip O-glikozilasyon bozuklukları araştırılmalıdır. Hem transferrin hem apo-CIII IEF bozukluğu olan hastalarda ise 8 COG (conserved oligomeric Golgi complex) alt ünitesinin genleri araştırılarak bu alt ünitelerde bir bozukluk olup olmadığı araştırılmalıdır. Cutis laxa sendromu bulguları veren bir hastada ise mutlaka ATP6V0A2 gen mutasyonu araştırılmalıdır.

Tedavi: Konjenital glikozilasyon bozukluklarında tedavi seçenekleri sayısı oldukça azdır: MPI-CDG'de mannoz tedavisi, SLC35C1 bozukluğu olan hastalarda fukoz tedavisi ve PIGM-CDG hastalarında benzoat tedavisi ve fosfatidilinozitol glikan eksikliğinde nöbet tedavisinde bir histon deasetilaz inhibitörü olan butirat uygulanabilmektedir.

METABOLİK/NÖROMETABOLİK HASTALIKLARDA BİYOBELİRTEÇLER

Basri Gülbakan

Hacettepe Üniversitesi,
Çocuk Sağlığı Enstitüsü,
Ankara

Biyolojik belirteçler, normal biyolojik ve patolojik süreçlerin ve tedaviye yönelik girişimlere verilen farmakolojik yanıtların indikatörleri olarak nesnel bir şekilde ölçülüp değerlendirilebilen molekül yada molekül panelleridir. Metabolik/ nörometabolik hastalıkların tanısında temel yaklaşım fizik muayeneyi ve radyolojik tetkikleri takiben vücut sıvılarında hastalığa özgü metabolit ya da metabolit profillerinin belirlenmesidir. Metabolitlerin özellikle yenidoğan döneminde asemptomatik dönemde tanımlanması, sekel oluşumunun önüne geçilebilmesi ve doğru bir tedavi planının yapılabilmesi için çok önemlidir. Bu nedenle bilinen biyobelirteçlerin daha hassas ve hızlı şekilde ölçümü ve bilinmeyen hastalıklarda da yeni biyobelirteçlerin tanımlanması giderek daha da önem kazanmaktadır. Biyobelirteç ölçümü ve keşfi için günümüzde kullanılan altın standard yöntem kütle spektrometrisidir. Ondokuzuncu yüzyılın başlarında atom ağırlıklarının ve atomların değişik izotoplarının belirlenmesi amacıyla geliştirilen ve ilk başlarda sadece küçük molekül ağırlığına sahip yapıların analizinin yapılabildiği bu teknik, özellikle son yirmi yılda yüksek molekül ağırlığına sahip moleküllerin analizine de imkân sağlayan “yumuşak iyonlaştırma” tekniklerinin geliştirilmesi ile çok büyük ivme kazanmıştır. Bu ivmelenme sonucunda DNA, protein, glikan, lipid gibi yaşamın temelini oluşturan ve birçok hastalıkta biyobelirteç olarak kullanılan moleküllerin yapıları, içerdikleri *post-translasyonel modifikasyonlar*, *bu moleküllerin* birbirleriyle olan etkileşimleri ve değişik hastalıklardaki rolleri kütle spektrometresi kullanılarak çok başarılı bir şekilde analiz edilebilmektedir. Bu konuşmada kütle spektrometresinin yaşam bilimlerinde ve nörometabolik hastalıkların tanısındaki giderek artan rolü, güncel uygulamaları sunulacak ve klinik araştırmalar için sunduğu gelecek fırsatları tartışılacaktır.

NÖROMETABOLİK HASTALIKLARDA MİKRO RNA'LAR

Özgür ÇOĞULU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,
İzmir

Mikro RNA'lar (miRNA) 19-23 baz çifti uzunluğunda, tek zincirli, kodlama yapmayan RNA molekülleridir. Bir hücrede yaklaşık olarak 500 civarında bulunurlar. Yapılan çalışmalarda yaklaşık 140 türde 18.226 civarında miRNA bildirilmiştir. İnsanlarda prekürsör olarak 1872, matür olarak 2578 adet miRNA tanımlanmıştır. Protein kodlayan genlerin yaklaşık %60'ından fazlasının postranskripsiyonel kontrolünü sağlarlar. Posttranskripsiyonel olarak mRNA'yı etkileyerek fonksiyon gösteren bu moleküller DNA üzerinde bulunan özel baz dizilerince kodlanırlar. Bunları kodlayan bölgelerin %80'i protein kodlayan genlerin intronik bölgelerde lokalizedir. Bu miRNA'lara intronik miRNA adı verilirken, protein kodlayan dizilerin dışında bulunan miRNA genlerine ise intergenik miRNA'lar tanımlaması yapılır. Y kromozomu dışında bütün kromozomlarda miRNA genleri bulunur. miRNA genleri sıklıkla polisistronik kümeler halinde bulunurlar yani işlenmeleri sırasında tek bir transkriptten çok sayıda farklı miRNA oluşur. Hedef mRNA'nın 3' untranslated region (3'-UTR) bölgesindeki komplementer diziyeye (miRNA recognition elements-miRNA tanıyan dizi) bağlanarak etkinliklerini gösterirler (noncoding). İnsanlarda 70'in üzerinde hastalığın gelişimi, ilerlemesi ve gen ekspresyonunda rol oynamaktadırlar.

miRNA isimlendirmesinde, hsa-miR-16-1 örnek verilecek olursa "hsa" homosapiensi, "R" matür miRNA'yı, "r" ise pre-miRNA'yı tanımlar. "16" rakamı tanımlanan miRNA'yı, "1" ise matür dizisi aynı ancak prekürsör dizileri farklı olan miRNA'yı tarif eder. miRNA dupleksinde 3p ve 5p olmak üzere 2 ayrı kol bulunur. Bu kollardan eğer dominant dizi bilinmiyorsa, mevcut matür miRNA'nın 3p ya da 5p kolundan kaynaklanmasına bağlı olarak tanımlama yapılır. Bazen tanımlanan miRNA numarası üzerinde "*" işareti kullanılır ve dominant zincir yerine karşı zincirden kaynaklanan miRNA'ları tanımlar.

miRNA sentezi klasik ve alternatif olmak üzere 2 şekilde gerçekleşir. Mirtron ve short hairpin RNA, alternatif yolla gerçekleşen ve Drosha enzimine ihtiyaç duymayan pre-miRNA'lardır. İlk olarak yaklaşık olarak 1 kb uzunluğunda RNA polimeraz II enziminin katalize edilen pri-miRNA oluşur. 5' ucuna metil guanozin bağlanır ve 3' ucunda poliadenilasyon gelişir. Daha sonra Drosha ve Pasha kompleksince katalize edilerek 60-80 baz uzunluğundaki pre-miRNA, bunun oluşumunu takiben Dicer ve TRBP kompleksinin katalize etmesiyle miRNA dubleksi (miRNA-miRNA*) ve en son 18-24 baz uzunluğundaki matür miRNA (rehber miRNA) meydana gelir. Pre-miRNA, 3p ve 5p olarak adlandırılan 2 kola sahiptir.

Bu kollardan hangisinin ve neden matür miRNA olarak seçildiği henüz tam olarak açıklanamamıştır. miRNA dupleks aşamasına kadar çift zincir olan molekül, bu aşamada matür miRNA ve miRNA* (*passanger strand*) olmak üzere 2 tek zincire ayrılır. miRNA* yıkıma uğrarken, matür miRNA, *RNA-induced silencing complex* (RISC) adı verilen kompleks içine girer ve hedef mRNA'ya bağlanır. Hedef mRNA'yı tanıyan molekül matür miRNA olup RISC kompleksinin diğer bileşenlerinden biri olan Argonaute protein, hedef mRNA'nın yıkımını sağlar. Pre-miRNA aşamasına kadar olan basamaklar çekirdek içinde gerçekleşirken bu aşamadan sonra eksportin adı verilen aracı molekül ile pre-miRNA sitoplazmaya geçer. miRNA'ların hedef molekülü mRNA'lardır. Matür miRNA'nın mRNA'yı tanıması *seed sequence* adı verilen miRNA'nın 2-8 bazları arasındaki özel bir dizi aracılığıyla gerçekleşir. Bu dizinin mRNA'nın özellikle 3'UTR bölgesindeki tam ya da kısmi bağlanması mRNA'nın tam yıkımı ya da translasyonel baskılanmasına neden olur. Tek bir miRNA ortalama 200 civarında mRNA ile etkileşime girebilir. İnsan genomunda yaklaşık olarak 45.000 civarında miRNA tarafından tanınan dizi bulunur. Her ne kadar etki mekanizmaları mRNA fonksiyonunu baskılama şeklinde olsa da mRNA'yı stimüle ederek de etki gösterdikleri ortaya konmuştur. Tek bir miRNA çok sayıda mRNA ile iletişim halinde olurken tek bir mRNA da birçok miRNA ile iletişime girebilir. Birçok veritabanı miRNA-mRNA ilişkisini ortaya koymaktadır. Bunlardan en iyi bilinenleri Targetscan, miRanda, PicTar, RNA22, PITA, Tarbase'dir.

Sitoplazmada en son şeklini alan miRNA'ların son yapılan çalışmalarda dolaşımında da bulunabilecekleri ortaya konmuştur. Dolaşımında bulunan bu miRNA'lara *endomir* tanımlaması yapılmıştır ve hormon gibi fonksiyon gösterebilirler. miRNA'lar dokular yanısıra kan, idrar, anne sütü, tükürük ve beyin omurilik sıvısında bulurlar. Anne sütünde ekzozomlar içinde korunmuş olarak bebeğe geçtiği gösterilmiştir. Dolaşıma farklı mekanizmalarla geçen miRNA'lar yine belirli mekanizmalarla hücre içine girerler. Dolaşımında bulunan miRNA'ların önemli bir oranının bakteri, virüs ve bitki gibi dış kaynaklardan yani gıda alımı ile organizmaya girdiği ve dolaşıma geçtiği düşünülmektedir. Dolaşımında bulunan miRNA'ların birçok hastalığın tanı, tarama, prognoz ve metastaz tespitinde kullanılabileceği bildirilmektedir. miRNA regülasyonunda c-myc, p53, östrojen, progesteron gibi farklı moleküller yanısıra miRNA işlenmesinde rol oynayan Drosha, eksportin gibi enzimlerin de etkisi vardır. miRNA'ların aktivitelerinde kromozomlardaki değişiklikler, epigenetik değişiklikler, polimorfik promoter elementler, miRNA'lardaki polimorfizmler, miRNA sentezi ve hedef bölgesindeki proteinlerdeki mutasyonlar gibi bazı regülatuar genetik değişiklikler de rol oynar.

miRNA'lar, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, organogenez, apoptoz, embriyogenez başta olmak üzere birçok fizyolojik hücresel işlevde rol alırlar. miRNA'ların fizyolojik ve patolojik durumlarda çok önemli rollerinin ortaya konması nedeniyle hastalıkların tanılarında, biyomarkör olarak taramalarında, prognoz tespitinde, tedavi seçiminde kullanılmalarını araştıran gittikçe artan bir şekilde çalışmalar yapılmaktadır. Sayıları 70'in üzerinde olan hastalığın oluşumunda rolleri ortaya konmuştur. Pankreas beta hücrelerinde miR-9, miR-375, miR-124a2; kasta miR-1-2, miR-133, miR-181, miR-206, miR-208; karaciğerde miR-122; yağ dokusunda miR-14, miR-278, miR-143; beyinde miR-132 en dikkati çeken miRNA'lardır.

En iyi bilinen ve en sık karşılaşılan patolojik durumlar içinde kanserler (miR-21, miR-155), kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar göze çarpar. Endokrinolojik durumlardan diabet(miR-126, miR-375, miR-9, miR-124a, miR-103, miR-107), obesite, tiroit kanserleri (miR-187, miR-221, miR-222), insulin yolağı (miR-29a, miR-34, miR-143), pitüiter bez patolojileri, kemik gelişimi en sık araştırılan durumların başında gelir. Kanserler içinde hematolojik kanserler, prostat, pankreas, karaciğer, akciğer kanserleri; otoimmün hastalıklardan multipl skleroz (miR-145), sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit (miR-146a, miR-155), Crohn; enfeksiyon hastalıklarından özellikle viral hepatit; nörodejeneratif hastalıklardan Parkinson (miR-133b), Alzheimer (miR-107, miR-125b, miR-9, miR-124a, miR-128); kardiyovasküler hastalıklardan aritmiler, hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalıkları en çok araştırılan diğer klinik durumlardır. Kalp hastalıklarında Dicer, miR-1-2, miR-133a; santral sinir sistemi hastalıklarında Dicer, miR-24a; adipogenez ve kardiyometabolik hastalıklarda Dicer, miR-17-92, miR-223, miR-155 dikkati çeker.

Metabolizma ile ilişkili olarak karbonhidrat-lipid metabolizmasında miR-14 ve miR-278; insülin sekresyonunda miR-375; trigliserid ve kolesterol metabolizmasında miR-122; aminoasit katabolizmasında miR-29b göze çarpar. HDL ile ilgili olarak (miR-223, miR-375), vitamin D metabolizmasında (miR-125b, miR-21, miR-181, miR-326), iskelet kas sistemi hastalıklarında (miR-1, miR-133) ve ilaç direnci de miRNA fonksiyonlarının öneminin araştırıldığı diğer konulardandır.

Kalıtsal hastalıklarda 2 ana mekanizma ile rol oynarlar. İlkinde hastalığın aday geni olarak miRNA geni ortaya konmuşsa hastalığın primer nedeni olarak tanımlanır. İkincisi durumda ise hastalığın aday genini miRNA'nın hedeflediği gen belirler ve bu durumda miRNA ikincil neden olarak tanımlanır. Bu mekanizmalarda 3 farklı şekilde hastalıkların oluşumu söz konusudur. Birincisinde miRNA matür dizisinde nokta mutasyonu ya da tüm miRNA loküsünde delesyon ya da duplikasyon şeklinde büyük genomik değişiklikler söz konusudur. İkinci olarak miRNA hedef mRNA'sında miRNA bağlanma bölgesinde mutasyon söz konusudur. Üçüncüsünde miRNA işlenmesinde rol oynayan enzimlere ait genlerde mutasyonlar mevcuttur.

miRNA'lar, antagonistik ya da stimulan etki göstererek hastalıkların tedavisinde de araştırılmaktadır. Antagonistik etki gösterenler yarışmalı inhibisyon yaparlar ve antagomir olarak adlandırılırlar. Özellikle kanserde onkojenik miRNA'ların inhibisyonu (antagomir) ve tumor supresör miRNA'ların stimülasyonu (mimic miRNA'lar) ile konvansiyonel kemoterapiye ve radyoterapiye destek olunabilir. Hiperkolesterolemide antimiR-122 kullanılmasını takiben kolesterol düzeyi %20-30'lar düzeyinde düşürülmüş ve miR-122, 24 saat içinde tespit edilemeyecek düzeylere inmiştir. AntimiR-122 etkinliği ise 20 günden daha uzun sürmüştür.

miRNA çalışmalarında en sık kullanılan 3 yöntem vardır. Bunlar Northern Blot, microarray ve RT-PCR'dir. Bunlardan Northern Blot yöntemi çok miktarda örneğe gereksinim duyulan ancak yeni miRNA bulma açısından altın standart olan bir yöntemdir. Nispeten ekonomik olan ve validasyona ihtiyaç duyulan, tarama amacıyla kullanılan yöntem mikroarray yöntemidir. Bunların dışında en çok kullanılan ve kantitasyon tespiti en önemli avantajı olan yöntem ise RT-PCR'dir. miRNA çalışmalarında örneklerin alımında standardizasyon çok önemlidir. Özellikle örnek toplamada farklılıklar, stoklama, izolasyon, miRNA ölçümlerinde hassasiyet gibi kriterler hatalı değerlendirmeler yapılmasına neden olabilir. Kanda yapılacak çalışmalarda aç karnına, aynı boyutta enjektör kullanılarak, günün belirli bir zaman diliminde örnek alınmalıdır. Ayrıca kan örnekleri için kullanılan madde EDTA ya da sitrat olmalı ve en kısa zamanda miRNA izolasyonu yapılmalıdır.

Sonuç

Günümüzde mikro RNA'lar diğer fonksiyonlarında gösterildiği gibi metabolik yollarda da önemleri ortaya konmaya başlamış çok kritik rolleri olan epigenetik etkili moleküllerdir. Özellikle birçok hastalığın ortaya çıkmasında ve fenotipin derecesinde hangi düzeyde etkili olduklarının belirlenebilmesi için çok sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır, ancak eldeki kanıtlar özellikle hastalık taramasında, moniterizasyonunda ve prognozun belirlenmesinde çok kullanışlı olabileceklerini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Cuellar TL, McManus MT. MicroRNAs and endocrine biology. *J Endocrinol.* 2005;187:327-32.
2. Siddeek B, Inoubli L, Lakhdari N, Rachel PB, Fussell KC, Schneider S, Mauduit C, Benahmed M. MicroRNAs as potential biomarkers in diseases and toxicology *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2014;764-765:46-57.
3. Ullah S, John P, Bhatti A. MicroRNAs with a role in gene regulation and in human diseases. *Mol Biol Rep.* 2014;41:225-32.
4. Dong H, Lei J, Ding L, Wen Y, Ju H, Zhang X. MicroRNA: Function, Detection, and Bioanalysis. *Chem Rev.* 2013;14;113:6207-33.
5. Moreno-Moya JM, Vilella F, Simón C. MicroRNA: key gene expression regulators. *Fertil Steril.* 2014;101:1516-23
6. Wahid F, Khan T, Kim YY. MicroRNA and diseases: Therapeutic potential as new generation of drugs *Biochimie.* 2014;104:12-26.
7. Maqbool R, Ul Hussain M. MicroRNAs and human diseases: diagnostic and therapeutic potential *Cell Tissue Res.* 2014;358:1-15.
8. Sivapragasam M, Rotondo F, Lloyd RV, Scheithauer BW, Cusimano M, Syro LV, Kovacs K. MicroRNAs in the human pituitary. *Endocr Pathol.* 2011;22:134-43.
9. Wei WJ, Shen CT, Song HJ, Qiu ZL, Luo QY. MicroRNAs as a potential tool in the differential diagnosis of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Dec 16.
10. Williams MD, Mitchell GM. MicroRNAs in insulin resistance and obesity. *Exp Diabetes Res.* 2012:484696.
Rottiers V
11. Näär AM. MicroRNAs in Metabolism and Metabolic Disorders *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13:239-50.
12. Lisse TS, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and microRNAs in bone. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2013;23:195-214.
13. Kentwell J, Gundara JS, Sidhu SB. Noncoding RNAs in Endocrine Malignancy *Oncologist.* 2014;19:483-91.
14. Ross SA, Davis CD. The emerging role of microRNAs and nutrition in modulating health and disease. *Annu Rev Nutr.* 2014;34:305-36.
15. Raza U, Zhang JD, Sahin O. MicroRNAs: master regulators of drug resistance, stemness, and metastasis. *J Mol Med (Berl).* 2014;92:321-36.
16. Papaioannou G, Mirzamohammadi F, Kobayashi T. MicroRNAs involved in bone formation. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:4747-61.
17. Ranganathan K, Sivasankar V. MicroRNAs - Biology and clinical applications. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014;18:229-34.
18. Li Z, Rana TM. Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13:622-38
19. Gomes AQ, Nolasco S, Soares H. Non-coding RNAs: multi-tasking molecules in the cell. *Int J Mol Sci.* 2013;14:16010-39.
20. Cheng G. Circulating miRNAs: Roles in cancer diagnosis, prognosis and therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;81C:75-93.
21. Rottiers V, Näär AM. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13:239-50.
22. Lee HJ. Additional stories of microRNAs. *Exp Biol Med (Maywood).* 2014;239:1275-9.
23. Dogini DB, Pascoal VD, Avansini SH, Vieira AS, Pereira TC, Lopes-Cendes I. The new world of RNAs. *Genet Mol Biol.* 2014;37(1 Suppl):285-93.
24. Acunzo M, Romano G, Wernicke D, Croce CM. MicroRNA and cancer - A brief overview. *Adv Biol Regul.* 2015;57:1-9.
25. Zhang X, Ho SM. Epigenetics meets endocrinology. *J Mol Endocrinol.* 2011;46:R11-32.
26. Zhang G, Pradhan S. Mammalian epigenetic mechanisms. *IUBMB Life.* 2014;66:240-56.
27. Chabbara R. miRNA and Methylation: A Multifaceted Liason. *Chembiochem.* 2015;16:195-203.
28. Özcan S. Minireview: microRNA function in pancreatic cells. *Mol Endocrinol.* 2014;28:1922-33.
29. Poy MN, Spranger M, Stoffel M. microRNAs and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9 Suppl 2:67-73.
30. Srinivasan S, Selvan ST, Archunan G, Gulyas B, Padmanabhan P. MicroRNAs -the next generation therapeutic targets in human diseases. *Theranostics.* 2013;3:930-42.
31. Krichevsky AM, King KS, Donahue CP, Khrapko K, Kosik KS. A microRNA array reveals extensive regulation of microRNAs during brain development. *RNA.* 2003;9:1274-81.
Friedman RC
32. Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009;19:92-105.
33. Ponomarev ED, Veremeyko T, Weiner HL. MicroRNAs are universal regulators of differentiation, activation, and polarization of microglia and macrophages in normal and diseased CNS. *Glia.* 2013 Jan;61(1):91-103.
34. Inui M, Martello G, Piccolo S. MicroRNA control of signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11:252-63.
35. Kim VN, Nam JV. Genomics of microRNA. *Trends Genet.* 2006;22:165-73.
36. Deluigi JA. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics. *Int J Obes (Lond).* 2016;40:88-101.
37. Sassen S, Miska EA, Caldas C. MicroRNA: implications for cancer. *Virchows Arch.* 2008;452:1-10.
38. de Planell-Saguer M, Rodicio MC, Analytical aspects of microRNA in diagnostics: a review. *Anal Chim Acta.* 2011;699:134-52.
39. Ha M, Kim VN, Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15:509-24.
40. Yang Z, Wang L, Cappello T, Emerging role of microRNAs in lipid metabolism. *Acta Pharm Sin B.* 2015;5:145-50.
41. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009;19:92-105.
42. Meola N, Gennarino VA, Banfi S. microRNAs and genetic diseases. *Pathogenetics.* 2009;2:7.
43. Bandiera S, Hatem E, Lyonnet S, Henrion-Caude A. microRNAs in diseases: from candidate to modifier genes. *Clin Genet.* 2010;77:306-13.

RASOPATİ-RAP1-MEK/ERK YOLAKLARI

Pelin Özlem Şimşek Kiper

Hacettepe Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Çocuk Genetik Bilim Dalı
06100, Sıhhiye, Ankara

RASOPATİLER fenotipik özellikleri birbirleri ile örtüşme gösteren ve RAS/MAPK sinyalizasyon yolağında yer alan genlerde meydana gelen germline mutasyonların neden olduğu bir grup genetik sendromdur. RAS/MAPK yolağı hücre dışı uyarıların hücre içi kompartmana iletilmesinde, hücre çoğalması, hücre farklılaşması ve vezikül transportunun başlatılmasında kritik fonksiyon gören önemli bir yolaktır. Bu yolağın kanser biyolojisinde de oldukça önemli bir yeri vardır. Malignansilerin yaklaşık olarak %30'unda RAS/MAPK yolağı somatik mutasyonları tespit edilmektedir. Rasopati grubunda yer alan sendromlarda ayırtedici klinik bulgular olsa da klinikte özellikle sinir sistemi disfonksiyonu, kardiyovasküler anormallikler, ekstremitte bulguları, cilt lezyonları ve artmış tümör riski açısından bazı örtüşmeler görülebilir. RASOPATİLER arasında; Noonan sendromu, Costello sendromu, Nörofibromatozis tip 1, Cardio-facia-cutaneous sendrom ve LEOPARD sendromu gibi bazı sendromlar yer almaktadır. Bunun yanısıra gelişme geriliği, dismorfik yüz bulguları, zihinsel yetersizlik, kısa boy ve kardiyak, renal ve iskelet malformasyonlarıyla karakterize Kabuki sendromu patofizyolojisinde de RAP1 aracılı MEK/ERK yolağı defektinin etkili olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Tedavi yaklaşımında Statin veya MEK inhibitörlerinin kullanıldığı hayvan modeli çalışmalarında özellikle nörokognitif fonksiyonlar üzerinde elde edilen sonuçlar ümit vericidir. Bu konuşmada RAS/MAPK sinyalizasyon yolağı, bu yolak üzerinde yer alan gen mutasyonlarının yol açtığı genetik sendromlar ve tedavi hedeflerinden bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: RASOPATİ, RAP1-MEK/ERK yolağı, MEK inhibisyonu.

RETİNOİK ASİT YOLAĞI VE ANOFTALMİ / MİKROFTALMİ

C. Nur Semerci

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Denizli

Anoftalmi/Mikroftalmi'ye neden olan genetik defektin saptanması. Toplam 9 etkilenmiş birey bulunan iki aile çalışmaya dahil edildi. Affymetrix 250 K SNP genotipleme ve homozigotluk haritalama ile genetik defektin lokalizasyonu saptandı. ALDH1A3 geninin kodlanan ekzonları dizi analizi ile tarandı. Ekspresyon analizi için primer fibroblast kültürlerinden elde edilen cDNA ile RT-PCR yapıldı.

Etkilenmiş bireyler 15q26.3'e bağlantı gösterdi. İlk ailede ALDH1A3 geninin 6. ekzonunda c.666G>A değişimi saptandı. cDNA analizi 6. ekzonun delesyona uğrayarak 43 aminoasitin kaybolduğunu (p.Trp180_Glu222del) gösterdi. İkinci ailede ekzon 12'de missense c.1398C>A değişimi (p.Asn466Lys) saptandı. Bir olguda nevüs flammeus ve Dandy-Walker malformasyonu dışında etkilenmiş bireylerde ekstraoküler bulgu yoktu. Etkilenmiş üç olguda otistik benzeri davranış ve mental retardasyon vardı.

Sunulan çalışmada retinoik asit yolağında görevli bir izoenzim olan ALDH1A3 geninde saptanan yeni mutasyonlar göz gelişiminde ALDH1A3 geninin çok önemli rolü olduğunu göstermektedir. Otistik benzeri davranışların sosyal deprivasyon ve erken infant döneminde ebeveyn ilgisizliğine bağlı olduğu düşünülmüştür.

3. NÖROMETABOLİK DİSMORFOLOJİ SEMPOZYUMU

10-12 Mart 2016, İSTANBUL

SÖZEL BİLDİRİLER

S-01

YENİ NESİL DİZİLEME İLE MİKROSEFALİ HASTALARINDA BİLİLEN GEN MUTASYONLARI

Nilay GÜNEŞ¹, A. Okay ÇAĞLAYAN², Cengiz YALÇINKAYA³, Kaya BİLGUVAR², Murat GÜNEL², Beyhan TÜYSÜZ¹

¹İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Departmanı, ²Yale University School Of Medicine, Department Of Neurosurgery, ³İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Otozomal resesif primer mikrosefali (MCPH), nonprogresif mental retardasyon ve konjenital mikrosefali ile karakterize, nörogelişimsel bir durumdur. Bu hastalıkta özellikle nörojenik mitotik aktivite etkilenmekte ve beynin kortikal kısmının gelişimi aksamaktadır. Bugüne dek MCPH'dan sorumlu olan 12 farklı gen tanımlanmıştır. Bu gruptaki hastaların karyotip analizleri genellikle normal olmasına karşın, MCPH1'de metafazda profaz-like görünüm saptanması tipiktir. Mikrosefalik osteodisplastik primordiyal dwarfizm (MOPD) ise, mikrosefali beraberinde patolojik boy kısalığı ve iskelet sistemi anomalileriyle karakterize olan, PCNT2 gen mutasyonunun neden olduğu bir durumdur. Sunumun amacı, primer mikrosefali ve kortikal malformasyon nedeniyle takibimizde olup, moleküler tanısı konularak mikrosefali sınıflandırılması yapılan 4 olgunun genotipik ve fenotipik özelliklerini incelemektir. 4 hastadan 2'si MCPH tanısı alırken, diğer 2'si ise MOPD2 tanısı konmuştur.

Primer mikrosefali ve kortikal malformasyon nedeniyle polikliniğimizden takip edilen 4 hastanın, Yale Üniversitesi ile yapılan proje kapsamında bilinen mikrosefali genlerinin tüm ekson dizileme ile taranması sonucunda moleküler tanıları konulmuş, 1 hasta MCPH1, 1 hasta MCPH5, 2 hasta da MOPD2 tanısı almıştır.

MCPH1 tanısı alan hastamızda 5. ayda fark edilen mikrosefali (-3,9 SDS), nöromotor gelişim geriliği, kranial MR'da triventriküler hidrosefali mevcuttu. Hastaya tüm ekson dizileme yapıldığında, MCPH1 geninde homozigot mutasyon saptandı. Hastanın kromozom analizi tekrar incelendiğinde, sağlıklı vakalarda %10'un altında olan profaz-benzeri görünüşlü hücrelerin hastadan elde edilen metafaz plaklarında %25-30 oranında olduğu görüldü. MCPH5 tanısı alan hastamızın mikrosefali (-5 SDS), hafif mental retardasyon ve boy kısalığı (-2 SDS) mevcuttu. Hastada ASPM geninde homozigot mutasyon tespit edildi. MOPD2 tanısı alan 2 hastamızda da mikrosefali (-5 SDS ve -7,4 SDS), patolojik boy kısalığı (-2,6 SDS ve -5,2 SDS) ve iskelet sistemi bulguları mevcuttu. Hastalarda PCNT2 geninde homozigot mutasyon saptandı.

Mikrosefaliler, heterojen bir grup olup, MCPH grubu sadece mikrosefali ve nonprogresif mental retardasyon ile takip edilirken, MOPD grubu ise patolojik boy kısalığı, iskelet sistemi bulguları ile prezente olabilir. Bu nedenle hastalığın kesin tanısında bilinen gen mutasyonlarının tüm ekson dizileme ile taranması patofizyolojiyi anlamada ve hastaların takibinde yol gösterici olacaktır.

S-02

TÜM EKSON DİZİLEME İLE JOUBERT SENDROMUNDA MOLEKÜLER TANI

Firuze ERBEK ALP¹, A.Okay ÇAĞLAYAN², Gülhan ERCAN-ŞENÇİÇEK², Kaya BİLGUVAR², Murat GÜNEL², Beyhan TÜYSÜZ¹, Cengiz YALÇINKAYA³

¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, ²Yale Üniversitesi, Nörojenetik Programı, New Haven, Usa,

³İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

Joubert sendromu, otozomal resesif ya da X'e bağlı geçiş gösteren ve hipotoni, ataksi, gelişim geriliği, okulomotor apraksi ve anormal solunum paterni ile karakterize bir hastalıktır. Tanı koydurucu spesifik görüntüleme bulgusu kranial görüntülemelerde görülen serebellar ve beyin sapı anomalisi olan molar diş bulgusudur. Ayrıca retinopatilerden Leber'in konjenital amarozisine kadar değişen göz bulguları, nefronofitizi ve kistik displastik böbrek, hepatik fibrozis diğer görülebilen bulgularıdır. Bugüne kadar joubert sendromuna neden olduğu bilinen 27 adet gen tespit edilmiş olmakla birlikte halen hastaların %50'ye yakınının moleküler tanısı bilinmemektedir. Bu genler hücrelerin yüzeyinde bulunan ve sinyal iletimini, hücrelerin birbiriyle haberleşmesini sağlayan primer silya isimli organelin fonksiyonunda etkindirler. Bu çalışmanın amacı tüm ekson dizileme yöntemi ile Joubert sendromlu hastalarda moleküler tanı yapmaktır.

Bu amaçla klinik tanı konulmuş 20 hastada tüm ekson dizileme yapıldı.

Moleküler tanısı tamamlanan 6 Joubert olgusunun 4'ünde AHI1, 1'inde CEP290, 1'inde B9D2 genlerinde mutasyon bulundu. Dört hastada AHI1 geninde 1'i yeni olmak üzere 4 farklı mutasyon bulundu. Bu hastaların tamamında literatür bilgisiyle uyumlu göz bulguları tespit edildi. 6 hastanın birinde CEP290 geninde yeni bir mutasyon bulundu. Literatürde CEP290 mutasyonunun siliyopati grubundan Joubert sendromu yani sıra Senior-Loken, Meckel sendromu tip 4, Leber'in konjenital amarozisi ve Bardet-Biedel 14'ün nedeni olabildiği ayrıca Joubert sendromunda en sık böbrek, retina ve ensefalosel birlikteliğinde bu mutasyonun varlığı bildirilmiştir. Bizim hastamızda retinal tutulum olmasına rağmen böbrek tutulumu ve ensefalosel birlikteliği yoktu. Son hastada B9D2 geninde yeni bir mutasyon saptandı. Bu mutasyonun Meckel sendromu tip 10 ve Joubert sendromuna neden olabildiği daha önce bildirilmişti. Hipotoni, hiperpne-apne atakları, postaksiyal polidaktili olan olgunun kranial MR'ında serebellar vermiş aplazik, serebellar hemisferler hipoplazik ve 4. ventrikül geniş olarak izlendi. Kliniği çok ağır seyreden hasta 8 aylıkken kaybedildi. Literatürdeki B9D2 mutasyonu olan bir diğer hastanın da kliniğinin ağır seyrettiği bildirilmektedir. Hastalarımızın tamamına genel olarak bakıldığında hepsinde göz bulguları tespit edildi fakat karaciğer ya da böbrek tutulumu saptanmadı. Joubert sendromuna özgü radyolojik bulgusu olan "molar diş" bulgusu ise tüm hastalarımızda görüldü.

Joubert sendromu tanısı, klinik ve radyolojik bulgu birlikteliği ile konulmakla birlikte moleküler araştırma ile tanı kesinleştirilmekte ve alt tiplerden hangisine uyduğu tesbit edilerek hastalığın seyri aydınlatılmaktadır.

S-03

KIF1C MUTASYONUNA BAĞLI KOMPLİKE HEREDİTER SPASTİK PARAPLEJİ

Esra SERDAROĞLU¹, Rıza Köksal ÖZGÜL², Dilek YALNIZOĞLU¹, Didem YÜCEL-YILMAZ², Meral TOPÇU¹, Zeliha GÖRMEZ³, Mahmut SAĞIROĞLU³, ALİ DURSUN⁴,

¹Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bölümü, ²Hacettepe Üniversitesi Çocuk Metabolizma Bölümü, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, ³Tübitak, BİLGEM, İGBAM, ⁴Hacettepe Üniversitesi Çocuk Metabolizma Bölümü

Hereditör spastik paraplejiler (HSP) piramidal yolu tutan genetik hastalıklardır. Tipik bulguları, ilerleyici güçsüzlük, spastisite, ekstensör plantar yanıtlar ve artmış derin tendon refleksleridir. HSP'ye neden olan genlerin protein ürünleri genellikle veziküler trafikte rol alan proteinlerdir. Taşıyıcı protein ailesi kinesinlerin bir üyesi olan KIF1C de HSP'ye neden olabilmektedir. KIF1C hücre göçünde, podozom oluşumunda, salgı veziküllerinin taşınmasında ve nörit oluşumunda rol oynamaktadır.

Anne ve babası akraba olan iki erkek kardeş, 3-4 yaşında ataksi ve izlemde gelişen piramidal bulgular nedeniyle incelendi. Hastaların hem serebellar hem de piramidal bulguları zamanla ilerledi. Metabolik ve elektrofizyolojik tetkiklerinde tanınan özellik yoktu. Kraniyal görüntüleme serebral ve üst servikospinal atrofi, bilateral simetrik piramidal yol tutulumu ve fokal subkortikal değişiklikler saptandı.

Tüm ekzom dizileme ile KIF1C geninde homozigot mutasyon (c.463C>T;p.R155*) tespit edildi.

HSP, güçsüzlük ve bilateral alt ekstremitelerin spastisitesi ile karakterize bir hastalıktır. Komplike HSP terimi, bu bulgulara başka bulgular eşlik ettiğinde kullanılır. İki kardeşte ataksi, tremor, dizartri gibi serebellar bulgular olması, hatta ilk bu bulgularla hastalığın başlaması, izlemde piramidal semptomların gelişmesi nedeniyle hastalarımız komplike HSP grubundadır. Bu tablo KIF1C mutasyonu ile açıklanabilmektedir. Komplike HSP hastaları serebellar bulgular ile başvurabilir, bu nedenle sebebi bilinmeyen erken çocukluk çağı ataksilerinde komplike HSP ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

S-04

JÜVENİL PARKİNSONİZMLİ BİR AİLEDE VAKUOLAR DEPO MADDESİ VE FBX07 GENİNDE SAPTANAN BİR MUTASYON

Didem YÜCEL YILMAZ¹, Esra SERDAROĞLU², Rıza Köksal ÖZGÜL³, Dilek YALNIZOĞLU⁴, Michael KRUEER⁵, Ali DURSUN³,

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Abd Metabolizma Ünitesi, Ankara, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, pediatrik Nöroloji Bölümü, Ankara, ³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Abd Metabolizma Ünitesi, Ankara, ⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, pediatrik Nöroloji Bölümü, Ankara, ⁵Children's Health Research Center, Sioux Falls, United States,

Otofaji-lizozom fonksiyonundaki bozukluklar başta lizozomal depo hastalıklarını içermekle birlikte, nörojeneratif hastalıklar gibi diğer pek çok hastalığı da kapsamaktadır. Bu çalışmada demans, psikoz ve parkinsonizm klinik bulgularına sahip, aralarında akraba evliliği olan bir ailede hastalık nedeni olan genetik bozukluğun tanımlanması amaçlanmıştır.

Birinci hastada hipomimi, supranükleer bakış felci, tremor, bradikinezi ve dişli çark bulgusu vardı. Parasomni, siyalore, yutma güçlüğü ve baş kontrolünde bozulma gelişti. İkinci hastada 3. sınıftan sonra zihinsel gerileme gözlemlendi. Aşağı bakış felci ve hafif rijidite vardı. Yürüme bozukluğu, yutma bozukluğu, bradikinezi, hipomimi ve dişli çark bulgusu gelişti. Üçüncü hastada orta derecede zihinsel gerilik vardı ve nörolojik muayenesi normaldi. Dördüncü hastanın muayenesi yapılmadı. Ailede hastalık nedeni olan genetik bozukluğun tanımlanması amacıyla tüm ekzom dizi analizi yapılmıştır.

Hasta dört kardeşin, sağlam kardeş ve anne/babanın tüm ekzom dizileme verisinde saptanan nükleotid değişiklikleri, otozomal resesif kalıtım gösteren hastalık modeline göre filtrelenmiştir. Tüm aile bireylerinin ekzom dizi analizi sonucunda dört hasta bireyde FBX07 (F-Box Protein 7) geninde patojenik homozigot bir mutasyon (p.R498X) saptandı. Ayrıca p.R498X mutasyonunun aile içindeki segregasyon analizi DNA dizi analizi ile doğrulandı. Hastaların fibroblast örneklerinde periodik asid-schiff (PAS)- pozitif, otofloresan gösteren depo maddesi birikimi gözlenmesi lizozomal bir depo hastalığı olan nöronal seroid lipofuksinozisi akla getirmekle beraber elektron mikroskopisinde de granular ya da lamellar birikim gösteren birçok vakuol tespit edildi.

Otofaji-lizozom fonksiyonundaki bozukluklar lizozomal depo hastalıklarını ve nörodejeneratif hastalıkları kapsamaktadır. Bu çalışma hastaların hem lizozomal depo hastalığı hem de juvenil parkinsonizm bulgularını göstermesi ve ortak patolojik mekanizmaları işaret etmesi açısından oldukça dikkat çekicidir.

S-05

EKZOM DİZİ ANALİZİ İLE ATP8A2 (AMİNOFOSFOLİPİD TRANSPORTER PROTEİN) GENİNDE SAPTANAN YENİ BİR SPLAYSİNG MUTASYONU

Didem YÜCEL YILMAZ¹, Ali DURSUN¹, Dilek YALNIZOĞLU², Esra SERDAROĞLU³, Özlem ÜNAL⁴, Zeliha GÖRMEZ⁵, Hüseyin DEMİRCİ⁵, Mahmut SAĞIROĞLU⁵, Meral TOPÇU³, Rıza Köksal ÖZGÜL¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Abd Metabolizma Ünitesi, Ankara, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, pediatrik Nöroloji Bölümü, Ankara, ³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, pediatrik Nöroloji Bölümü, Ankara, ⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Abd Metabolizma Ünitesi, Ankara, ⁵Tübitak, Bilgem, Kocaeli

Serebellar ataksi, mental retardasyon ve 'disequilibrium' sendromu (CAMRQ) zihinsel gerilik, serebellar ataksi, dizartrik konuşma ve/veya 'quadrupedal' (dört ayaklı) yürüyüş ile karakterize, genetik olarak heterojen ve otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır.

Bu çalışmada ileri derecede zihinsel gerilik, ekstrapiramidal tutulum ve 'quadrupedal' lokomasyon klinik bulgularına sahip, akraba evliliği yapmış bir ailede hastalık nedeni olan genetik bozukluğun tanımlanması için tüm ekzom dizi analizi yapılmıştır. Hasta iki kardeşin ve anne/babanın tüm ekzom dizileme verisinde saptanan nükleotid değişiklikleri, otozomal resesif kalıtım gösteren hastalık modeline göre filtrelenmiştir.

Filtreleme sonucunda hastalarda ATP8A2 geninde c.3075+2T>G splays mutasyonu homozigot olarak saptanmıştır. Aminofosfolipid transporter proteini olan ATP8A2'nin serebellar ataksi, zihinsel gerilik, 'disequilibrium' sendromu ve 'quadrupedal' lokomasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

ATP8A2 geni beyinde, özellikle serebellumda, retina ve spinal kordda ifade edilmektedir. Normal görme ve işitme fonksiyonları için gereklidir. ATP8A2 mutasyonlarından kaynaklı quadrupedal lokomasyon, ATP8A2'nin postür ve yürüme için gerekli serebro-serebellar yapıların gelişimindeki rolünü ortaya koymaktadır. Bu çalışmada sunulan iki hastada geriye doğru emekleme, ileri derecede zihinsel gerilik, kol ve bacakların koreoatetoid hareketleri karakteristiktir. Bu çalışma TÜBİTAK-111S217 Nolu proje tarafından desteklenmiştir.

S-06

MENTAL RETARDASYON/MULTİPL KONJENİTAL ANOMALİ İLE İZLENEN 6 OLGUDA TÜM EKZOM SEKANSLAMA SONUÇLARI

Burak DURMAZ¹, Yavuz BAYRAM², Tahir ATİK³, Davut PEHLİVAN², Bilcağ AKGÜN³, Ender KARACA², Esra IŞIK³, Tomasz GAMBİN², Richard A. GIBBS⁴, Ferda ÖZKINAY^{1,3}, James R. LUPSKI^{2,4}, Özgür ÇOĞULU^{1,3}

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı., Bornova, İzmir, ²Baylor College of Medicine, Department of Molecular and Human Genetics, Houston, Texas, USA, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Bilim Dalı, Bornova, İzmir, ⁴Baylor College of Medicine, Human Genome Sequencing Center, Houston, Texas, USA

Mental retardasyon (MR), zekayı etkileyen tüm yeteneklerin (bilişsel, dil, motor ve sosyal) kaybı veya ilerlememesi sonucu oluşan bir durum olarak tanımlanmaktadır. Genel popülasyonda dismorfik bulgular ve konjenital anomaliler ile birliktelik gösteren MR ve/veya multipl konjenital anomaliler (MCA) olgularının toplumdaki prevalansı %2-3 olarak hesaplanmaktadır. MR'un en sık saptanabilen sebebi genetik anormalliklerdir. MR'lu olguların yaklaşık %50'si genetik temellidir ve 1000 civarında genetik bozuklukta tabloya MR eşlik etmektedir. Ancak spesifik bir genetik hastalık düşünülmemekle beraber kromozom bozukluklarını saptayabilecek tüm testler normal bulunmuşsa (karyotip analizi, FISH, moleküler karyotipleme), tüm ekzom sekanslama (TES) veya tüm genom sekanslama (TGS) analizleri gelişen teknolojiler olarak kullanılabilmektedir. Bu çalışmada klinik tanısı konulamamış ve TES ile etiyolojisi belirlenen 6 MR ve/veya MCA'lı olgu sunulmuştur.

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Genetik Bilim Dalı Polikliniğinden izlenen MR ve/veya MCA nedeniyle araştırılan, klinik olarak bilinen bir sendrom veya hastalığa uymayan, yüksek rezolüsyonlu karyotipleme, FISH ve Frajil X'e yönelik moleküler analizleri normal olarak saptanmış, moleküler etiyolojisi tüm ekzom sekanslama yapılarak belirlenmiş 6 olgu bildirilmektedir. Tüm ekzom sekanslama ile elde edilen varyantlar uygun şekilde filtrelenerek, patojenik olduğu düşünülen varyantların doğrulaması ve aile segregasyonu Sanger dizi analizi ile gerçekleştirilmiştir.

Mental retardasyonun yanısıra doğumsal körlük bulunan olguda GUCY2D geninde homozigot c.3029A>G (p.E1010G); ilerleyici gelişme geriliği, hipotoni ve epilepsisi bulunan olguda CLN6 geninde homozigot c.407G>A (p.R136H); dismorfik bulguları bulunan olguda ARID1B geninde heterozigot c.4718C>T (p.T1573M); marfanoid habitus bulunan olguda UPF3B geninde homozigot c.674_677delTTTC; doğumsal işitme kaybı bulunan olguda DFNB59 geninde homozigot c.407G>A (p.R136Q) mutasyonları belirlendi. Eşlik eden bulgu olarak ağır pektus ekskavatum gözlenen bir olguda homozigot mutasyonlarının ağır klinik tabloya yol açtığı bilinen MEGF10 geninde heterozigot c.2232G>C (p.Q744H) varyasyonu tespit edildi.

Tüm ekzom sekanslama, genetik heterojenitenin belirgin olduğu MR'li hastalar için tanı konulması ve uygun genetik danışma verilebilmesi açısından maliyet etkin bir yöntemdir.

S-07

KLİNİK ÖN TANI, HEDEFLENMİŞ YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ TEKNİĞİNİN BAŞARISINI ARTIRIP MALİYETİ DÜŞÜRMEKTEDİR: 40 AİLEDE TANI DENEYİMİ

Hüseyin ONAY¹, Tahir ATIK², Aslı ECE SOLMAZ¹, Esra IŞIK², Ferda ÖZKINAY²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Tek gen hastalıkları, genellikle oldukça nadir olarak ortaya çıkarlar ve çoğunlukla genetik heterojenite gösterirler. Kalıtsal hastalıkların moleküler tanısında en çok kullanılan yöntem Sanger dizi analizidir. Ancak, genetik heterojite gösteren hastalıklarda sorumlu olan genlerin tek tek Sanger dizi analizi ile çalışılması maliyet açısından etkin değildir. Yeni nesil dizi analizi, çok sayıda genin ve farklı hastalıkları olan çok sayıda olgunun aynı anda analiz edilmesini sağlar. Hedeflenmiş dizi analizi, spesifik bir hastalık ile ilişkili genleri hedefler ve genetik heterojen hastalıkların tanısında etkili bir tanı yöntemidir. Bu çalışmada, hedeflenmiş dizi analizi yönteminin tanı başarısının araştırılması amaçlanmıştır.

Moleküler genetik etiolojinin belirlenmesi amacıyla, 2015 yılında, otozomal resesif ve X-linked hastalıkların bir kısmından sorumlu 552 gen içeren Trusight Kalıtsal Hastalık Paneli (Illumina) ile analiz edilen 40 hasta çalışmaya alınmıştır. Elde edilen sekans verisi ve tanı uyumu araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan olgular, Grup 1 (n=33), hedeflenmiş dizi analizi öncesinde klinik olarak spesifik tanı konulmuş olan ve Grup 2 (n=7), hedeflenmiş dizi analizi öncesinde klinik olarak spesifik tanı konulamamış olan olgular olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Grup 1'de tanı konulma oranı %57,6 (19/33) iken Grup 2'de hiçbir olguda (0/7) patolojik varyant saptanmamıştır. Bu yöntemin ortalama tanı koyma oranı %47,5 (19/40) olarak belirlenmiştir. Moleküler tanı konulan 19 olguda, 17 farklı gende toplam 24 farklı patojenik varyant saptanmıştır ve bunların 16 tanesi yeni mutasyondur. Önceki çocuklarını osteogenezis imperfekta öyküsü olan bir çiftin NGS sonucu LEPRE1 geninde mutasyon saptanıp genetik danışma sonrası prenatal tanı yapıldı. Prenatal tanı sonucu hastalıkla uyumlu saptanan fetüs termine edildi. Başka bir olguda ise iki farklı otozomal resesif hastalık saptandı.

Sonuç olarak, hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi önce dikkatli bir klinik değerlendirme ve uygun aday gen seçimleri moleküler tanı başarısını arttırmaktadır.

S-08

KLİNİĞİMİZDE TANI ALAN NORONAL SEROİD LİPOFUSİNOZİS'Lİ 7 OLGUNUN GENOTİP-FENOTİP KORELASYONU

Gözde YESİL¹, Türkan UYGUR ŞAHİN¹, Tanyel KOÇKAYA², Ertuğrul KIYKIM², Güldemet KAYA³,

Cengiz YALÇINKAYA⁴, Akın İŞCAN¹

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, ²Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, ⁴Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Nöronal seroid lipofusinozis (NCL), otozomal resesif kalıtsal, epilepsi, progresif nöromotor gerilik, görme kaybı ile giden letal nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın günümüzde tanımlanan 14 tipi klinik olarak özellikle başlangıç yaşına ve bulgularına göre farklılık gösterse de pratikte klinik heterojenite nedeniyle tanı güçlüğü yaşanmaktadır. Tanı da cilt biopsisinde inklüzyon cisimlerinin görülmesi altın standarttır. Ancak subtiplerinin saptanamaması ve invazif bir işlem olması nedeniyle genetik tanı önem kazanmaktadır. Bu nedenle daha önce kas biopsisi ile NCL tanısı almış ya da MRI ve klinik muayene bulgularıyla NCL düşündüğümüz olgularda hastalık nedeni olan gen mutasyonlarının açığa çıkarılması amaçlandı.

Hastadan alınan 2ml kan Illumina NextSeq 500 platformunda, Truesight one dizileme paneli ile belirli fenotipe sahip tüm genler (n: 4813) aynı anda çalışıldı. Data, ilk etapta otozomal resesif hastalıkların tespiti için homozigot mutasyonlar açısından tarandı. ve allel frekansı %1 ve altı olan varyantlar seçildi.

NCL ön tanısı ile kliniğimizde takip edilen 6 olgunun hepsinde bilinen NCL genlerinde mutasyon saptandı. Bu mutasyonların 2'si daha önce bildirilmemiş protein sonlandırıcı karakterde patojenik mutasyonlardı. Üç olgu NCL tip 7, birer olgu ise NCL tip3, tip 5 ve tip 8 tanısı aldı. Aynı aileden iki kardeş ise dirençli nöbetleri nedeniyle takip edilmekte ön planda epileptik sendromlar düşünülmekteydi. Yapılan exom dizi analizinde daha önce progresif myoklonik epilepsi tip 3 olarak bilinen NCL tip 14' ten sorumlu KCTD7 geninde bilinen bir mutasyon saptandı.

Kliniğimizde NCL ön tanısıyla takip edilen tüm hastalarda neden olan mutasyonlar ikinci jenerasyon dizileme yöntemiyle (NGS) saptanmıştır. NGS ve eksom dizilemenin klinikte kullanımı daha önce tanı konmakta zorlanılan letal ve/veya multigenik hastalıklarda büyük avantajlar sağlamaktadır.

S-09

CHANARIN DORFMAN SENDROMU: GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ

Banu NUR¹, Pınar GENÇPINAR², Ayşe YÜZBAŞIOĞLU³, Serap Dökmeci EMRE³, Ercan MIHÇI¹,

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Genetik BD, ²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji BD, ³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Chanarin Dorfman Sendromu(CDS) vücudun değişik hücrelerinde sitoplazmik nötral lipid birikimi ve non-bullöz konjenital iktiyoziform eritroderma ile karakterize, OR geçişli nötral lipid depo hastalığıdır. Sendromda hepatosteatoz, miyopati, işitme kaybı, mental retardasyon görülebilmektedir. 3p21 kromozomda lokalize ABHD5(CGI-58) genindeki mutasyon sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızda, ABHD5 geninde N209X mutasyonu saptadığımız bir aileden, 4 CDS'li olgu sunuldu (Şekil1) ve literatürde bildirilen N209X mutasyonu tanımlanan 13 CDS'li hasta (tanımladığımız hastalarla birlikte) ve N209X dışındaki mutasyonları taşıyan 48 CDS'li hasta genotipik ve klinik bulguları ile karşılaştırıldı(Tablo1).

Hastalardan DNA izolasyonu yapıldı. ABHD5 geni, 7 ekzon ve ekzon/intron bölgelerini değerlendirmek için sekans analizi uygulandı. Tanımlanan 4 hastadada homozigot N209X mutasyonu, ebeveynlerde ise heterozigot N209X mutasyonu saptandı.

Olgu1: 3y erkek hasta, lamellar iktiyoz nedeniyle yönlendirildi. Birinci derece kuzen evliliği olan ebeveynin yaşayan ikinci çocuğuydu. Erkek kardeşinin 3aylıkken kaybedildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde pitoz, alt göz kapağında ektropion, helikal kıvrımlı düşük kulaklar, hepatomegali, eritroderma, iktiyoz, mental retardasyon saptandı. Batın ultrasonunda hepatosteatoz görüldü. KCFT ve CK yüksekliği ve periferik yaymasında Jordan anomalisi saptandı. Olgu2:1y kız hastada pitozis, alt göz kapağında ektropion, burun kökü basık, hepatomegali, eritroderma, iktiyoz, KCFT ve CK yüksekliği saptandı. Olgu3:23y erkek hastada pitozis, palpebral fissürler aşağı çekik, bilateral düşük ve küçük kulaklar alt göz kapağında ektropion, hepatomegali, sensorinöral işitme kaybı, mental retardasyon, eritroderma, iktiyoz, KCFT ve CK yüksekliği saptandı. Olgu 4:12y erkek hastada hafif pitozis, alt göz kapağında ektropion, hepatomegali, mental retardasyon, eritroderma, iktiyoz, KCFT ve CK yüksekliği saptandı.

N209X mutasyonu tanımlanan 13 CDS ve N209X dışındaki mutasyonları taşıyan 48 CDS grubunun klinik bulguları arasında her ne kadar farklılık görülsede istatistiksel anlamlılık yaratacak bir genotip-fenotip ilişkisi saptanmamıştır. Doğumda iktiyoz veya kolloidion bebek öyküsü olan, non-bullöz konjenital iktiyoziform eritroderma saptanan hastalarda Chanarin Dorfman Sendromundan şüphelenilmeli ve karaciğer, kas, santral sinir sistemi, dalak tutulumu veya işitme kaybı bulguları araştırılmalıdır. Periferik yaymada Jordan anomalisinin saptanmasının tanıya götürülen önemli ipucu olduğu unutulmamalıdır.

S-10

TEDAVİ EDİLEBİLİR BİR NÖROPATİ; RİBOFLAVİN TRANSPORTER DEFECTİ

Uluç YİS¹, Derya OKUR¹, İpek POLAT¹, Müge AYANOĞLU¹, Erhan BAYRAM¹, Semra HIZ KURUL¹,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

Riboflavin transporter defekti; motor (proksimal, distal ekstremitelerde kaslarında güçsüzlük, distal kaslarda harcanma, diyafragma paralizisine bağlı solunum yetmezliği), duyuşal (ataksi) ve kranial (optik atrofi, işitme kaybı, bulber palsi) nöropatiler ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Başlangıç süt çocukluğu döneminde veya sekiz yaşından öncedir. Hastalık ilerleyici işitme kaybı ile başlamakta ve bunu bir iki yıl içinde diğer bulgular izlemektedir. Oral yüksek doz riboflavin tedavisi hayat kurtarıcı olup klinik bulgular ve elektrofizyolojik çalışmalarda belirgin düzelme sağlamaktadır.

Bir yıl önce yürümede dengesizlik ve işitme kaybı başlayan, bir üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında artan solunum işi nedeniyle acil serviste kardiyopulmoner arrest gelişen yapılan ileri incelemelerinde SLC52A2 geninde homozigot mutasyon saptanıp riboflavin transporter defekti alan bir kız hastada klinik, elektrofizyolojik ve genetik bulguların sunulması amaçlanmıştır.

Anne ve baba arasında birinci dereceden akrabalık olan ve daha öncesinde sağlıklı olan hastanın yedi yaşında dengesiz yürüme ile işitmede azlık yakınması başlamış. Hastanın tanıya yönelik yapılan kraniospinal manyetik rezonans incelemesi, rutin kan tetkikleri, metabolik incelemeleri ve Friedreich ataksisine yönelik genetik incelemesinde patoloji saptanmamış. Elektromiyografisinde duyuşal nöropati saptanan ve tetkikleri devam eden hasta bir üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında aniden gelişen solunum ve kalp yetmezliği nedeni ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine yatırılmış. Burada ventilatörden ayrılamama ve dalgalanan bilinç düzeyi nedeni ile tarafımıza danışılan hastanın nörolojik muayenesinde dilinde fasikülasyonlar olması, diyafragma yetmezliği, duyuşal nöropati, bulguların üstte alta göre daha ağır olması ve işitme kaybı nedeniyle riboflavin transporter defekti düşünüldü ve 10 mg/kg riboflavin başlandı. Riboflavin tedavisi ile solunum ve motor fonksiyonlarında belirgin düzelme olan hastanın SLC52A2 geninde (c.1258 G>A) homozigot mutasyon saptandı.

Riboflavin transporter defekti tedavi edilebilir bir nöropati olduğundan işitme kaybı ve nöropatisi olan ve bir enfeksiyon sırasında hızla kötüleşen ve ventilatör bağımlı hale gelen hastalarda ayırıcı tanıda düşünölmeli ve hastalara genetik sonuç çıkana kadar 10-50 mg/kg dozunda riboflavin tedavisi başlanmalıdır.

S-11

MEF2C İLİŞKİLİ BİR 5Q14.3 MİKRODELEYON SENDROMU OLGUSU

Kanay YARARBAS¹, Serdar KASAKYAN², İbrahim BİLDİRİCİ³, Yasemin ALANAY³,

¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Düzen Laboratuvarlar Grubu, ³Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi

Annesinde sürmekte olan gebelik nedeniyle 7 yaşında refere edilen gelişim geriliği ve otizm spektrum bozukluğu olan bir erkek çocuğun klinik bulguları ve moleküler yöntemler kullanılarak aydınlatılan genetik tanısı irdelenmektedir.

Hastanın normal kromozom çalışması sonrası Affymetrix Cytoscan 750K platform kullanılarak SNP array yöntemi ile moleküler karyotipleme çalışması yapılmıştır. Chromosome Analysis Suite (ChAS) yazılımı kullanılarak saptanan ve klinikle uyumlu görülen bulgunun confirmasyonu amaçlı MLPA yöntemi uygulanmıştır.

Yapılan moleküler karyotipleme çalışmasında 5. kromozom q14.3 bölgesinde toplam 442 kb'lık delesyon bulgusuna rastlanmıştır. Bu bulgu ile uyumlu, iyi bilinen Kromozom 5q14.3 Delesyon sendromu, OMIM veritabanında (#613443) kayıtlıdır. Etkilenen ana gen MEF2C olup, kısmen delesyon segmentinden etkilenmiş olduğu saptanmıştır. Confirmasyon amaçlı yapılan MLPA analizinde intragenik delesyon teyit edilmiştir.

MEF2C, santral sinir sistemi ve kraniyofasial gelişimde etkili bir gen olup, iyi tanımlı 5q14.3 mikrodelesyon sendromunun bulgularından sorumlu tutulmaktadır. Olguda bu genin kısmen etkilendiği bir kriptomik delesyon, probandın kliniğine sebep olmaktadır. Genotip fenotip ilişkisi oldukça değişken olup, nörogelişimsel gerilik ortak bulgudur. Günümüzde array teknolojileri gibi ileri tanı yöntemlerinin uygulanması ile tanısız takip edilen bu tür olguların tanımlanma oranları artmıştır. Bu sayede yalnız hasta takibinde ilerleme kaydedilmekle kalınmamış, özelliklere ailelerin sonraki gebeliklerine ışık tutacak genetik danışma hizmetleri verilmeye başlanmıştır.

S-12

ENTELEKTÜEL YETERSİZLİK VE EPİLEPSİNİN EŞLİK ETTİĞİ 2 OLGUDA ARRAY-CGH SONUÇLARI

Gülsüm KAYHAN¹, Mehmet Ali ERGÜN¹, Ferda Emriye PERÇİN¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Entelektüel yetersizlik ve epilepsinin eşlik ettiği 2 olguda, etyolojinin belirlenmesi amacıyla array-CGH analizi yapılmıştır.

Entelektüel yetersizlik ve epilepsi nedeniyle değerlendirilen ve kromozom analizi normal olan 2 kız hastada, Agilent 8x60K ISCA platformu kullanılarak array-CGH yöntemi uygulandı.

Olgu 1'de; Xq12 bölgesinde, OPHN1 geninin 3-25. ekzonlarını içeren duplikasyon saptandı. Olgu 2'de ise, 17q21.31 bölgesinde KANSL1 geninin 1-3. ekzonlarını içeren delesyon ve Xp21.1 bölgesinde DMD geninin 3-14. ekzonları kapsayan duplikasyon tespit edildi.

Olgu 1'de parsiyel duplikasyonu saptanan OPHN1 geninin mutasyonlarında "Mental retardation, X-linked, with cerebellar hypoplasia and distinctive facial appearance" sendromu görülmektedir. Semptomatik olan kız hastalar da bildirilmiştir. Literatürde bu genin duplikasyonu ile ilgili net bir klinik veri bulunmamasıyla birlikte, daha önce bildirilen ve mikrosefali, dismorfik yüz görünümü, ileri derecede mental retardasyon ve konuşma bozukluğunun eşlik ettiği bir erkek hastada, Xq12 bölgesinde YIPF6, STARD8 and OPHN1 genlerini içeren duplikasyon saptanmış ve hastanın kliniğinden sorumlu olabilecek genin OPHN1 geni olabileceği üzerinde durulmuştur. Olgu 2'de parsiyel delesyonu saptanan KANSL1 geninin intragenik mutasyonları ve haploid yetersizliğinde ise Koolen-de Vries Sendromu görülmektedir. Hastanın bulguları bu sendromla uyumlu bulunmuştur. Ayrıca DMD geninde duplikasyon saptanması nedeniyle hastaya Duchenne/Becker muskuler distrofi taşıyıcılığı açısından klinik değerlendirme önerilmiş ve annede taşıyıcılık analizi planlanmıştır. Nadir görülen mental retardasyon sendromlarının tanısında array-CGH yöntemi önemini korumaya devam etmektedir.

S-13

AĞIR BÜYÜME GERİLİĞİ GÖSTEREN NADİR BİR 12Q14 MİKRODELESYON SENDROMU OLGUSU VE DENGELİ TRANSLOKASYON BİRLİKTELİĞİ

Engin ALTUNDAĞ¹, Ayşegül YILMAZ², Ümmet ABUR¹, Hatice Yelda YALÇIN², Cengiz KARA³, Gönül OĞUR⁴,

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı,

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, ⁴Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı/Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı

Kromozomal mikrodelesyonlar ve duplikasyonlar insanlarda konjenital malformasyonların ve gelişimsel geriliğin önemli sebeplerinden biridir. Son zamanlarda array-CGH teknolojisinin etkisiyle öğrenme güçlüğü ve konjenital dismorfizmi olan hastalarda birçok yeni sendromlar tanımlanmaktadır. 12q14 mikrodelesyon sendromu çok nadir görülen mikrodelesyonlardan birisidir. 12q14 bölgesinin mikrodelesyonlarında düşük doğum ağırlığı, boy kısalığı, gelişimsel gerilik, öğrenme güçlüğü ve fasyal dismorfizm ile karakterize klinik bulguları mevcuttur. Klinik fenotip özellikleri Silver-Russell Sendromu ile benzerlikler göstermektedir. Kimi hastalarda da osteopoikilosis gözlenmektedir.

10 yaşında erkek hasta boy kısalığı, dismorfizm ve gelişimsel geriliği nedeniyle bölümümüze başvurdu. Öyküsünde 6 ay önce inmemiş testis nedeniyle opere edilmişti. 3 ay öncede growth hormon tedavisi almıştı. Hastanın takiplerinde obezite ve insülin direnci gelişmesi nedeniyle metformin tedavisi başlanmıştı. Fizik muayenesinde boyu 119 cm (<3p, 6,5 yaş 50 persentil uyumlu) idi, baş çevresi ve ağırlığı hastanın yaşı ile uyumluydu. Hastamız birkaç kelimelik cümleler kurabiliyordu. Ayrıca takiplerinde gözde hipermetropi, ciltte hipertrikosis ve akantosis nigricansı saptandı. El-bilek X-ray grafisinde karpal kemiklerde osteopoikilosis düşündürülen bulgular saptandı. Beyin MR görüntülemesinde mezensefalonda venöz hemanjiom tespit edildi. Hastanın karyotip analizinde 3 ve 21. Kromozomlar arasında dengeli gözükten familial bir resiprokal translokasyon saptandı [46,XY,t(3;21)(p11;p11) mat]. Dengeli translokasyona karşın hastada dismorfizm ve öğrenme güçlüğü oluşu nedeniyle yapılan Array-CGH analizinde ise 12q14.2q15 bölgesinde 5 Mb. boyutlarında bir delesyon saptandı.

12q14 mikrodelesyon sendromu çok nadir görülmektedir. Şimdiye kadar yaklaşık 20 vaka rapor edilmiştir. 12q14 mikrodelesyonların kliniğinden en sık HMGA2, GRIP1 ve LEMD3 genleri sorumlu tutulmaktadır. HMGA2 gen delesyonu hastalarda ağır büyüme geriliği ile LEMD3 gen kaybı osteopoikilosis ile GRIP1 gen kaybı gelişimsel gerilikle ilişkilendirilmiştir. Bizim hastamızda da boy kısalığı, osteopoikilosis ve gelişimsel gerilik gözlenmekteydi. Olgumuzda diğer 12q14 delesyonu olan hastalardan farklı olarak obezite ve mezensefalonda venöz hemanjiom mevcuttu. 12q14 mikrodelesyonu olan olgu sayısı arttıkça genotip-fenotip ilişkisi daha net ortaya konacaktır.

S-14

ARRAY CGH' DE 2Q33.1-Q33.3 BÖLGESİNDE MİKRODELESYON SAPTANAN OLGU

Hande MEMİŞ¹, Elçin BORA¹, Semra GÜRSOY², Özgür KIRBIYIK³, Berk ÖZYILMAZ³, Tufan ÇANKAYA¹, Esra ATAMAN⁴, Özlem GİRAY BOZKAYA⁵, Ayfer ÜLGENALP⁶, Derya ERÇAL⁶

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, İzmir, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD, İzmir, ³Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir, ⁴Niversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, İzmir, ⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD, İzmir, ⁶Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD, İzmir,

Kromozomal delesyonlarda klinik ciddiyet ve semptomlar delesyona uğrayan bölgenin lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve içerdiği genlere göre değişim gösterir. Burada gelişme geriliği ve dismorfik bulguları olup, 2. kromozomun uzun kolunun farklı lokalizasyonlarında genetik materyal kaybı saptanan bir olgu sunulmuştur.

10 yaşında erkek hasta gelişme geriliği, dikkat eksikliği, hiperaktivite, skolyoz, tortikollis bulguları ile polikliniğimize başvurdu. Anne-babası arasında akrabalık olmayan olgunun miadında, NSVY ile 3200 gr olarak doğduğu öğrenildi. Gelişim basamaklarında her alanda gerilik mevcuttu. Fizik muayenesinde uzun yüz görünümü, frontoparietal bölgede hafif asimetri, düşük frontal saç çizgisi, hafif kepece kulaklar, bulböz burun, uzun filtrum ve vücudunda vitiligo lezyonları olduğu görüldü. Rutin biyokimyasal ve metabolik tetkiklerinde patoloji saptanmayan hastanın, Fragil X Fragman Analizi normal olarak değerlendirildi. Karyotip analizinde 46,XY,inv(2)(p23q35) saptandı. DNA mikroarray analizi sonucunda ise; 2q33.1-q33.3 bölgesinde yer alan yaklaşık olarak 3.7 Mb boyutunda bir delesyon olduğu görüldü.

Kromozomal delesyon olgularında kırık noktalarının doğru tayin edilmesi hasta ve klinisyenler için önem taşımaktadır. Bu çalışmalar genlerin fonksiyonları ve etkileşimleri hakkında değerli bilgiler edinilmesinin önünü açacaktır.

S-15

ARRAY-CGH'DE SLC6A3 BÖLGESİNİ İÇEREN 5P15.33 DELESYONU SAPTANAN İNFANTİL PARKİNSONİZM OLGUSU

Hatice MUTLU ALBAYRAK¹, Gönül OĞUR^{1,2}, Eyyüp ÜÇTEPE³, Ömer Salih AKAR², Murat ÖZNUR³, Rıza Köksal ÖZGÜL⁴, Ali DURSUN⁴

¹Çocuk Genetik Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun,²Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun,³ Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara,⁴

Giriş. İnfantil parkinsonizm-distoni, yada dopamin transporter defekt sendromu (DTDS), otozomal resesif, dopamin transporter (DAT1)'i kodlayan solute carrier family 6 A3 (SLC6A3) genindeki mutasyon sonucu oluşan nörolojik bir bozukluktur. Etkilenen bireylerde diskinezi, distoni ile beraber rijidite ve tremor gibi Parkinson benzeri bulgular görülür. Diğer klinik yansımalar aksiyel hipotoni, piramidal bölge bulguları ve göz hareket bozukluklarıdır. Çoğu hasta yanlışlıkla serebral palsi tanısı alır. Bilişsel fonksiyonlar daha az etkilenir. Etketif bir tedavisi yoktur. Laboratuvar çalışmalarında BOS'ta HVA/5-HIAA oranı artmıştır. Hastaların çoğu genç yaşta kaybedilir. Bu raporda gelişimsel geriliği ve dismorfizmi nedeni ile aCGH uygulanan ve SLC6A3 gen bölgesinde delesyon saptanan bir infanatil Parkinson olgusu sunulmaktadır.

Olgu sunumu. 6 aylık erkek hasta aksiyel hipotonisite ve ekstremitelerde rijidite olması nedeniyle tetkik edildi. Karyotipi normal olan hasta gelişme geriliği ve hafif dismorfizm endikasyonu ile aCGH analizine alındı ve SLC6A3 genini içeren 5p15.33 bölgesinde 7 kb'lik homozigot bir delesyon saptandı. Hastanın dış merkezde eş zamanlı yapılan metabolik incelemelerinde BOS'ta artmış HVA düzeyi: 3200 nmol/L (295-932) ve HVA/5HIAA oranı: 4,93 (1,5-3,5) olması üzerine hastaya DTDS tanısı konulduğu öğrenildi. Moleküler genetik analizde ise SLC6A3 geni ekzon 4'de delesyon gösterildi.

Sonuç. İnfantil başlangıçlı parkinsonizm çok nadir görülen bir dopamin metabolizma bozukluğudur. Literatürde yaklaşık 16 olgu bildirilmiştir. DAT presinaptik membranda dopaminin geri alımından sorumlu bir transporter olarak görev yapar. Transmembran proteini olan SLC6'nın bir üyesidir. SLC6A3'ün fonksiyon kaybettiren mutasyonlarında dopamin geri alımının bozulması sonucunda klinik bulgular ortaya çıkar. Bugüne dek bildirilen olgular SLC6A3 geni homozigot ya da bileşik heterozigot missense mutasyonlar sonucu oluşmuştur. SLC6A3 genini içeren 5p15.33 bölgesi delesyonuna eşlik eden DTDS olgusu bildiğimiz kadarıyla daha önce bildirilmemiştir. aCGH çalışmalarımızdan edindiğimiz deneyime göre kimi zaman delesyon bölgeleri özgün genlerle örtüşmekte ve bunun sonucunda iki klinik durum (monogenik hastalık ve mikrodelesyon sendromu) birarada görülmektedir. Biz bu tabloyu aCGH in çift vuruşları olarak yorumladık (Double hits of aCGH). Olgumuz infanatil hipotonisiteyi takiben hipertonsite, distoni gelişen olgularda metabolik taramaların erken dönemde yapılmasının (özellikle de nörotransmitter defektlerinde BOS metabolitlerinin araştırılmasının) önemini yansıtmayı açısından da özgünlük arz etmektedir.

S-16

GM1 GANGLİOSİDOZİS VE MORQUIO B HASTALIĞI ÖZELLİKLERİ GÖSTEREN BİR OLGU SUNUMU

Yasemin KENDİR DEMİRKOL¹, Nursel ELÇİOĞLU²

¹Marmara Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ²Marmara Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

GLB1 genindeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan GM1-gangliosidosis (GM1) ve Morquio B hastalığı (MPS Tip 4B) bazı biyokimyasal ve fenotipik farklılıkları olsada b-galaktosidaz eksikliğinden kaynaklanan lizozomal depo hastalıklarıdır.GM1 özellikle beyin ve diğer organlarda glikoprotein ve glikozaminoglikanların birikimi ile kendini gösteren nörodejenratif bir hastalıktır. GM1 klinik bulgular, bulguların ortaya çıkış yaşı ve enzim düzeyine göre üç tipe ayrılmaktadır. MPS Tip 4B ise esas olarak iskelet displazileri ile karakterizedir ve nörolojik fonksiyonlar büyük oranda korunmuştur. Bununla birlikte mental gerilik ve iskelet displazilerinin birlikte seyrettiği bazı MPS Tip 4B hastalarında, GM1 ile klinik sınırı belirlemek sanıldan zor olabilir. Burada GLB1 genindeki mutasyona bağlı olarak gelişen klinik heterojenitenin tartışılması amaçlanmıştır.

7 yaşında biyokimyasal ve fenotipik olarak hem GM1 hem de MPS Tip 4B bulguları taşıyan bir olgu sunulmuştur.

7 yaşında kız hastada 3 yaşından itibaren motor fonksiyonlarda gerileme ve çekilen spinal MRI'da MPS Tip 4 lehine bulgular olması nedeniyle bölümümüze yönlendirildi. Ebeveynler arası 1. derece kuzen evliliği mevcuttu.Olguda yaklaşık 3 yaşında ilk olarak konuşmada bozulmayla fark edilen ve gittikçe artan nöromotor diskfonksiyon öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde VA:15.5 kg(<3p), boy:106 cm(-3,-4SDS), BÇ:48 cm (-3,-4SDS)'di. Muayene esnasında hasta ile kooperasyon kurulabiliyor ancak konuşması tam olarak anlaşılıyordu. Yürüyüşü çaprazlayarak ve ataksik tarzdaydı. Nörolojik muayenesi doğal, eklem hareketleri açıktı.Çekilen direk grafilerinde dizostozis multiplex tespit edildi. Kranial ve servikal MRI normal olan olgunun, spinal MRI'ında tespit edilen bulgular nedeniyle MPS Tip 4B olarak yorumlandı. Göz ve işitme muayenesinde özellik yoktu. İdrar analizinde keratan sülfat tespit edilen olgunun, beta galaktosidaz düzeyi 9 umol/g/hr azalmış olarak tespit edildi.Olguya mevcut bulgularla GM1/ MPS Tip 4B tanısı konuldu. Kesin tanı için moleküler çalışmaları planlandı.

Bazı olgularda b-galaktosidaz lokusundaki mutasyona bağlı olarak klinik heterojinite oluşabilmektedir. Bu durum da GM1 ve MPS Tip 4B arasında klinik şartlarda kesin tanı konulmasını zorlaştırmaktadır. Kesin tanı için moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

S-17

POMPE HASTALIĞINDA ETİYOLOJİDEN SORUMLU GAA GENİNDE BELİRLENEN MUTASYON SPEKTRUMU VE SEKİZ YENİ MUTASYON

Esra IŞIK¹, Hüseyin ONAY², Tahir ATİK¹, Aslı Ece SOLMAZ², Ebru CANDAN³, Hatice KARASOY⁴, Tuba EMİNOĞLU⁵, Neslihan ÖNEMLİ MÜNGAN⁶, Filiz KOÇ⁶, Arda YILMAZ⁷, Asude DURMAZ², Semra HIZ⁸, Ali DURSUN⁹, Mahmut ÇOKER⁵, Ferda ÖZKINAY¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, ⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, ⁶Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, ⁷Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin, ⁸Dokuz Eylül Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, ⁹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Pompe hastalığı asit α -glukozidaz enzim eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan otozomal resesif bir glikojen depo hastalığıdır. Hastalıktan 17q25.3 lokusunda yer alan GAA gen mutasyonları sorumludur. Klinik bulgular erken çocuklukta görülen ağır formdan erişkinlerde görülen hafif formlara kadar değişen bir spektrum göstermektedir. Bu çalışmada moleküler tanı konulan Pompe hastalarında ve taşıyıcılarında GAA gen mutasyon dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda 2013-2015 yılları arasında Pompe hastalığı ve taşıyıcılığı ön tanısı ile Sanger veya yeni nesil dizi analizi yapılan olgular değerlendirilmiştir. GAA geninde saptanmış olan mutasyonların dağılımı retrospektif olarak kaydedilmiştir.

Bulgular: Pompe hastalığı veya taşıyıcılığı ön tanısı ile GAA gen dizi analizi yapılan 30 olguda (17 hasta, 13 taşıyıcı) mutasyon saptanmıştır. Kırk beş allelde toplam 19 farklı mutasyon saptanmıştır ve bunlardan 8 (%42) tanesi daha önce literatürde bildirilmemiştir. En sık olarak IVS1 - 13T>G (%22) ve p.L299P (%13) mutasyonlarına rastlanmıştır. Yeni mutasyonların 4'ünü missense (p.D163V, p.N673K, p.Q682R, p.T911M), 1'ini nonsense (p.Q255X) ve 3'ünü de küçük insersiyon/delesyon (p.I468HfsX38, p.Q914SfsX29, p.Asn470del) mutasyonları oluşturmaktadır. Bu mutasyonlardan bir tanesi (p.I468HfsX38) yakın köylerde ikamet eden iki farklı hastada gösterilmiştir.

Hastalardan birinde bir allelde daha önce polimorfizm olarak bildirilmiş olan bir varyasyonun, diğer allelde daha önce tanımlanmamış olan bir varyasyon ile birlikteliği gösterilmiştir. İki hastada tek allelde mutasyon gösterilirken diğer allelde herhangi bir mutasyon gösterilememiştir.

Sonuç: Pompe hastalığında mutasyon analizi moleküler etiyojinin belirlenmesi ve uygun genetik danışma verilebilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada Pompe hastalığı ve taşıyıcılığı sebebiyle GAA gen analizi yapılan olgularda belirlenen mutasyonlar değerlendirilerek literatürde daha önce yayınlanmamış 8 yeni mutasyon bildirilmiştir.

S-18

BECKER MİYOTONİ: AKRABA AİLELERİN ÇOCUKLARINDA GÖRÜLEN YENİ MUTASYONLAR

İbrahim ŞAHİN¹, Haktan Bağış ERDEM¹, Şener TAŞDEMİR¹, Hüseyin TAN², Abdülgani TATAR¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıbbi Genetik AD, ²Atatürk Üniversitesi Çocuk Nöroloji AD

Miyotoni konjenita (MC), çocuklukta itibaren kendini gösteren, kasılmanın ardından bozulmuş kas gevşemesi ile karakterize, kas sertliği ile sonuçlanan kalıtsal bir kas hastalığıdır. Tüm çizgili kas gruplarını tutulabilir. MC, Cl- iletkenliğinin stabilizasyonunun azalmasıyla oluşur. CLCN1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Kromozom 7q35 üzerinde bulunan CLCN1, 23 ekzonuyla genomik DNA'da 35 kb'lık yer kaplar. Hastalık otozomal dominant (Thomsen miyotoni, MIM 160800) ya da otozomal resesif (Becker miyotoni, resesif jeneralize miyotoni, RGM, MIM 255700) olarak kalıtılabilir.

Bu çalışmamızda, kas sertliği ve çabuk yorulma şikâyetleri ile başvuran; iki farklı, sağlıklı, akraba Türk aileden üç hasta sunmaktayız. EMG ile tüm hastalarda miyotonik boşalım saptandı. Hastalarımızda warm up fenomeni gözlenmiş olup özellikle soğuk havalarda semptomların şiddetlendiği kaydedildi. CK düzeyleri 1. ve 2. hastada hafif ve 3. hastada artmış olarak kaydedildi. Genetik araştırma yapıldı.

Mutasyon analiziyle CLCN1 geninde 1. hastada homozigot p.Leu159Cysfs*11 (c.475delC), 2. ve 3. hastalarda homozigot p.Y150* (c.450C>A) mutasyonları tespit edildi. Anne ve babalar mutasyonlar açısından taşıyıcı olarak saptanmıştır. Bu mutasyonlar daha önce bildirilmemiş olup, in silico analizler mutasyonların hastalık yapıcı etkilerinin olduğunu gösterdi.

İki yeni CLCN1 varyasyonu gittikçe büyüyen MC-ilişkili mutasyonlar veri tabanına eklenebilir. Bizim verilerimiz CLCN1 mutasyonlarının spektrumunu genişletmekte ve miyotoni konjenita genotip-fenotip korelasyonunu daha iyi anlamaya yardımcı olmaktadır.

S-19

SMN1 GENİ EKSON7-8 HOMOZİGOT DELESYONUNA SAHİP SPİNAL MUSKULER ATROFİ HASTALARINDA SMN2 GEN KOPYA SAYISI İLE KLİNİK FENOTİP ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Hakan GÜRKAN¹, Damla EKER¹, Yasemin KARAL², Ülfet VATANSEVER ÖZBEK³, Hilmi TOZKIR¹, Serap KARASALİHOĞLU³

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim

Spinal müsküler atrofi (SMA), ilerleyici kas güçsüzlüğü ve atrofi ile seyreden, omurilik ve medulla oblongata'da alfa motor nöron dejenerasyonu ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı SMN1 geni Ekson7-8 Homozigot Delesyonuna sahip Spinal Muskuler Atrofi Hastalarında SMN2 gen kopya sayısı ile klinik fenotip arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya 24.01.2012-18.12.1015 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı (Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi)'na SMA klinik ön tanısı ile müracaat eden 33 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 1 ay ile 41 yaş (yaş ort.: 6 yaş) arasında değişmekteydi. Hastalardan alınan periferik venöz kandan elde edilen genomik DNA kullanılarak, MLPA yöntemi ile P460.A1 kitinin (MRC-Holland) protokolüne uygun olarak SMN1 Ekson 7-8 ve SMN2 Ekson 7-8 gen bölgeleri Delesyon/Duplikasyon açısından değerlendirildi.

On iki hastada (%36.3) SMN1 geni Ekson 7-8 Homozigot Delesyonu saptandı. Üç hastada (%9) SMN2 geni Ekson 7-8 Homozigot Delesyonu saptandı. Yedi hastada (%15.1) SMN1 ve SMN2 genleri Ekson 7-8'de Delesyon ve/veya Duplikasyon saptanmadı. SMN1 geni Ekson 7-8 Homozigot Delesyonu saptanan on iki hastadan altısı aynı zamanda SMN2 geni Ekson 7-8 duplikasyonuna (üç kopya) sahipti ve yaşları 4,5 ay, 9 ay, 12 ay, 11 yaş, 12 yaş ve 30 yaş değişmekteydi. Salt SMN1 geni Ekson 7-8 Homozigot Delesyonuna sahip altı hastadan üçü ventilatöre bağlı olarak yoğun bakımda tedavi görünürken, diğer üç hasta ex olmuştu.

Literatürlerde SMN1 geni Ekson 7-8 Homozigot Delesyonları SMA ile ilişkilendirilirken, SMN1 geni Duplikasyonları sporadik Amyotrofik Lateral Sklerosis (ALS) ile ilişkilendirilmiştir. SMN2 geni Ekson 7-8'de Homozigot Delesyonları ise ALS ve Sporadik Alt Motor Nöron Hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde SMN2 geninin üç veya daha fazla kopya sayısı varlığının, SMA'da daha hafif bir fenotip ve daha iyi motor performans ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bizim hasta gurubumuzda SMN1 geni Ekson 7-8 Homozigot Delesyonu ile birlikte SMN2 geni kopya sayısı artışına sahip hastaların kliniklerinin daha hafif seyirli olması bu literatür bilgisini desteklemektedir.

S-20

SPİNAL MUSKULER ATROFİ VE PROGRESİF MYOKLONİK EPİLEPSİ BİRLİKTELİĞİ

Edibe PEMBEĞÜL YILDIZ¹, Gözde YEŞİL², Gonca BEKTAŞ¹, Burak TATLI¹, Nur AYDINLI¹, Mine ÇALIŞKAN¹, Meral ÖZMEN¹

¹İstanbul Tıp Fakültesi İstanbul Tıp Fakültesi, ²Bezmi Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöromusküler hastalık ve myoklonik epilepsi birlikteliği gözlenen hastalarda fenotipik özelliklerin tanımlanması, olası terapötik girişimlerin başlatılmasına yönelik ASAH1 genetik değerlendirmenin yapılmasına dikkat çekmek.

Hastadan alınan 2ml kan Illumina NextSeq 500 platformunda, belirli fenotipe sahip tüm genler (n: 4813) Truesight one dizileme paneli ile aynı anda çalışıldı. Data, ilk etapta otozomal resesif hastalıkların tespiti için homozigot mutasyonlar açısından tarandı. ve allel frekansı %1 ve altı olan varyantlar seçildi. Toplamda 752 nadir ve homozigot varyant tespit edildi. Klinik bulgular ışığında ASAH1 genindeki homozigot değişim (NM_004315.4(ASAH1): c.173C>T; p.Thr58Met; rs145873635) hasta fenotipi ile uyumlu bulundu.

3 yaşında kız hasta ellerde titreme, yürüme bozukluğu, kas güçsüzlüğü, nöbet geçirme yakınmaları ile başvurdu. Titreme, okul başarısında düşme ve güçsüzlük şikayetlerinin 3 yıl önce başladığı, farklı sağlık kurumlarında tetkik edilirken 1.5 yıl önce myoklonik nöbetlerin tabloya eklendiği öğrenildi. Nöbetleri kontrol altına alınamayan hasta başvurusu sırasında valproik asit, klonazepam, lamotrigin ve topiramet kullanıyordu. Aralarında 1.dereceden kuzen evliliği olan anne-babanın 8.çocuğu olarak doğmuş. 9 yaşında ve 15 yaşında benzer öykü ile ex olan iki kız kardeşi var. Hastamızın nörolojik muayenesinde; Kooperasyon tam değil. Mentali yaşına göre belirgin geri. Pupiller izokorik. IR+/. Ellerde aksiyon tremoru var. Üst ve alt ekstremitelerde proksimal yerleşimli kavşak kaslarında belirgin zaafı vardı. Derin tendon refleksleri her dört ekstremitede de alınmadı. Diğer sistem muayenelerinde patolojik özellik yoktu. Hemogram, kan biyokimya, metabolik taramalarında özellik yoktu, Kranial MR'ı normal saptandı. Elektroensefalografisinde; Paroksizmalar halinde tekrarlayan 3.5-4 Hz jeneralize diken yavaş dalga aktivitesi görüldü. EMG bulguları proksimal yerleşimli kavşak kaslarında egemen kronik vasıflı nörojen tutulum ile uyumlu saptandı.

SMA-PME oldukça nadir bir hastalıktır. tanı alan hastaların sunulması yeni genetik mutasyonların saptanması ve moleküler patogenetik mekanizmaları belirlemek amacıyla önemlidir

S-21

MÜSKÜLER DİSTROFİ KLİNİĞİ İLE GELEN KONJENİTAL GLİKOZİLASYON BOZUKLUĞU OLGUSU

Gonca BEKTAŞ¹, Nur AYDINLI¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG: congenital disorders of glycosylation) anormal glikan metabolizması ile karakterize olan genetik hastalıklardır. CDG'ye neden olan defektif genler çeşitli metabolik yollarda işlev gösteren proteinlerin glikozilasyonunu engeller ve normal fonksiyon gösteremeyen proteinler multistemik bozukluklara neden olur. Bu nedenle CDG alt tiplerinin fenotipi oldukça değişkendir. Hipotoni, hafif dismorfik özellikler, psikomotor gerilik, mikrosefali, konvülsiyon başlıca görülen klinik özelliklerdir. Amacımız, CDG hastalığının müsküler distrofi kliniği ile prezante olabileceğini vurgulamaktır.

DNA materyali periferik kan örneklerinden elde edilmiştir. Münster Üniversitesinde PCR amplifikasyon yöntemi sonrası DPM1, DPM2 ve DPM3 genlerinin intron bölgeleri de dahil olmak üzere ekzom dizilemesi yapılmıştır.

Antenatal öyküsünde ve soygeçmişinde özellik olmayan 5 yaşındaki kız çocuk halsizlik şikayeti ile hastaneye başvurmuştur. Anamnezinde 2.5 yaşında yürüdüğü, 3 yaşında iki kelimeli cümle kurduğu öğrenilmiştir. Nörolojik muayenesinde hafif ince ve kaba motor gerilik dışında özellik görülmemiştir. Tetkiklerinde CK (5472 U/l), AST (139 U/l) ve ALT (84 U/l) yüksekliği saptanmıştır. Diğer biyokimyasal, metabolik incelemeler ve beyin manyetik rezonans görüntüleme normal sınırlar içinde bulunmuştur. Kas hastalığı düşünülerek yapılan kas biyopsisinde, kas lifinin immünohistokimyasal boyanmasının (düstroglikan, sarkoglikan, laminin, emerin, disferlin, tip IV kollajen) normal kas ile benzer olduğu görülmüştür. FKTN, SMN1, SMN2, düstrofin ve FKRP genleri normal bulunmuştur. Karbonhidrat eksik transferrin testinde CDG tip 1 ile uyumlu patern saptanmıştır. Sanger dizileme ile DPM1 geninde novel bir kompozit heterozigot mutasyon (birinci ekzomda c.151delTCT ve 8. ekzomda c.649G>A) bulunmuştur. DPM2 ve DPM3 genlerinde mutasyon bulunmamıştır. Gendeki bu yeni mutasyonun aile bireylerinde segregasyonuna bakıldığında annenin c.151delTCT için, babanın ise c.649G>A için taşıyıcı olduğu saptanmıştır. Hastaya CDG tip 1e tanısı ile mannoz (2 g/kg/gün) tedavisi başlanmıştır. Şimdi 7 yaşında olan çocuğun çok hafif psikososyalmotor geriliği vardır.

Değişken kliniği olan konjenital glikozilasyon bozuklukları kas hastalığı zannedilebilir. Genetik incelemeler doğru tanı ve tedavide önemlidir.

S-22

GLUTARİK ASİDEMİ TİP 2: DİSMORFOLOJİK İPUÇLARI VEREN METABOLİK BİR HASTALIK

Özlem AKGÜN DOĞAN¹, Yağmur ÜNSAL², Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER², Gülen Eda UTİNE², Ali DURSUN², Beril TALİM², Şule YİĞİT²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Glutarik asidemi tip 2 (multipl açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği) otozomal resesif bir organik asidemidir. Sadece metabolik stresle semptom veren hafif formdan, neonatal başlayarak hızlı ilerleyen ölümcül ağır forma kadar geniş bir spektrumda bulgu verir. Neonatal ağır formuna eşlik eden fasiyal dismorfik bulgular, polikistik böbrekler, kardiyak ve genital anomaliler nedeniyle ilk başta dismorfik genetik sendromlar akla gelse de, metabolik asidoz ve idrarda terli ayak kokusu tanıya kolaylıkla yönlendirebilir.

Prenatal 32.haftada ultrasonografide anhidramniyoz, barsak ekojenitesinde artış, böbreklerde kistler ve kardiyomegali saptanan hasta, 37.haftasında 2500gr doğdu. Solunumunun olmaması nedeniyle entübe edilerek yenidoğan yoğun bakım ünitesine alındı. Ağırlığı 2500gr(10-50p), baş çevresi 34,3cm(50-90p) ölçüldü. Basık ve geniş burun kökü, düşük kulaklar, batında distansiyon, koronal hipospadias ve tüm ekstremitelerde eklem kontraktürleri saptanan hastada derin palpasyonla böbrekler ele geliyordu. Ekokardiyografide hipertrofik kardiyomyopati ve pulmoner hipertansiyon, renal ultrasonografide böbreklerin polikistik olduğu saptandı. Postnatal 24.saatte böbrek fonksiyon testlerinde bozulma ve düzeltilemeyen metabolik asidoz gelişince periton diyalizi açıldı. Postnatal 68.saatinde idrarda terli ayak kokusu fark edildi, glutarik asidemi tip 2 düşünülerek idrar organik asit analizi ve kanda karnitin-açıl karnitin profili için örnekler alındı. Tedaviye karnitin ve riboflavin eklendi. Periton diyalizi altındayken postnatal 84.saatinde kardiyak arrest olan hasta resüsitasyona cevap vermedi. Otopside difüz kistik renal displazi, kardiyomegali ve biventriküler hipertrofi, kalp, çizgili kas, karaciğer ve böbrekte tübül epiteli hücrelerinde lipid birikimi, pulmoner hipertansiyon, intraalveoler kanama, hafif şiddette pnömoni, adrenalde ve periventriküler kanama saptandı. Serbest karnitin düzeyi düşük, izovaleril-, glutaril- ve bütril karnitin düzeyleri yüksek bulundu. İdrarda iç standardın 18 katı glutarik asit atılımı yanında etilmalonik ve dallı-zincirli amino asitlerin atılımı da yüksek bulunarak, moleküler genetik inceleme başlatıldı.

Glutarik asidemi tip 2 dismorfik bulgularla seyreden metabolik hastalıklara iyi bir örnektir. Tüm dismorfik sendromlarda olduğu gibi, fenotipik bulguların laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirilmesi, özellikle hızlı ilerleyen tipinde, tanının erken konmasını, moleküler tanı için örnek alınmasını ve aileye genetik danışma verilmesini olanaklı kılar.

S-23

EKZOM DİZİLEME İLE AYNI AİLEDE İKİ RESESİF HASTALIK: YENİ BİR İSKELET DİSPLAZİSİ GENİ VE L2-HİDROKSİGLUTARİK ASİDÜRİ

Ertuğrul KIYKIM¹, Fulya TAYLAN², Nicole COLES³, Zeynep SIKLAR⁴, Minna PEKKINEN⁵, Tanyel ZUBARİOĞLU¹, Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK¹, Cengiz YALÇINKAYA⁶, Beyhan TÜYSÜZ⁷

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Beslenme Ve Metabolizma Bilim Dalı,

²Department Of Molecular Medicine And Surgery, Center For Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ³Department Of Pediatric Endocrinology Of Metabolism, The Hospital For Sick Children, University Of Toronto, Canada, ⁴Ankara Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, ⁵Folkhälsan Institute Of Genetics, Helsinki, Finland, ⁶İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana

Sunumuzda kemik displazisi ve L-2 hidroksiglutarik asidürinin birlikte görüldüğü bir olgu ve tüm ekzom dizileme ile yapılan kardeş taramasında yakınmasız olmasına rağmen L-2 hidroksiglutarik asidürü mutasyonu saptanan 2 kardeş sunulacaktır.

Periferik venöz kandan DNA elde edilmiş ve Sanger dizi analizi yöntemi ile XYLT2 geni dizilenmiştir. İdrar organik asit analizi, görüntüleme yöntemleri ve klinik bulgular ile fenotip-genotip ilişkisi belirlenmiştir.

9 yaşında nöromotor gelişme geriliği ve iskelet displazisi şüphesi ile kliniğimiz Genetik Bilim Dalı'na yönlendirilen kız hasta aralarında 1. derece kuzen evliliği olan anne ve babanın 1. gebeliğinden 1. canlı doğumu olarak 34. Gebelik haftasında 2750 gr. ağırlığında doğurtulmuş. Başvuru öncesinde 2 defa kolay kemik kırığı gelişme ve glokom nedeni ile opere olma öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde, boy kısalığı (-4,7 SDS), kısa gövde yapısı, torakal kifoz, bilateral nistagmus ve bilateral hafif işitme kaybı mevcuttu. Doğumsal metabolik hastalık araştırmasında idrar organik asit analizinde belirgin 2 hidroksiglutarik asit atılımı saptanan hasta Beslenme ve Metabolizma Birimi tarafından da takibe alındı. Hastanın kemik yoğunluğunda z skoru -5,7 saptandı ve pamidronat tedavisi başlandı. Kranyal MR incelemesinde 2-OH glutarik asidürüye özgün olmayan bulgular saptandı. Kemik deformiteleri, zeka geriliği, osteopeni, göz bulguları ve idrarda 2-OH-glutarik asit atımı saptanan hasta ve ailesi tüm ekzom dizileme ile incelendi. Hastada XYLT2 geninde homozigot ve L-2 hidroksiglutarik asidürü geninde (L2HGDH) homozigot mutasyonların varlığı belirlendi. XLT2 gen mutasyonu daha önce bildirilmemişti. Aile taraması sırasında hiçbir yakınması olmayan 6 aylık kız kardeşinde de L2HGDH geninde homozigot mutasyon saptandı ve idrar organik asit analizi ve kranyal görüntüleme yöntemleriyle fenotipik doğrulanması yapıldı.

Ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olmasının da etkisi ile nadir genetik hastalıklar aynı kişide ve aile bireylerinde bir arada ortaya

S-24

NÖRORADYOLOJİDEN TANIYA MİTOKONDRİYAL HASTALIKLAR

Tanyel ZÜBARİOĞLU¹, Ertuğrul KIYKIM¹, Mehmet Şerif CANSEVER¹, Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK¹, Cengiz YALÇINKAYA²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme Ve Metabolizma Bilim Dalı, ²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Bilim Dalı

Bu çalışmada mitokondriyal hastalık tanısı, kas biyopsisinde solunum zinciri enzim komplekslerinin ölçümü ya da moleküler analizle kesinleştirilen hastaların nöroradyolojik bulguları sunulmuştur. Çalışmada, farklı mitokondriyal hastalıklara ait nöroradyolojik bulgulara olan farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya kas biyopsisinde solunum zinciri enzim komplekslerinin ölçümü ya da moleküler analiz sonucu mitokondriyal hastalık tanısı kesinleştirilen 7 hasta dahil edildi. Hastaların farklı sistemlere ait yakınma ve muayene bulguları "Pediyatrik Metabolik Hastalıklar Çalışma Grubu" (APS) tarafından düzenlenmiş olan standardize bir ankete göre işlendi. Hastaların kranyal manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) anket bulgularına ek olarak kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen yedi hastanın dördünde mitokondriyal hastalık tanısına alınmış olan kas biyopsisi materyalinde solunum zinciri enzim komplekslerinin ölçümü ile ulaşılmıştı. Kalan 3 hastada ise tanı moleküler yöntemlerle konfirme edilmişti. Hastaların tümü semptomatik olup yapılan nörolojik sistem muayeneleri patolojikti. Kranyal MRG tetkikleri yorumlandığında yalnızca bir hastanın görüntülemesinin normal olduğu görüldü. Diğer hastalarda ise polimikrogrfi, serebral/serebellar atrofi, korpus kallosum hipoplazisi, ak madde tutulumu ve bazal gangliyon tutulumu gibi farklı radyolojik bulgular saptandı.

Mitokondriyal hastalıklar geniş semptom yelpazesi ve farklı klinik prezantasyon şekilleri ile çok sayıda nörometabolik hastalığın ayırıcı tanısına girebilmektedir. Tanıya ulaşmada kas biyopsisi ve moleküler analizi gibi yöntemlerin büyük önem taşıdığı hastalık grubunda farklı radyolojik bulgular karşımıza çıkabilir. Radyolojik bulguların çeşitliliği konusundaki farkındalığın artması, hastalığın tanısına ulaşılmasını

S-25

KRABBE HASTALIĞI: YENİ BİR GALC GEN VARYANTININ TESPİTİ İLE AKRABA EVLİLİĞİ YAPMIŞ AİLEDE AYIRICI TANI SAĞLANMASI

Feyza Nur TUNCER¹, Sibel A. UĞUR İŞERİ¹, Mustafa ÇALIK², Mahmut ABUHANDAN², Ömer KARAKAŞ³, Mahmut DEMİR², Akın İŞCAN⁴, Uğur ÖZBEK¹

¹Istanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, ²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD, ³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, ⁴Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD

Krabbe hastalığı otozomal çekinik kalıtım gösteren ve yaklaşık 1/100.000 oranında gözlemlenen bir lizozomal enzim depo hastalığıdır. Hastalık, sinir liflerinin hızlı demiyelinasyonu sonucu santral ve periferik sinir sistemine ait gerileyici semptomların ortaya çıkması ile karakterize olup, GALC gen mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, akraba evliliği yapmış bir ailenin iki etkilenmiş ve iki yaş öncesi nörolojik bulgular neticesinde kaybedilmiş çocuklarında GALC geninin incelenmesi ve aileye genetik tanı verilmesinin sağlanması amaçlanmıştır.

Akraba evliliği yapmış ailenin üç etkilenmiş erkek çocuğundan ikisi ile ebeveynleri çalışmaya dahil edilmiştir. Etkilenmiş çocukların nörolojik muayeneleri gerçekleştirilerek beyin MR görüntüleri incelenmiştir. Çocuklardan büyük olanında galaktosilseramidaz (GALC) enzim aktivitesi düşük olarak tespit edilmiş ve bu indeks vakada, kurumumuzdaki genetik analizler öncesinde bir genetik tanı merkezinde GALC tüm gen taraması gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucunda, GALC geninde tespit edilen tek nükleotid varyasyonu merkezimizde çalışmaya dahil edilen bireylerde polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılıp doğrudan dizileme yolu ile ailesel segregasyona tabi tutulmuştur.

İndeks vakanın GALC geninde homozigot yeni bir varyant tespit edilmiştir. Ailesel segregasyonda ebeveynler ile diğer etkilenmiş kardeşin bu varyantı heterozigot olarak taşıdığı belirlenmiştir. Varyant, "Leiden Open Variation Database (LOVD)", "Exome Aggregation Consortium (ExAC)" ve "Exome Variant Server (EVS)" gibi veri tabanları ile Türkiye'de 300 kişiden oluşan kontrol grubunda saptanmamıştır. Evrimsel olarak korunmuş bölgede amino asit değişimine neden olan varyantın, "Mutation Taster", "SIFT" ve "PolyPhen" gibi in silico tahmin araçlarıncaya hastalığa neden olabilecek bir mutasyon olabileceği hesaplanmıştır.

Analizler sonucunda, ailedeki indeks vakanın GALC geninde tespit edilen homozigot yeni varyant, Krabbe hastalığına neden olan bir mutasyon olarak belirlenmiştir. İndeks vakanın etkilenmiş kardeşinde bu varyant heterozigot olarak bulunmuştur. Bu kardeşe ait MR görüntüsü tekrar incelenerek Krabbe hastalığı bu kardeşte dışlanmış ve ailede akraba evliliğine bağlı segregasyon eden ikinci bir nörolojik rahatsızlığın varlığı belirlenmiştir. Böylece, genetik tanı ile ailede bir çocuğa Krabbe hastalığı tanısı konulurken, ciddi ikinci bir nörolojik hastalığın varlığı tespit edilmiş ve aileye genetik danışma önerilmiştir.

S-26

MALİN NÖRON HÜCRELERİNDE PROPOLİS'E YANIT OLARAK MİRNA EKSPRESYON ANALİZİ

Uğurcem YILMAZ¹, Bakiye GÖKER², Emin KARACA³, Hüsnüye KAYALAR⁴, Cumhur GÜNDÜZ², Özgür ÇOĞULU³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi İntörn Doktor, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ⁴Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Mikro RNA'lar (miRNA) tüm RNA'ların yaklaşık %4'ünü oluşturan, 21-24 baz uzunluğunda, kodlama yapmayan RNA molekülleridir. Hedef mRNA'yı etkileyerek gen ekspresyonunun artışı/azalışına neden olurlar. Hücre farklılaşması, apoptozis, hücre çoğalması, embriyogenez gibi birçok fizyolojik olayda etkilidir. Diğer yandan antikanser tedavide doğal ajanlar yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Kanser çalışmalarında en çok araştırılan doğal maddelerden birisi de bal arılarının çeşitli bitkilerden toplayarak ürettiği bir madde propolisdir. Antiproliferatif, antikanser, antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, immünomodülatör ve proapoptotik etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmada malin nöron hücre hatlarında propolis kullanılarak, kanser hücreleri-miRNA ekspresyon ilişkileri incelenmiştir.

Propolisin etanol ekstresinin Glioblastoma Multiforme hücre hattı (U87-MG) ve beyin kanseri kök hücre hattı (BSC) üzerindeki sitotoksik etkisi zaman ve doza bağımlı olarak WST-1 yöntemi ile araştırılmıştır. Propolis'in IC50 dozu uygulanmış hücre hatlarında, kanser oluşumu ile ilişkilendirilmiş miRNA ifadelerinde meydana getirdiği değişiklikler ise real-time online RT-qPCR yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır. Bu amaçla 86 adet miRNA'yı ve normalizasyon için 6 miRNA'yı içeren kanser ilişkili miRNA seti kullanılmıştır.

Propolis'in IC50 dozu (48. saat) 2 mg/mL olarak belirlendi. Glioblastoma Multiforme hücre hattında miRNA ekspresyon düzeylerinde 8 adet tümör supresör miRNA'nın upregülasyonuna ve 4 adet onkogenik miRNA'da downregülasyona, beyin kanseri kök hücre hattında 9 adet onkogenik miRNA'da downregülasyona yol açtığı tespit edildi. Bundan önceki çocukluk çağı lösemisinde yaptığımız çalışmamızda propolisin lösemi hücre hatlarında apoptozu indüklediği saptanmıştı. CCRF-SB lösemik hücre hattında sağlıklı hücre hatlarına oranla miRNA ekspresyon düzeylerinde 16 adet onkogenik miRNA'da downregülasyona ve 20 adet tümör supresör miRNA'da upregülasyona yol açtığı tespit edilmişti. U87-MG ve CCRF-SB hücre hatlarında, hsa-miR-331-3p, hsa-miR-128, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-27a-3p ve hsa-miR-17-3p'de 2-10 kat ekspresyon artışı saptanmıştır. hsa-miR-100-5p ve hsa-miR-106b-5p ekspresyonları ise BSC ve CCRF-SB hücre hatlarında 3 ve 6 katlık azalma göstermiştir.

Sonuç olarak, malin hücrelerde propolis kullanılarak ilk defa miRNA ekspresyonunda değişiklikler saptanmıştır. Benzer şekilde nörometabolik hastalıklarda fenotipin oluşmasında miRNA'ların rolü olabileceği ve bu hastalıklarda kullanılacak ajanların miRNA'larla ilişkisine yönelik yapılacak çalışmalarla umut verici sonuçlar elde edilebileceği düşünüldü.

S-27

RASOPATİLER: NF1 GENİNDE YENİ BİR MUTASYON VE ATİPİK İSKELET BULGULARI OLAN NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 OLGU SUNUMU

Haydar BAĞIŞ¹, M. Özgür ÇEVİK¹, İlker GÜNEY¹, Abdulkadir SARI², Mehmet ŞİRİK³,
Ömer Faruk KARACORLU¹

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı, ³Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Nörofibromatozis Tip 1, 1/3000 sıklıkta görülen otozomal dominant kalıtsal hastalıklardan biridir. 17q11.2'de lokalize 57 ekzondan oluşan NF1 genindeki mutasyonlar hastalığa neden olmaktadır. Nörofibromatozis Tip 1, multiple cafe-au-lait lekeleri, aksiller ve inguinal çillenme, nörofibromalar, Lisch nodülleri ile karakterize edilirken iskelet sistemi tutulumu da hastalarda değişik oranlarda görülebilmektedir. NF1 geninde yeni bir mutasyona sahip ve iskelet sisteminde nadir rastlanan anomalileri olan bir vakayı inceledik.

Fizik muayene, Direkt grafi, MRG, Dizi Analizi, Genetik Danışmanlık.

Vücudunda lekeler ve ekstremitelerde anomalileri nedeniyle Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirilen 3 yaşında kız hastada boyun, gövde, sırt ve alt ekstremitelerde multiple cafe-au-lait lekeleri, aksiller çillenme olduğu tespit edildi. Baş çevresi (>97p) iken vücut ağırlığı (75p) ve boy (50p) normal sınırlardaydı. Hastanın sağ eli doğuştan yoktu ve el bilek-dirsek mesafesi de sola göre kısaydı. Sol tibia bölgesinde öne ve dışa doğru açılanma mevcuttu, sol alt ekstremitede sağa göre daha kısaydı. Hastanın direkt grafilerinde sağ radius ve ulnada hipoplazi, karpal kemiklerde ve distalinde agenezi, sol tibia ve fibula distalinde kırık ve tibial psödoartroz ile uyumlu angulasyon belirgindi. Göz dibi, ekokardiyografi ve Beyin MRG normal sınırlardaydı. Periferik kandan izole edilen DNA'da NF1 gen analizi yapıldı ve p.Lys2375Argfs*25(c.7124_7125delAA) değişimi heterozigot olarak saptandı. Daha önce literatürde bildirilmemiş olan bu çerçeve kayması mutasyonu erken stop kodonu oluşturarak protein yapısını bozmakta ve biyoinformatik programlarda hastalık nedeni olduğu gösterilmektedir.

Nörofibromatozis Tip 1 tanısı alan ve beraberinde nadir iskelet bulgularına sahip vakamızda hastalık nedeni olan yeni bir mutasyon tespit edildi. NF1 lokusundaki yüksek mutasyon oranları (1x10⁻⁴) nedeniyle hastaların yarısında NF1 geninde yeni mutasyonlar tespit edilmektedir. Fakat hastaların klinik bulguları değişkenlik göstermektedir. İskelet sistemi bulguları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Birçok hücre tipinin büyümesinde ve farklılaşmasında RAS/MAPK sinyal iletim yolunun önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Bu yolak ile ilişkili nörofibromin proteininin de kemik ve kırık doku oluşumunda ekspresye edildiği gösterilmiştir. Bizim vakamızdaki fenotipik özelliklerin Rasopatilere farklı bir bakış açısı getireceğini düşündüğümüzden paylaşmak istedik.

S-28

MİKROSEFALİ- LENFÖDEM- KORYORETİNALDİSPLAZİ-MİKROFTALMİ SENDROMLU BİR OLGUDA KIF11 GEN MUTASYONU VE 22Q11.2

Emre TAŞDEMİR¹, Nezir SUYUGÜL², Yeşim KESİM³, Sibel Uğur İŞERİ³, Beyhan TÜYSÜZ¹

¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, ²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, ³İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik ABD

Mikrosefali-lenfödem- koryoretinal displazi-mikroftalmi sendromu(MLCRD) lenfatik ve oküler sistem gelişim anomalilerini içeren otozomal dominant kalıtsal nadir görülen bir sendromdur. Belirgin yanak ve kulaklar, çekik göz, burun kökü basıklığı, yukarı bakan burun delikleri, uzun filtrum, ince üst dudak, bu sendromun karakteristik yüz bulgularıdır. Lenfatik sistem ve retina gelişimden sorumlu EG5 proteini kodlayan heterozigot KIF11 gen mutasyonunun bu sendromdan sorumlu olduğu gösterilmiştir.

KIF11 gen analizi ile Mikrosefali-lenfödem- koryoretinal displazi-mikroftalmi sendromu tanısı konulan olguda SNP analizi ve FISH yöntemi ile 22q delesyon birlikteliği gösterildi.

Akraba evliliği olmayan, sağlıklı anne ve babanın ilk çocuğu olan hastamız 1 yaşındayken atipik yüz görünümü, pedal ödem ve kalp defekti nedeniyle yönlendirilmişti. Postnatal retina dekolmanı ve subretinal hemoraji nedeniyle opere edilerek sağ göze protez yerleştirilmişti. Fizik muayenesinde mikrosefali (baş çevresi:38cm, <3P), mikro-retrognati, mikroftalmi, belirgin yanak ve kulaklar, burun kökü basıklığı, yukarı bakan burun delikleri, uzun filtrum ve ince üst dudak mevcuttu. Operasyonla alınan sağ göz patolojik değerlendirilmesi yaygın retinal-koroid ayrılma ve subretinal kanama olarak rapor edilmişti. Sol göz muayenesi koryoretinal skar, optik disk soluk olduğu bildirildi. Ekokardiyografisinde perimebranöz ventriküloseptal defekt saptandı. Kranyal MR görüntülemesinde mikrosefali ve sağda protez göz dışında yapısal beyin anomali yoktu. Motor gelişimi normal, dil gelişimi geri olan hastanın Denver testi 60 olarak sonuçlandı. Mikrosefali-lenfödem-koryoretinal displazi-mikroftalmi sendromu tanısı konuldu. SNP-array analizinde baba ve çocukta 22q11.2 bölgesinde 1,650.498 MB lik delesyon görüldü ve FISH yöntemi ile bu delesyon doğrulandı. KIF11 gen analizi yapıldı, ekzon12'de bu sendrom bulgularından sorumlu olan heterozigot c.1402T>G (p.Leu468Val) missense mutasyon bulundu. Anne ve babada bu mutasyon saptanmadı. 22q11.2 delesyonu, konutrunkal kalp anomali, büyüme gelişme geriliği, immün yetmezlik, hipokalsemi ve işitme azlığı ile karakterize sık görülen mikrodelesyon sendromudur. Babada 22q11.2 delesyonunda görülebilen bir bulgu olan asimetric dudak kas yapısı mevcuttu.

Literatürde 22q11.2 delesyon sendromu ile anterior segment göz anomalileri ve mikroftalmi birlikteliği olan nadir vakalar bildirilmiştir. Vakamızda kalp defekti, büyüme gelişme geriliği olması 22q11.2 delesyon sendromu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Mikrosefali-lenfödem-koryoretinaldisplazi sendromu ile 22q delesyon birlikteliği bugüne dek bildirilmemiştir.

S-29

KONJENİTAL AĞRIYA DUYARSIZLIK SENDROMU: BİR OLGU SUNUMU

Ümran ÇETİNCELİK¹, Özgür KARAKOYUN², Fatih Mehmet KENİ¹, Osman Tuğrul EREN²

¹İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ²Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Bu olgu sunumunda konjenital ağrıya duyarsızlık sendromu (KADS) tanısı, klinik bulgular ve SCN9A geninde yeni bir mutasyonun tespit edilmesiyle kesinleştirilen hastanın klinik raporu ve ayırıcı tanısı bildirilmiştir. Bu olgu sunumu ile multiple fraktürlere bağlı kemik deformiteleri görüldüğünde KADS'a olan farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

10 yaşındaki erkek hastanın izole olarak ağrı duyusu, ısıya karşı duyarlılığı ve koku alma duyusu yoktu. Terlemesi vardı. Hasta agresif, kendine zarar verme ve şiddet eğilimi gösteren davranış paternine sahipti. İşitme muayenesi normal idi. Röntgenogramlarında her iki alt ekstremitede ağrısız kırıklara bağlı kemik deformiteleri gözlemlendi. Tıp IX voltaj kapılı sodyum kanalı alfa alt üniti kodlayan SCN9A geninde yeni bir homozigot mutasyon tespit edildi. Olgu, Ortopedi Kliniği, Çocuk Psikiyatri Kliniği ve Tıbbi Genetik Polikliniği takiplerine devam etmektedir.

KADS, otozomal resesif geçişli, kalıtsal duyuşal ve otonomik nöropati adlı hastalıklar grubu içerisinde yer alan çok nadir bir sendromdur. Klinik bulguları oldukça değişkenlik göstermekle birlikte benzer klinik prezantasyon şekilleri nedeniyle birçok genetik hastalığın ayırıcı tanısına girebilmektedir. Özellikle fraktürlerle giden hastalıklarla karşılaşıldığında KADS'a olan farkındalığın artması hastalığın tanısına ulaşılmasını kolaylaştıracaktır.

S-30

MENKES SENDROMU : ATP7A MUTASYONLU NADİR BİR OLGU

Semra GÜRİSOY¹, Müge AYANOĞLU², Engin KÖSE³, Derya OKUR ALTINYAPRAK², Altuğ KOÇ⁴, Özlem GİRAY BOZKAYA¹, Uluç YİŞ², Nur ARSLAN³, Semra HIZ KURUL², Derya ERÇAL¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ⁴Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik

GİRİŞ: Menkes hastalığı (Menkes kinky hair sendromu), erken çocukluk döneminden itibaren bulgu veren X'e bağlı resesif geçiş gösteren, ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır. Klinik bulgular, bakır eksikliği nedeniyle ortaya çıkar. Erken neonatal dönemde uzamış sarılık, hipotermi, hipotoni, hipoglisemi ve beslenme güçlüğü görülebilir. Xq21.1 bölgesinde lokalize olan ve bir bakır transport proteinini kodlayan ATP7A geni, hastalığın patogenezinde sorumlu tutulmaktadır. Burada büyüme gelişme geriliği, hipotonisite, psikomotor retardasyon ve dismorfik bulguları nedeni ile takip edilen bir olgu sunulmuştur

OLGU: 11 aylık erkek olgu, çocuk servisinde bronkopnömoni tanısı ile yatmakta iken, dismorfik bulguları olması nedeni ile danışıldı. Normal spontan vajinal yolla, miadında, 2850 gr olarak doğan olgunun, yenidoğan döneminde beslenememe ve solunum problemleri nedeni ile yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü mevcuttu. Tekrarlayan bronkopnömoni atakları olan hastanın fizik muayenesinde; yüksek damak, burun kökü basıklığı, dolgun burun ucu, antevort burun delikleri, ciltte artmış elastisite, hipoplazik tırnaklar ve ayaklarda rocker bottom feet görünümü izlendi. Rutin biyokimya tetkikleri normal olan olgunun serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri düşük olarak saptandı (bakır:<6 mg/dl, seruloplazmin: 16.7 µg/dl). Kranial görüntülemelerinde ana vasküler yapılarda tortiozite ile serebral beyaz cevherde simetrik T2 sinyal artışı ve diffüzyon kısıtlanması olduğu görüldü. Saç değerlendirilmesi ise, pili torti ile uyumlu olarak bulundu. Bu bulgularla hastaya klinik olarak Menkes hastalığı tanısı konuldu ve moleküler çalışmalar sonucu ATP7A geninde hemizigot mutasyon (c.2383C>T) saptandı.

SONUÇ: Erken süt çocukluğu döneminde, progresif nörolojik özellikleri ve karakteristik saç bulguları olan hastalarda Menkes hastalığı olabileceği de akılda tutulmalıdır. Tedavi genel olarak semptomatik olmakla birlikte, X'e bağlı kalıtım nedeniyle erken tanı özellikle genetik danışma açısından oldukça önemlidir.

S-31

HİPOGONADİZM VE SPASTİSİTE BULGUSU OLMAYAN OTOZOMAL RESESİF SPİNOSEREBELLAR ATAKSİ-16'LI BİR AİLEDE, OLASI STUB-1 POLİADENİLASYON MUTASYONUNUN, HOMOZİGOZİTE HARİTALAMA İLE EKZOM SEKANSIYAMA METODLARI BİRLİKTELİĞİNDE TANIMLANMASI

Burcu TÜRKGENÇ¹, Merve ÖZKILINÇ², Burçin ŞANLIDAĞ³, Amber EKER⁴, Cengiz YAKICIER⁵, Aslıhan TOLUN⁶, Şehime G. TEMEL⁷

¹Acibadem Genetik Tanı Merkezi, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, ²İTÜ Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji Genetik Bölümü, ³Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, ⁴Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ⁵Acibadem Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, ⁶Boğaziçi Üniversitesi, Fen Fakültesi,

Otozomal resesif spinoserebellar ataksi-16 (SCAR16) gövde ve ekstremitelerde ataksi ile karakterize, yürüyüş istikrarsızlığı ile sonuçlanan, nadir görülen ilerleyici nörolojik bir hastalıktır. Akraba evliliği olan bir ailede, serebellar ataksi ana bulgusu olan ve çeşitli diğer bulguların eşlik ettiği etkilenmiş üç kardeşi çalıştık

Erkeklerde hastalığın görülme yaşı 57 iken, kadınlarda 31 ve 37 idi. Etkilenen üç kardeşinde manyetik rezonans görüntülemelerinde belirgin serebellar atrofi gözlemlendi. Piramidal yolak belirtisi olan klinik bulgulardan derin tendon refleksi her bir etkilenmiş bireyde artarken, Babinski cevabı, ayak bileği klonusu, alt ekstremitelerde spastisitesi ve hipogonadizm bulgusu negatifti. Kadınlarda tam yürüme kaybı mevcutken, erkek bireyde hafif yürüme bozukluğu vardı. Kadın hastalardan hastalık başlangıç yaşı daha erken olan olguda hastalık seyri daha progresif ilerlemiş, ek olarak birtakım kognitif bozukluklar ve nistagmus hastalığa eşlik etti.

Üç hastada yapılan homozigotluk haritalaması ve sonrasında bir hastada gerçekleştirilen ekzom sekanslama sonucunda, STUB1 geninin 3' UTR ucunda daha önce tanımlanmamış c.*240T>C varyantı tespit edildi. Varyant halka açık veritabanlarında olmayıp; türler arasında çok iyi korunmuş bir bölgededir ve online 'DNA Poly(A) Signal Miner' programındaki hipotetik analizlerin desteklediği şekilde, büyük olasılıkla mRNA'da poliadenilasyon sinyalini bozmaktadır. Daha önce bildirilen vaka sunumlarının aksine, STUB-1 ataksisi 50 yaşın üzerinde de başlayabilir ve eşlik eden bulgularda hipogonadizm ve spastisite görülmesi zorunlu olmayabilir. Ayrıca bildirdiğimiz aile olgusu kadınlarda hastalığın daha ağır seyretmesi açısından da ender rastlanan bir örnektir. Mutasyon nedeniyle oluşan patojenik mekanizmanın açığa çıkarılması için fonksiyonel çalışmalar devam etmektedir. TÜBİTAK Bursu 114Z829 ve Boğaziçi Araştırma Fonu 15B01M5 Bu bildiri ESHG2016 ya gönderilmiştir.

S-32

HEREDİTER ARİTMİ SENDROMU MU? EPILEPSİ Mİ? YOKSA HERİKİSİ DE Mİ?

Şehime G TEMEL¹, Fahrettin UYSAL², Özlem BOSTAN², Burcu TÜRKGENÇ³, Cengiz YAKICIER⁴, Ergun ÇİL²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Ve Embriyolojik, ²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji, ³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, Acibadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genetik Tanı Merkezi, ⁴Acibadem Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü

Uzun QT sendromu (UQTS), kısa QT sendromu (KQTS), Brugada sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (KPVT) kalp kası hücreleri aksiyon potansiyelinin özellikle repolarizasyon fazını etkileyen iyon kanallarının fonksiyon bozukluğudur. Aynı zamanda epilepsi patogenezi de iyon kanallarının rolü yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Uzun QT sendromlu çocuklarda ve epileptik nöbetler ve/veya geç başlangıçlı epilepsi saptanabilir. Aynı şekilde Brugada sendromu ile epilepsi birlikteliği literatürde tanımlanmıştır. Yapılan bir diğer çalışmada ise epileptik çocukların sağlıklı çocuklara göre daha uzun QT'ye sahip oldukları bildirilmiştir. En sık rastlanan KCNQ1 geninde nokta mutasyonu bulunan transjenik farede hem uzun QT hem de epilepsi olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yeni yapılan bir çalışmada ise uzun QT mutasyonları taşıyan epileptik vakaların ani açıklanamayan epileptik ölümlere daha yatkın ve riskli oldukları belirtilmiştir. Biz de bu sebepten dolayı kliniğimize gelen ve herediter aritmi sendromu düşünülen ve mutasyonları belirlenmiş vakalarımızın geriye dönük kliniklerini ve var olanların EEG'lerini inceledik.

Toplam 22 vakanın 4 ünde şüpheli klinik epilepsi, bir tanesinde klinik epilepsi ve bir tanesinde ise EEG bulgusu ile birlikte epilepsi olduğunu saptadık. Kliniğimize nörolojiden yönlendirilen senkop ön tanılı vakalarda EEG çekimi rutin yapılırsa da; bundan sonra tanı almış mutasyonları belirlenmiş herediter aritmi sendromlu hastalarda EEG çekimi planlanmıştır. 2015 yılında Samserian ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada özellikle KCNH2, SCN5A, KCNQ1, ANK2, AKAP9, RYR2 genlerinde bulunan mutasyonların hem uzun QT, Brugada sendromu, KPVT, hem de epilepsi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda epilepsi şüpheli ve pozitif vakalarımızda da bulunan mutasyonlar özellikle KCNQ1, AKAP9, RYR2 genlerinde idi. Bir vakamızda ise literatürde ne herediter aritmi sendromu ne de epilepsi ile ilişkilendirilmemiş bir gen olan CACNA1s de mutasyon mevcuttu.

Sonuç olarak herediter aritmisi olan bir vakada epilepsi olabileceği gibi epileptik bir vakada da herediter aritmi sendromlarından biri olması muhtemeldir ve bu hastalar bu yönden mutlaka değerlendirilmelidir.

S-33

NADİR BİR NÖROGENETİK HASTALIK: VİCİ SENDROMU (A RARE NEUROGENETIC DISEASE: VICI SYNDROME)

Emine YAŞAR¹, Aşkın ŞEN², Serdar CEYLANER³, İbrahim TEKEDERELİ¹

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik ABD, ²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD, ³İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

Vici sendromu korpus kallosum agenezisi, katarakt, kardiyomyopati, immün bozukluk ve hipopigmentasyon ile karakterize otozomal resesif geçişli multisistemik bir hastalıktır. . Klinik prezentasyon sıklıkla yaygın hipopigmentasyon, hipotoni, büyüme ve gelişme geriliği, sık tekrarlayan enfeksiyonlar ile ortaya çıkar. Hastalığın bilinen tek nedeni bir otofajik proteini kodlayan EPG5 geni mutasyonlarıdır. Bugüne kadar klinik ve/veya moleküler olarak tanı konulan 31 Vici sendromlu olgu bildirilmiştir. Bu çalışmada klinik olarak Vici sendromu düşünülen ve dizi analizi ile kesin tanısı konulan bir vaka sunulmuştur.

Periferik venöz kandan DNA elde edilmiş ve Sanger dizi analizi yöntemi ile EPG5 geni dizilenmiştir.

Kraniyal MR ile korpus kallosum agenezisi, hipomiyelinizasyon, Probst demetleri ve kolposefali izlenen hastanın EEGsi normal olarak değerlendirilmiştir. Ekokardiyografik incelemede ASD, triküspid yetmezliği, interventriküler septum hipertrofisi olan hastanın ek olarak BAER ile gösterilen bilateral sensorinöral işitme kaybı tespit edilmiştir. Kromozom analizi normal olan hastanın EPG5 geni dizilemesi sonucunda 43.ekzonda erken bir dur kodonuna yol açan homozigot p.R2483*(c.7447C>T) mutasyonu tespit edilmiştir. Anne ve babanın aynı mutasyon için taşıyıcı olduğu belirlenmiştir.

Vici sendromu EPG5 geni ilişkili nörojenetik bir hastalıktır. Hastalıkla ilişkili EPG5 geninde bu güne kadar 21 farklı homozigot ya da compound heterozigot mutasyon bildirilmiştir. Türkiye'den bildirilen diğer bir Vici Sendromlu hastada da aynı mutasyonun bulunduğu vurgulanmaktadır. Benzer klinik tablo ile başvuran bireylerde Vici Sendromu düşünülmeli, mutasyon frekansları tam olarak bilinmeyen Vici sendromlu hastalarımızda p.R2483*(c.7447C>T) mutasyonu öncelikle akla getirilmelidir.

S-34

HEMİMEGALENSEFALİ VE İNFANTİL SPAZMIN EŞLİK ETTİĞİ CLOVE SENDROMLU OLGU

Sevim SAHİN¹, Semra Atasoy YILMAZ², Tülay KAMAŞAK¹, Alper Han ÇEBİ³, İlker EYÜBOĞLU⁴, Ali CANSU¹,

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D. Çocuk Nörolojisi, ²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D., ³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.D., ⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.D.

CLOVE sendromu 2007'de tanımlanmış, konjenital lipomatöz aşırı büyüme, vasküler malformasyonlar ve epidermal nevüsün, İngilizce başharflerini taşıyan, nadir bir sendromdur. PIK3CA-ilişkili segmental aşırı büyüme olarak ilişkilendirilen hastalıklardan biridir. Burada yenidoğan döneminden itibaren izlenen bir olgu ile hastalığın bulgularının ortaya konması amaçlanmıştır.

Hastanın klinik bulgu, beyin MR ve EEG bulguları özetlenmiş, görsel materyaller sunulmuştur.

İntrauterin dönemden itibaren bulguları saptanan, spinal anesteziyle 35 haftalık normal spontan yolla doğan erkek bebekte, hipotoni, sol göğüs bölgesinden inguinal bölgeye kadar uzanım gösteren hemanjiom, yüzün sol tarafında yanaklarda belirgin olan asimetrik büyüme, küçük ve düşük yerleşimli kulaklar, sol hemihipertrofi, ayaklarda yayvan görünüm ve ayağın 4. 5. parmaklarında makrodaktili, mikropenis, hidrosel bulguları mevcuttu. Yüzeysel doku ultrasonografisi, vücut sol yarısında, cilt altında vasküler malformasyonu düşündürülen multipl, kistik lezyonlar saptadı. Doppler incelemede lezyonlarda akım saptanmadı. Beyin MR görüntüleme, sol hemimegalensefali, kortikal displazi gösterdi. Yenidoğan döneminde nöbet nedeniyle fenobarbital başlanan, 1.5 aylıkken nöbetleri tekrarlayan hastada, 3 aylıkken infantil spazm gelişti. ACTH tedavisine yanıt alınmakla birlikte, daha sonra nöbetleri devam etti. Antiepileptik olarak vigabatrin, topiramamat kullanan hasta, 6 aylıkken bronkopnömoni ve sonrasında gelişen solunum yetmezliği ile kaybedildi. Hastanın 3 aylıkken gönderilen PIK3CA geni dizi analizinde herhangi bir mutasyon saptanmadı.

Bildirilen PIK3CA mutasyonlarının çoğunun postzigotik (dolayısıyla mozaik) olması nedeniyle, birden fazla dokunun değerlendirilmesi gerekebilir. Tükrük veya deriden alınan DNA'nın sekans analizi, periferik kan kaynaklı DNA'dan daha fazla yakalama şansına sahiptir. Hastalık Proteus sendromuyla karışabilir de, Proteus sendromunda bulguların postnatal ortaya çıkması ve trunkal lezyon göstermemesi ile ayırt edilebilir.

S-35

CONRADI-HÜNERMANN-HAPPLE SENDROMU (X-LINKED DOMİNANT KONDRODİSPLAZİ PUNKTATA 2) TANILI ERKEK OLGU SUNUMU

Tuğba KALAYCI¹, Umut ALTUNOĞLU¹, Zehra Oya UYGUNER²

¹Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, ²Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Conradi-Hünermann-Happle [X-linked dominant kondrodizplazi punktata 2 (CDPX2)] sendromu, erkeklerde letal seyredirken dişilerde geniş bir fenotipik spektrum gösteren, iskelet anomalileri ve lineer ihtiyoziform cilt lezyonları ile karakterize bir kolesterol metabolizma bozukluğudur. Olguların >%95'i dişidir. Etkilenmiş erkekler genellikle gebeliğin erken haftalarında kaybedilirken, somatik mozaizm veya 47,XXY karyotipine sahip erkek olgularda yaşam şansı olabilir. EBP geni (emopamil binding protein) ilişkili tek genidir. Conradi-Hünermann-Happle sendromu tanısı alan ve EBP geninde mozaizm ile uyumlu heterozigot yeni mutasyon saptanan bir erkek olgu klinik bulguları ile tartışılacaktır.

Klinik bulguları ile CDPX2 tanısı alan ve deri biyopsisinden elde edilen fibroblast kültüründe sterol profili ile ayırıcı tanıda yer alan Rizomelik kondrodizplazi punktata tip 1 açısından plasmalojen seviyeleri (dış merkez) çalışılan olgunun, sterol profilinin de CDPX2 ile uyumlu olması üzerine EBP geni dizi analizi yapıldı.

Antenatal 31. GH'nda II. düzey US'da saptanan kısa ekstremite ve toraks çevresinin 2.5p'de olması nedeniyle tarafımızca izlenen ve ayırıcı tanıda siliyopati grubu hastalıklardan ATD düşünülen olgu postnatal 2 aylıkken değerlendirildi. Asimetrik rizomelik kısalık, unilateral katarakt, ciltte ihtiyoziform lezyonlar, yamalı alopesi, hipotonisite ve grafide vertebral ve epifiziyel punktata kalsifikasyonlar bulguları ile Conradi-Hünermann-Happle sendromu [X-linked dominant kondrodizplazi punktata 2 (CDPX2)] klinik tanısı alan olgunun deri biyopsisi ile elde edilen fibroblast kültüründe çalışılan sterol profilinde 8-lathosterol birikimi gösterilerek CDPX2 tanısı desteklendi. Ancak saptanan bu birikimin daha önce etkilenmiş olguların hücre kültürlerindeki kadar belirgin olmaması nedeniyle sendromla ilişkili EBP geni dizi analizi yapıldı ve daha önce tanımlanmamış c.338+3A>T mutasyonu heterozigot olarak saptandı. Olası cinsiyet kromozom anomalileri açısından yapılan karyotip analizi 46,XY olarak sonuçlandı.

Erkeklerde letal seyretmesi beklenen CDPX2 sendromundan etkilenmiş ve normal erkek karyotipine sahip olgumuzun, EBP dizi analizinde yeni c.338+3A>T mutasyonunun heterozigot görünümde saptanması, yabancıl allel ile mutant allelin birlikte gözlemlendiği somatik mozaizmi düşündürmektedir. Bu durum non-lethal klinik bulgulara açıklama getirmektedir.

S-36

ÇOK NADİR BİR PEROKSİZOMAL HASTALIK: RİZOMELİK KONDRODİSPLAZİ PUNKTATA TİP3 TANILI BİR HASTADA YENİ MUTASYON

Alper GEZDİRİCİ¹, Nancy BRAVERMAN²

¹Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ²McGill University

Rizomelik kondrodizplazi punktata (RCDP) özellikle ekstremitte proksimal bölümlerini etkileyen orantsız boy kısalığı, konjenital kontraktürleri, tipik bir yüz görünümü ve karakteristik göz tutulumu(konjenital katarakt), spastisite ve ağır mental retardasyon ile karakterize bir peroksizomal hastalık grubudur. Birçok alt tipi bulunmaktadır. Oldukça nadir görülen RCDP tip 3 tanısı konulması ve yeni bir mutasyon tespit edilmesi nedeniyle bu vaka sunuldu.

Fizik muayene , radyolojik görüntüler eşliğinde klinik olarak RCDP tanısı konulan hastaya yeni nesil dizileme yöntemiyle peroksizomal genler dizilenecek moleküler tanıya ulaşıldı.

Fizik muayenede; Mikrosefali, Düz yüz profili, Basık burun kökü, Yarık damak, Uzun filtrum, İnce dudaklar, Bilateral simian çizgisi, Belirgin subkutan venler, Rizomelik kısalık (üst ekstremitede), Ağır nöromotor gelişme geriliği (Baş kontrolü: yok), Spastisite tespit edildi. Göz muayenesinde konjenital bilateral katarakt tespit edildi. Grafilerinde; rizomelik kısalık ve punktata lezyonlar görüldü. Yeni nesil dizileme sonucunda AGPS geni 5. intronunda c.637+1G>A homozigot mutasyonu bulundu. Daha sonra sanger dizileme ile bu mutasyon konfirme edildi.

Bu ailenin benzer 3 kardeşinin eks olması ve sağlıklı çocuklarının bulunmaması nedeniyle hastalığa genetik tanı konulması oldukça önemliydi. Kesin moleküler tanı konulduktan sonra aileye genetik danışma verildi ve sağlıklı çocuk sahibi olabilmesi için preimplantasyon genetik tanı (PGD) yöntemiyle çocuk sahibi olabileceği önerildi. Peroksizomal hastalıklarda kesin genetik tanının konulmasının önemini vurgulamak ve literatürde oldukça nadir görülen bir vaka olması nedeniyle bu vaka sunuldu.

S-37

PROGERIA OLGULARIM. BURCU'YA MEKTUP

Nursel ELÇİOĞLU¹

¹Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genetik kariyerime yön veren bir nadir olgudan bahsetmek. Burcu K bir progeria hastasıydı ve ilk tanıştığımızda 14 yaşındaydı, bundan sonra kalan ömrünün 6 yılında bu alandaki bilimsel ve sosyal gelişmeleri kendisiyle birlikte takip ettim.

Çocuklarda çok nadir görülen "Hutchinson-Gilford Progeria sendromu" erken yaşlanma hastalığıdır. Yaklaşık 7 kez hızlanmış anormal yaşlanma nedeni ile 10 yaşındaki progerialı bir çocuğun 70 yaşındaki bir yaşlıya benzer görünümü, kalp ve eklem problemleri vardır. Çocukların iç organları da hastalıkla beraber erken yaşlanıyor ve ölüm ergenlik yaşlarında kalp hastalığı ya da kalp kriziyle birlikte geliyor. Bunların zeka seviyesi, hastalığa rağmen ortalamanın üzerinde olabilmektedir. Yaşlı görünmelerine rağmen unutulmaması gereken ruhsal olarak çocuk oldukları ve aynı yaş çocuğun hayatını yaşamaya ihtiyaç duyduklarıdır. 2001 yılında takibime giren 2 hastam birden oldu ve dünyalarını ile tanışma fırsatım oldu.

1886 da ilk kez tanımlanan Progeria sendromu dünyada 4 ila 8 milyon çocuktan birini etkilemektedir. Son yüzyılda bu hastalığın anlaşılmasına yönelik çok az gelişme olmasına rağmen son 15 yılda insanın gen haritasının çıkarılmasında kaydedilen ilerlemeler bu hastalığın da nedeninin bulunmasına yardımcı olmuştur. İlkbahar 2003'de hastalığın "Lamin A" adlı bir genin denovo mutasyonundan kaynaklandığı bulundu. Tanımlandığı günden bu yana tüm ırklardan 100 kadar çocukta rapor edilen bu hastalığın şu anda dünya üzerinde 45 kadar çocukta olduğu bilinmektedir. Avrupa'da yaşayan 15 kadar çocuktan 6 sı Türk çocuğu. Bunlardan bir kısmı da Almaya'da bir kısmı da Türkiye'de yaşamaktaydı.

Eylül 2003 deki Avrupa Progeria Aile Derneğinin (PROFACI) düzenlediği bir toplantı ile hastalar ve hekimleri Almaya'da bir araya geldiler. Burda Europrogeria konsorsiyumu kuruldu ve toplantı sonrası ortak bir yayıncımız oldu. Bunu izleyen yıllarda katıldığım yıllık Europrogeria konsorsiyum ve "Progeria'lı aileler" toplantılarında bu konuya ilgi duyan değişik ülkelerden bilim adamları ve farklı yaşlardaki progerialı hasta çocukları daha yakından tanıma fırsatım oldu. İlk hastalarımın Burcu, hayatını ve dünyasını anlatan kendi kitabını yazdı, benden de bahsetti. İlk hastalarımı kaybettik. Bugün ise daha sonra gelen hastam Amerika da öncü tedaviye devam etmektedir. Bu hasta grubu ile karşılaşmam benim ufku çok genişletti, genetik kariyerime farklı bir pencere açılmasına neden oldu. Kendilerine gönülden teşekkür ederim.

S-38

TEKRARLAYAN PTEN GEN MUTASYONU SAPTANAN İKİ KARDEŞ: GONADAL MOZAIKLİK OLGUSU (KLİNİK HAYATINIZI ETKİLEYEN OLGULAR)

Aslı Ece SOLMAZ¹, Esra IŞIK², Hasan TEKGÜL², Ferda ÖZKINAY¹, Hüseyin ONAY³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

³Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

PTEN geni 10q23 bölgesinde yer alan bir tümör süpresör gen olup mutasyonları Cowden sendromu, Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu, Proteus sendromu ve Proteus-benzeri sendromu içeren PTEN hamartoma tümör sendromlarından (PHTS) sorumludur. Cowden sendromu artmış kansere riski ile seyreden nadir bir fakomatozdur. Çocukluk çağında ise makrosefali, gelişim geriliği, dermatolojik bulgular, vasküler malformasyonlar ve gastrointestinal polipler ile karakterizedir. Burada 10 yaşında makrosefali ve nöbet bulguları ile karşımıza çıkan bir olgu sunulmaktadır.

Myoklonik nöbet geçirme nedeniyle başvuran 10 yaşında kız olgu. Akrabalık bulunmayan anne-babadan IVF gebelik sonucu miadında doğan olgunun öz geçmişinde burundan granülom ekzizyonu ve kardeşiyle kendisinin başının büyük olması dışında bir özellik olmadığı öğrenildi. Soygeçmişinde benzer bulgu tariflenmemekteydi. Fizik muayenesinde boy 136 cm (75p), ağırlık 31 kg (50-75p), baş çevresi 55 cm (+2SDS) olarak ölçüldü. Nörolojik bakışında intansiyel tremor dışında patolojik bulgu saptanmadı. Diğer sistem bakıları olağan olan hastada kubbe damak ve pektus ekskavatum dışında dismorfik bulgu saptanmadı. Çekilen EEG'sinde her iki sentrotemporal bölgede orta ve yüksek amplitüdü yavaş dalga ve keskin karakterli yavaş dalgalarla karakterize paroksizmal bir bozukluk saptandı. Olgu, anne, baba ve kardeşinden periferik kandan PTEN dizi analizi yapıldı. Ayrıca anne-babasındaki bukkal sürüntü örneğinden de PTEN dizi analizi yapıldı.

Olgudan yapılan PTEN gen dizi analizi sonucu heterozigot E157X mutasyonu saptandı. Olgunun anne, baba ve kardeşinin fizik muayeneleri yapıldı. Ailede sadece kız kardeşinde makrosefali saptandı. Diğer aile üyelerinden yapılan PTEN gen dizi analizi sonucu sadece kardeşte aynı E157X gen mutasyonu saptandı. Anne-babadan alınan bukkal sürüntü örneğinde de mutasyon saptanmadı.

PHTS, klinik spektrumun oldukça geniş ve tanı yaşının da değişken olduğu hastalıklardır. Makrosefali ve ek bir PHTS bulgusu olanlara PTEN gen dizi analizi önerilmelidir. Olguda klinik bulgular ve mutasyon analizi ile Cowden sendromu tanı konuldu. Ebeveynlerde PTEN gen mutasyonu olmamasına rağmen iki kardeşte mutasyon saptanması olası gonadal mozaikliği düşündürmektedir. Bugüne kadar PTEN geninde bildirilen ilk gonadal mozaiklik olgusudur.

S-39

5P DELESYONU OLAN 3 KARDEŞ: BABADA GONADAL MOZAİSİZM

Dilek ULUDAĞ¹, Nilay GÜNEŞ¹, Birsen KARAMAN², Seher BAŞARAN², Beyhan TÜYSÜZ¹

¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul,

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

Cri du chat sendromu 5. kromozomun kısa kolundaki kısmi delesyon sonucu oluşan kedi miyavlamasını andıran ağlama, dismorfik bulgular, büyüme ve gelişme geriliği, mental retardasyon ile karakterize kromozomal bir hastalıktır. Canlı doğumlarda görülme sıklığı 1/15.000-1/50.000'dir. En sık nedeni de novo delesyonlardır ve hastalığın tekrarlama riski de novo delesyon saptanan olgularda göz ardı edilebilir düzeydedir.

Bu çalışmada aralarında akraba evliliği olan ve karyotipi normal saptanan sağlıklı anne ile babanın 5p delesyonu tanısı almış 3 çocuğu ve babanın sperm analizinde saptanan 5p delesyonunun gonadal mozaizmi incelenmiştir. İlk olgumuz 6,5 yaşında iken nöromotor gelişim geriliği ve dismorfik bulguları olması nedeniyle başvurdu. Doğumda ağırlığının, boyunun ve baş çevresinin normal olduğu, 4 yaşında oturmaya ve 3-4 kelime ile konuşmaya başladığı ve henüz yürümediği öğrenildi. Başvuruda ağırlığı, boyu ve baş çevresi 3p altında, fizik muayenede hipertelorizm, epikantal kıvrım, yüksek burun kökü, opere preaurikular tag, retromikrognati, yüksek damak, geniş ayırık meme uçları, ellerde bilateral transvers çizgi, hipospadias, bilateral talipes cavus saptandı. İnmemiş testis, konjenital kalp hastalığı ve inguinal herni nedeni ile operasyon öyküsü olan hastanın, beyin MR incelemesinde beyin sapı atrofi ve hipoksik değişiklikler tespit edildi. Göz muayenesinde bilateral optik disk soluk izlendi, görme saptanmadı. Hastanın karyotipi 46,XY,del(5)(p13.3->pter) saptandı ve 5. Kromozoma özgü tüm kromozom boyama probu ile yapılan FISH analizinde sitogenetik tanı doğrulandı. Hastanın anne ve babasının karyotip incelemesi normaldi. Annenin 2. gebeliğinde fetal USG'de dilate mide ve barsak ansları, tek umbilikal arter, serebral ventriküloomegali, serebellar hipoplazi ve polihidroamnioz izlendi. Amniosentez sonucu fetal karyotip ilk çocuğun karyotipi ile aynı olduğu görüldü (46,XX, del(5)(p13.3->pter). Etkilenmiş fetüs 36. gebelik haftasında doğdu, hipertelorizm, mikrognati, düşük kulak, kısa boyun mevcuttu. Postnatal 2. günde intestinal atrezi nedeni ile opere edilen hasta 4.günde kaybedildi. Karyotipi normal olan ancak iki çocuğunda 5p delesyonu saptanan ailede gonadal mozaizim düşünüldü. Babanın spermlerinin FISH incelemesi ile 5p delesyon probu ile taranması sonucu %12,8 oranında delesyon saptandı. Ailenin 2 kez PGT denemesinde yine 5p delesyonu bulunduğu için tüp bebek yapılmadı. Annenin 3. spontan gebeliğinden doğan karakteristik yüz bulguları olan, inguinal herni, mikropenis ve gelişim geriliği saptanan ve kranial MRda korpus kallozum agenizisi olan 3. çocuğunda da 5p delesyonu saptandı.

5p delesyonun %80'i de novo delesyonlar sonucu oluşur, dengeli translokasyon taşıyıcısı ebeveynlerin çocuklarında tekrarlama riski vardır. Ancak ebeveynlerde gonadal mozaizim olabileceği olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamız 5p delesyonu gonadal mozaizmini tanımlayan ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir.

S-40

OTİZMLİ OLGULARDA MOLEKÜLER KARYOTİPLEME YÖNTEMİ İLE GENETİK ETİYOLOJİNİN AYDINLATILMASI

Bilcağ AKGÜN¹, Duygu KAÇAMAK², Ayşe Nur GÜLEÇOĞLU³, Sezen KÖSE², Burcu ÖZBARAN², Hüseyin ONAY³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp

Fakültesi, Çocuk Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Otizm, karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinde gecikme ve sapmalar, stereotipik davranışlar ve kısıtlı ilgi dağarcığı ve sınırlı aktiviteler ile karakterize çocukluk çağı nöropsikiyatrik bozukluklarından biridir. Prevalansı % 0,6 ile % 2,64 arasında değişmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık bir etkileşiminin etkili olabileceği öne sürülmektedir. Otizm olgularını sendromik ve esansiyel olarak incelemek genetiğinin anlaşılması açısından oldukça önemlidir. Esansiyel otizm, olguların %75'inde görülmektedir ve belirgin bir dismorfik bulgu yoktur. Esansiyel otizmde yapılması gereken biri de tüm genomda kopya sayısı değişikliklerinin (Copy Number Variations-CNV) araştırılmasıdır. Bu analiz esansiyel tanı olgularda %10-20 oranında bir tanı başarısı getirmektedir. Bu çalışmada, normal karyotipli esansiyel otizmlilerde moleküler karyotipleme yöntemiyle genom genelinde delesyon ve duplikasyonları araştırmak ve otizm etiyojisini daha net olarak aydınlatılabilmek amaçlanmıştır.

Ege Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran Esansiyel Otizm tanılı, 4 ile 18 yaşları arasındaki 31 hasta (20 erkek, 11 kadın) çalışmaya alınmıştır. DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre psikiyatrik görüşme yapıp, Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği (ChildhoodAutismRatingScale-CARS) uygulanarak kesin tanı alan olgularda moleküler karyotipleme çalışması yapılmıştır. Bu örneklerden elde edilen DNA'larda Illumina İScan sisteminde 330.000 SNP tarayabilen çipler yardımıyla ile tüm genom taraması yapılmış ve 10 kilobaz rezolüsyonda yapısal anomaliler saptanmaya çalışılmıştır.

Çalışmaya alınan olguların tamamında 20 kilobaz ve 3 megabaz aralığında çeşitli CNV' ler saptanmıştır. KaryoStudio programında ve DGV veritabanı yapılan analizlerle tüm olgularda saptanan değişiklikler değerlendirilmiş ve hastalıkla ilişkili olabilecekler belirlenmiştir. Toplam 9 hastada (%29) klinikle ilişkili olduğu değerlendirilen kopya sayısı değişiklikleri saptanmıştır. Bunlardan 7 tanesi delesyon, 2 tanesi duplikasyondur.

Sonuç olarak bu çalışma ile ülkemizde ilk defa otizmlilerde moleküler karyotipleme yöntemi başarıyla uygulanmıştır. Ayrıca 330k'lık SNP'in bu araştırmalar için uygun olduğu gösterilmiştir.

S-41

OTİZM SPEKTRUMU HASTALIKLARDA DOĞUMSAL METABOLİK HASTALIK SIKLIĞI

Ertuğrul KIYKIM¹, Tanyel ZUBARİOĞLU¹, Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK¹, Mehmet Şerif CANSEVER¹, Cengiz YALÇINKAYA²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Beslenme Ve Metabolizma Bilim Dalı, ²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı

Otizmin etiyojisi bilinmemekle birlikte, çevresel faktörlerle tetiklenebilen bir genetik yatkınlığın bulunduğu düşünülmektedir. Enfeksiyonlar, immünolojik sorunlar, ağır metal intoksikasyonu, aşılardan, oksidatif stres ve fetal alkol sendromu gibi sorunların otizm gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Doğumsal metabolik hastalıkların da OSB bulguları gösterebileceği bilinmektedir. Çalışmamızda Türkiye gibi akraba evliliği ve DMH sıklığının yüksek olduğu bir ülkede otizm bulguları ile başvuran hastalardaki doğumsal metabolik hastalık sıklığını belirlemeyi amaçladık.

Ocak 2009- Şubat 2014 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine otizm tanısı ile gönderilmiş olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti not edildi. Hastaların dosyalarından fizik muayene bulguları incelendi. Yapılmış olan kan aminoasit analizi, idrar organik asit analizi, kan asilkarnitin düzeyleri, biotinidaz aktivitesi, kan gazı ve kan laktat düzeyi, kan amonyak düzeyi ve yapılmışsa idrar mukopolisakkarit analizi ve kan homosistein düzeyleri incelendi

Çalışmaya tarafımıza gönderildiği zaman kanıtlanmış metabolik veya genetik hastalığı olmayan 300 hasta alındı. Çalışmaya alınmış hastalar içerisinde daha önce belirlenmiş olan tetkiklerin yapılması sonucu 8 hastaya doğumsal metabolik hastalık teşhisi konuldu. İki hastaya fenilketonüri, 1 hastaya kısmi biotinidaz eksikliği, 1 hastaya mukopolisakkaridoz tip 3, 1 hastaya homosistinüri, 1 hastaya glutarik asidüri tip 1, 1 hastaya kısa zincirli yağ asidi oksidasyon defekti, bir hastaya arjininemi ve 1 hastaya da L-2-hidroksi glutarik asidüri teşhisi konuldu.

Çalışmalarda otizm tanılı hastalarda DMH sıklığı %2-5 arasında bildirilmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada bu oran %3 olarak saptandı.Çalışmamızda DMH saptanan 9 olgudan 7'si, günümüzde genişletilmiş yenidoğan taraması ile erken dönemde tanı alabilecek ve davranış problemleri gelişmeden tedavi edilebilecek olgulardır. Akraba evliliği ve DMH sıklığının çok yüksek olduğu ülkemizde, ideal olan her yenidoğana, günümüzde olduğu gibi yapılmıyorsa hasta çocuklara genişletilmiş taramanın yapılmasıdır.

3. NÖROMETABOLİK DİSMORFOLOJİ SEMPOZYUMU

10-12 Mart 2016, İSTANBUL

POSTER BİLDİRİLERİ

P-01

OLGU SUNUMU: SMITH MAGENİS SENDROMU

ESRA KILIC¹, CAHİDE YILMAZ²

¹Dışkapı Hematoloji Onkoloji E.A. Hastanesi, Uzman Dr, Çocuk Genetik, Ankara, ²Dışkapı Hematoloji Onkoloji E.A. Hastanesi, Doçent Dr, Çocuk Nöroloji, Ankara

Smith Magenis Sendromu (SMS) ilk kez 1982' de Smith ve ark. tarafından tanımlanan, özgün davranışsal bozuklukları ile karakterize bir malformasyon sendromudur. Yaklaşık 1/25000 sıklıkta görüldüğü tahmin edilmektedir. Literatürde yaklaşık 100 vaka tanımlanmıştır. Vakaların yeterince tanı alamadığı tahmin edilmektedir. Bu bağlamda yeni bir olgunun bulguları paylaşılarak klinik farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

SMS, %90 olguda 17p11.2 delesyonu sonucu oluşan bir mikrodelesyon sendromudur. Bu bölgede lokalize retinoik asit-induced gene 1 (RAI1) disfonksiyonu hastalığın pek çok karakteristik bulgusundan, RAI1 mutasyonlarında kalan %10 olgunun etyolojisinden sorumludur. RAI1 diğer pek çok fonksiyonu yanısıra circadian genlerin transkripsiyonunu düzenler. Delesyonun boyutuna göre yüksek çözünürlüklü kromozom analizi, FISH analizi, MLPA ve RAI1 mutasyonları için dizi analizi tanı yöntemi olabilir.

Üç yaşında kız hasta, aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı anne babanın ilk çocuğu. Miadında 3,2 kg doğmuş. Ailede tanı almış başka genetik hastalık yok. Konuşma gecikmesi ve gelişme geriliği şikyeti ile başvurmuş. Fizik muayenede, VA:17 kg (90-97p), boy: 93 cm (25p) ve BÇ:49 cm (mean), fasiyal bulguları geniş basık burun kökü, hafif yukarı dönük üst dudak ve prognatizm şeklinde. Sağ el başparmağında oniktilomaniye bağlı deformasyon mevcut. Hasta 2, yaşında yürümeye başlamış ve ilk kelimelerini söylemiş. Oral davranışları bulunduğu, geceleri 1-2 saat uyanık kaldığı ve sabah 5-6 gibi uyandığı sorgulanınca öğrenildi. Görüntüleme tetkiklerinden kranial MR da ventrikülomegali ve CC da incelleme, ekokardiyografide küçük sekondum ASD ve renal-abdominal ultrasonda sağ böbrekte bifid pelvis çift toplayıcı sistem saptandı. İştihme testi, göz muayenesi, bazal metabolik tetkikleri ve elektro ensefalografisi normaldi. Dismorfik bulguları yüzde kabalaşma olarak yorumlanarak yapılan lizozomal tarama testleri normal çıkmıştı. Çocuk genetik poliklinik değerlendirilmesiyle istenen kromozom analizinde 17p11 delesyonu saptanmış, özgün proba yapılan FISH analizinde SMS bölgesinde sinyal izlenmemiştir.

SMS, dismorfik bulguları ve nörodavranış patterni ile akılda bulundurulması gereken özgün bir mikrodelesyon kongenital malformasyon sendromudur. Sunulan vaka büyük delesyonuna rağmen nisbeten hafif klinik dismorfik bulguları, büyüme geriliği, epilepsisi bulunmaması açısından ilginçtir.

P-02

FANKONİ ANEMİLİ OLGULARDA İLİŞKİLİ GENLERİN YENİ NESİL DİZİLEME TEKNOLOJİSİ İLE ARAŞTIRILMASI

Gülendam BAGİROVA¹, Güven TOKSOY¹, Z.Oya UYGUNER¹, Seher BAŞARAN¹, Şahin AVCI¹, Umut ALTUNOĞLU¹, Hülya KAYSERİLİ¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Fanconi Anemisi (FA), konjenital malformasyonlar, hematolojik bulgular, kemik iliği yetmezliği ile karakterize, malignite riski yüksek kromozom instabilite sendromlarından biridir. Fankoni anemisi/meme kanseri (FA/BRCA) yolaklarında DNA tamir mekanizmasında görevli proteinleri kodlayan 17 gendeki (16 otozomal resesif, biri X resesif) mutasyonlar olguların % 85'inden sorumludur. Klinik tanı, sitogenetik ve moleküler analizlerle kesinleşmektedir.

Çalışma grubumuzu, klinik olarak FA düşünülen, diepoksibutan (DEB) testi pozitif üç olgu (2 erkek/1 dişi) ile ayırıcı tanıda FA düşünülen DEB testi negatif beş olgu (2 erkek/3 dişi) toplam sekiz olgu oluşturdu. Olgular, FA ilişkili 17 farklı genin ekzon ve -10 bp'ye kadar uzanan ekzon-intron sınırlarını kapsayacak biçimde tasarladığımız yeni nesil dizileme (YND) tabanlı panelde Ion Torrent PGM platformunda analiz edildi. Patolojik olduğu düşünülen tüm değişimler Sanger dizileme ile doğrulandı. Herhangi bir mutasyon saptanmayan tüm olgular panelin kapsayamadığı bölgeler için Sanger sistemi ile dizilenecek, ilişkisi bilinen tüm bölgeler tarandı.

DEB testi pozitif olan üç olguda iki farklı gende farklı mutasyonlar saptandı. Bunlar FANCA geninde homozigot c.894-2A>G ve homozigot c.4261-2A>C, ve BRIP1 geninde birleşik heterozigot formda [(c.205+5G>T) + (c.761_764delAGCA)] idi.

Çalışmamızda saptanan mutasyonlardan ikisinin (2/3) FANCA olması literatürle uyumluydu. Mutasyon frekansı %2 olan BRIP1 geninde, üç olgunun birinde birleşik heterozigot formda mutasyon saptanması, bu gendeki mutasyon sıklığının toplumumuzda daha yüksek olabileceğini düşündürmekte ancak daha geniş seri çalışmaları gerekmektedir. BRIP1 geninde FA ilişkili tanımlanmış 14 farklı mutasyondan biri, çerçeve kaymasına neden olan, 751. kodon ve devamını bozan, genin HELIC domaini kodlayan bölgedeki bir delesyondur. Çalışmamızda saptanan delesyon ise 254. kodon ve devamını bozması beklenen, genin DEXD domainini kodlayan bölgede yer alan daha önce literatürde tanımlanmamış çerçeve kayması mutasyonudur. Tasarladığımız FA gen panelinin, klinik tanı olgularında, mutasyonların saptanmasında 17 farklı genin tek bir çalışma ile hızla analizine olanak sağladığı, DEB testinin tanı için önemli bir inceleme olduğunu gösterdi.

P-03

DİRENÇLİ EPİLEPSİ VE STEREOTİPİLER: CDKL5 MUTASYONU

Esra SERDAROĞLU¹, Mesut GÜNGÖR¹, Serdar CEYLANER², Meral TOPÇU¹

¹Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bölümü, ²Intergen

Dirençli epilepsi, ağır aksiyel hipotoni, otistik bulgular, hafif dismorfik bulgular ve el stereotipileri ile karakterize bir klinik tablosu olan 3.5 yaşında bir erkek hastanın tanı süreci özetlenmiştir.

Şu anda 3.5 yaşında olan erkek hastanın 2-3 aylıkken, gün içinde 7-8 kez birkaç saniyelik kollarda kasılma, ağlama atakları başlamış. Nöbetleri; bir noktaya bakma, ağlama, baş düşürme, gözlerde dışa kayma şeklinde şekil değiştirmiş. Tedaviler ile nöbet sıklığı azalmakla beraber tamamen geçmemiş. Gelişim basamakları yaşlarına göre geriden gelmiş. Muayenesinde hafif dismorfik bulgular (yüksek damak, uzun filtrum), hipermetropi, diş gıcırdatma, anlamsız sesler çıkarma, elleri orta hatta birleştirme, ağza götürme hareketi ve ağır hipotoni mevcuttu.

Elektroensefalografik incelemeleri yaygın zemin aktivite düzensizliği, çok aktif epileptik bozukluk gösteriyordu. Ayrıntılı metabolik tetkikleri, kas biyopsisi ve santral görüntülemelerinde tanısal bir sonuç elde edilemedi. Karyotip analizi normaldi. 4x180K oligonükleotit array normal raporlandı. Tüm ekzom sekanslama ile X kromozomu üzerindeki CDKL5 geninde hemizigot mutasyon tespit edildi.

CDKL5 proteini normal beyin gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Mutasyonu genellikle kızlarda görülür. Ağır bilişsel gerilik, dirençli epilepsi, ağır hipotoni, Rett benzeri el stereotipileri ve otistik bulgulara neden olur. Erkeklerde nadiren görülür, daha ağır seyredir. Bebeklikte 3 aydan önce başlayan dirençli epilepsi ve izlemde gelişen el stereotipileri CDKL5 geninde mutasyon olan hastalarda dikkati çeken bulgulardır.

P-04

GEÇİCİ INFANTİL HIPERTRİGLİSERİTEMI GENİ GPD1'DE MUTASYON SAPTANAN İKTIYOZ'LU BİR OLGU

Gözde YEŞİL¹, Tanyel KOÇKAYA², Ertuğrul KIYKIM²

¹Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, ²Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Hedef gene yönelik incelemelerde mutasyon saptanamayan olgularda ikinci jenerasyon dizi analizinin klinik amaçlı kullanımı zaman üstünlüğü ve tanı kolaylığı açısından giderek önem kazanmaktadır. Bu amaçla ilk planda Nötral Lipid Depo hastalığı düşünülen iktiyozlu bir olguda eksom dizileme yöntemiyle hastalık nedeninin araştırılması amaçlandı.

11 yaş kız olgu iktiyozis nedeniyle dermatoloji bölümünden takipliyken rutin tetkiklerinde LDL ve trigliserit yüksekliği saptandı. Hepatosteatozu ve Periferik yaymada monositlerde Jordan anomalisi tespit edilen olguda ilk planda Nötral lipid depo hastalığı düşünüldü. Chanarin Dorfman sendromu açısından incelenen ABHD5 geni dizi analizinde patojenik varyanta rastlanmayan hastada yapılan exom dizi analizinde GPD1 geninde homozigot missense mutasyon saptandı.

GPD1 mutasyonları ilk kez 2012 yılında 4 ayrı aileden 10 hastada bildirilmiş ve bu olgularda trigliserit yüksekliği zamanla azalmaya eğilimli olmuş ve hiçbirinde iktiyozis gözlenmemiştir. Hastamızda saptanan yeni bulgular ışığında kolesterol metabolizmasının deri üzerindeki potansiyel etkileri tartışılacaktır.

P-05

ÇOCUK HEKİMLERİNİN İHMAL ETTİĞİ BİR BULGU; MİKRO/MAKROSEFALİ

Selda BÜLBÜL¹, Ayşe BULUT¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Oksipito frontal çevre olarak ölçülen baş çevresinin, yaşa ve cinsiyete göre oluşturulan standartlarda 3. persentil yada -2 standart deviasyonun (SD) altında olması mikrosefalidir. Genellikle, -3 SD altında olması beynin yetersiz büyümesi veya gelişimin erken durması ile beraberdir. Otozomal resesif primer herediter mikrosefali (ORPHM), 1/30 000-1/250 000 sıklığında görülmektedir. Bu çalışmada, kliniğimize başvuran hastalarda mikro/makrosefali sıklığını belirlemeyi amaçladık.

Bu retrospektif çalışmada 2010-2015 yılları arasında kliniğimizde takip edilmiş mikro/makrosefali olgularının dağılımı ve özellikleri verilmiştir.

Belirtilen tarihlerde kliniğimizde toplam 12,292 hasta görülmüş olup, 31 mikrosefali ve 7 adette makrosefali (toplam 38) çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Çocukların ortalama yaşı 36±48,7 (min 1-maks 204 ay) aydır. 11/31 (%28,2) çocuk 2 yaş üzerindedir. 14 tanesi (%36) (9 mikro ve 5 makrosefali çocuk) direkt baş büyüklüğüne ilişkin kaygı nedeniyle getirilmiştir. 24 (%64) çocuğun ise farklı bir şikayetle kliniğimize getirildiğinde muayenesi sırasında baş çevresi sapması belirlenmiştir. Hastaların %23,2'si kilo alamama, %15,5'i çeşitli malformasyonları (atipik yüz, sindaktili, skolyoz vb), %10,3 fontanel erken kapanması, %7,8'i nöromotor gelişim geriliği ve %7,8'i unutkanlık, nöbet vb şikayetlerle kliniğimize başvurmuştur. %51,3 çocuğun mikro/makrosefali dışında patolojik bir bulgusu yoktur, 5/31 (%16,12) mikrosefali çocukta mental retardasyon vardır. Gelişme geriliği olmayıp, beslenme bozukluğuna ikincil mikrosefali %16'dır (4/31 çocuk). 1 çocuk serebral palsi, 1 çocuk fankoni aplastik anemisi ve 1 çocuk hipofizer cücelik tanısı almıştır. 25 (%80,6) çocuk ORPHM olarak değerlendirilmiştir. Ailelerin %33'ünde akrabalık vardır. "Amcasının/dedesinin de kafası küçüktür" ibaresi hemen her çocukta aile tarafından bildirilmiştir.

Çalışmamız sonucuna göre kliniğimize başvuran hastalarda mikrosefali sıklığı 31/12292 (%02,52), ORPHM sıklığı ise 25/12292 (%01,93) dur. Genellikle standart fizik gelişim ölçüm percentil eğrilerinde baş çevresi değerleri 18. aya kadardır. 18. ay üstü başvuran çocuklara pediatristler bile sistemik muayenesinde baş çevresi ölçümü yapmamaktadır. Ancak, hastalarımızın yaklaşık 1/4'ünün 2 yaş üzerinde olması erken tanı ve tedavi için baş çevresi ölçüm gerekliliğini bir kez daha göz önüne çıkarmaktadır.

P-06

DESBUQUOUS DİSPLAZİ'Lİ BİR OLGUDA YENİ BİR COMPOUND HETEROZİGOT MUTASYON TESPİTİ

Muhsin ELMAS¹, Alper GEZDİRİCİ²

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, ²Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Desbuquois dysplasia (DBQD) ağır mikromelik cücelik, yüzde dismorfik bulgular, eklem laksitesi, vertebral ve metafizel anomaliler ve ileri karpotarsal kemikleşme ile karakterize bir iskelet displazisidir. Günümüze kadar toplamda literatürde 50'den daha az vaka bildirilmiştir. Nadir bir iskelet displazisi olan bu sendroma farkındalığın artması, Taşyıcılığı çok nadir olan bu sendromun 1.derece akraba evliliği olan ebeveynlerden daha önce literatürde bildirilmeyen yeni bir bileşik heterozigot mutasyon kalıtılması sebebiyle hastalığın meydana gelmesinin vurgulanması amacıyla sunulması planlanmıştır.

Fizik muayene, X-ray görüntüleme metodları ve ebeveyn ve olgudan CANT1 geninin sekans analizi.

Hastamız Babasından CANT1 geninin 5.exon c.739T>C p.Trp247Arg mutasyonunu, annesinden CANT1 geninin 6.exon c.884G>A p.Trp295* mutasyonu bileşik heterozigot mutasyon kalıtılmıştır. Söz konusu mutasyon daha önceden literatürde tanımlanmamış olup Mutation tester, polyPhen-2, Shift değerlendirmelerine göre yüksek olasılıklı hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir.

Olgunun yapılan fizik muayenesinde Va: 8700 gr (3p altı), Boy:67 cm (3p altı), Bç: 44cm (3p altı).Hafif kaba yüz görünümü, Açık saç ve ten rengi , Kısa boy, Sirtında ileri skolyoz, Pectus carinatum , sağ ayağında pes varus, bilateral pes planus bulguları saptandı. Hastanın kaba yüz görünümü nedeniyle öncelikli olarak Depo hastalıkları düşünülmüş bu amaçla kan ve idar analizi yaptırılıp dışlanmıştır. sonrasında çekilen grafide ileri karpal ve tarsal kemiklerde ossifikasyon, genişlemiş femur boynu, karakteristik ingiliz anahtar görünümü(Monkey wrench, swedish key), dar toraks, ağır skolyoz bulguları tespit edilmiştir. Desbuquois dsplasia (DBQD) ön tanısı düşünülerek CANT1 geni dizi analizi yapılmış ve birleşik heterozigot mutasyon saptanarak kesin tanıya ulaşılmıştır.

P-07

ÇOCUKLUK ÇAĞI İNMELERİNDE GENETİK RİSK FAKTÖRLERİNİN ÖNEMİ

Gonca BEKTAS¹, Mehmet YILDIZ², Meryem KARACA³, Selime AYDOĞDU⁴, Abdüsselam GENÇ⁵, Nur AYDINLI¹
¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, ²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, ⁴İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, ⁵Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları

İnme, beyin damarlarında tıkanma veya kanama nedeni ile gelişen beyin hasarının sonucunda görülen klinik tablodur. Uzun süreli sekellere veya ölüme neden olabilir. İskemik inme geçiren olguların beş yıllık izleminde %20 oranında inmenin tekrarladığı bildirilmiştir. Ailesinde inme riski açısından indeks vaka olan bireylerde inme gelişiminin önlenmesi için risk faktörlerinin iyi tanımlanması gerekir. Koagülasyon bozuklukları, kalp hastalıkları, enfeksiyonlar, çeşitli sistemik ve metabolik hastalıklar, damar patolojileri, travma başlıca risk faktörleridir. İnme, çocuklarda genellikle mültüfaktoriyeldir. Amacımız, ailesinde indeks vaka olan bireylerin izleminin önemini vurgulamaktır.

Periferik kan örneğinden elde edilen DNA ile RT-PCR kullanılarak MTHFR C677T ve MTHFR 1298A>C mutasyon analizi yapıldı ve serumda türbidimetrik yöntem ile lipoprotein(a) düzeyi çalışıldı.

Onbir yaşındaki sağlıklı erkek çocuk, dokuz yaşındaki erkek kardeşinde intrauterin arterial iskemik inme öyküsü mevcut olması nedeni ile tetkik edilmişti. İnme öyküsü olan kardeşle benzer olarak lipoprotein(a) yükseliği ile MTHFR C677T ve MTHFR 1298A>C genlerinde heterozigot mutasyon saptanmıştı. İki yıldır niasin (750 mg/gün) ve folik asit (2,5 mg/hafta) tedavisi almakta iken sağ fasial parezi ve sol hemiparezi ile başvurdu. Tam kan sayımı, rutin biyokimyasal değerleri normaldi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi (difüzyon-perfüzyon dahil) ve anjiovenografisi normal saptandı. Semptomları 24 saat içinde intravenöz sıvı tedavisi ile geriledi, geçici iskemik atak olarak değerlendirildi.

Ailesinde indeks vaka olan bireylerin genetik risk faktörleri açısından tetkik ve takibi, bu bireylerde gelişebilecek inmelerin ve sakatlıkların önlenmesi açısından önemlidir.

P-08

KOOLEN-DE VRİES SENDROMU: ATİPİK YÜZ VE ZİHİNSEL GERİLİĞİ OLAN BİR KIZDA SNP-ARRAY ANALİZİ İLE 17Q21.31 BÖLGESİNDE MİKRODELESYON

Ceyhan BAHTİYARZADE¹, Yeşim KESİM², Sibel UĞUR İŞERİ², Beyhan TÜYSÜZ¹,

¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, ²İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı

Koolen-de Vries sendromu otozomal dominant kalıtım paterni gösteren ve 1/16000 sıklıkla görülen bir hastalıktır. Kromozom 17q21.31 bölgesinde 500-600 kb mikrodelsiyon veya KANSL1 gen mutasyonu sendroma neden olmaktadır. Klinik olarak büyüme-gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, atipik yüz, hipotoni, zihinsel gerilik, davranış bozukluğu, kalp (ASD,VSD,aort ve pulmoner stenoz vs), böbrek anomalileri, korpus kallosum agenezisi ve iskelet deformiteleri (gelişimsel kalça displazisi, kifo-skolyoz) görülebilir.

Akraba olmayan anne/babanın 20 aylık kızı, gelişme geriliği ve dismorfik yüz nedeniyle yönlendirildi. Karyotip 46,XX bulundu. Snp-array analizi ile 17q21.31 bölgesinde 581 Kilobazlık mikrodelsiyon saptanarak Koolen-de Vries sendromu tanısı konuldu.

Takibe alınan hasta 1 yaşında başını tutmuş, 1,5 yaşında oturmuş ve 3 yaşında yürümüşü. Beş yaşında iken halen cümle kuramıyordu. Geniş sekundum ASD nedeniyle opere edilmişti. 13 yaş müayenesinde boy kısalığı (129cm,<3p), mikrosefali (baş çevresi 49 cm,<3p), uzun yüz, düşük saç çizgisi, yay şeklinde ve birleşik kaşlar, mongoloid aks, epikantus, telekantus, yüksek burun kökü, uzun burun, geniş burun ucu, kepece kulaklar, açık ağız, dışa dönük alt dudak, hiper mobil bilek ve el parmakları, dinlemekle 2/6 sistolik üfürümü vardı. Kraniyal MR'nda dismorfik korpus kallosum, derin ak madde volümünde azalması mevcuttu. Ekokardiografide opere ASD saptandı, metabolik tetkikleri normal, dorsal vertebra grafisinde hemivertebrası gözlemlendi. 17q21.31 bölgesinde bilinen beş önemli proteinin kodlayan CRHR1,SPPL2C,STH, MAPT ve KANSL genleri bulunur. 17q21.31 mikrodelsiyon sendromu (MIM610443) bu genlerin tamamını veya bir kısmını içeren delesyonlarla ortaya çıkabilir. Literatürde 68 kilobazlık delesyonların yanı sıra, KANSL genindeki nokta mutasyonlarının hastalığa neden olduğu gösterilmiştir. Bizim olgumuzda KANSL geninin yaklaşık ¼ ünü kapsayan 581 Kilobazlık delesyon mevcuttu ve klinik bulguları bu sendroma çok benzemektedir.

Sık görülen bu sendromun tipik yüz bulguları ile zihinsel geriliği olan hastalarda akla gelmesi nedeniyle sendrom tanıtılmıştır.

P-09

CRİ DU CHAT SENDROMLU BİR OLGUDA 4 HAFTALIK EV PROGRAMI TEMELLİ ERKEN DÖNEM FİZYOTERAPİNİN NÖROMOTOR GELİŞİM ÜZERİNE ETKİSİ

Nilay ÇOMÜK BALCI¹, Gülsüm ATAY¹

Cri Du Chat sendromu, 5p delesyon sendromu olarak da bilinen nadir görülen genetik bir bozukluktur. Delesyondaki büyüklük bebeklerdeki fiziksel, psikomotor ve zihinsel gelişimi etkiler. Bu çalışma, Cri Du Chat sendromlu bir olguda ailenin uyguladığı ev programı temelli fizyoterapinin nöromotor gelişim üzerine etkisini incelemek amacıyla gerçekleştirildi.

Cri Du Chat Sendromu tanısı ve prematüreliliği (gestasyonel yaş: 37 hafta) ve düzeltilmiş 14 ay yaşındaki olgunun sosyodemografik, nörolojik ve motor değerlendirmesi yapıldı. Nöromotor gelişimi değerlendirmek için Hammersmith Infant Neurologic Examination (HINE) ve Alberta Infant Motor Scale (AIMS) bataryaları kullanıldı. Aileye, bebeğin nöromotor gelişimine uygun olan egzersizler gösterildi ve bu egzersizleri içeren ev programını uygulaması istendi. Dört hafta süren ev programı temelli fizyoterapi uygulamasından sonra değerlendirmeler tekrar edildi.

Olgunun tedavi öncesi AIMS skoru toplam 13, HINE skoru ise 34 bulundu. Norm referanslı bir değerlendirme olan AIMS'e göre bebeğin nöromotor gelişim düzeyi %5 persentilin altında kalmaktaydı. Dört hafta uygulanan ev programı temelli fizyoterapi sonucunda AIMS skoru 23, HINE skoru ise 43'e yükseldi. Ancak AIMS skoru halen %5 persentilin altındaydı.

Cri Du Chat sendromunda uygulanan ev programı temelli erken dönem fizyoterapi uygulamaları, bebeğin nöromotor gelişimini desteklemektedir.

P-10

YENİ BİR BSCL2 GEN MUTASYONU İLE TANIMLANMIŞ BERARDİNELLİ-SEİP SENDROMU OLGUSU

Haktan Bağış ERDEM¹, İbrahim ŞAHİN¹, Şener TAŞDEMİR¹, Adem GÜNGÖR², Abdulgani TATAR¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, ²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad

Berardinelli-Seip sendromu; adipoz doku yokluğu, erken başlangıçlı diabetes mellitus, hipertrigliseridemi ve hepatomegali ile karakterize, otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir konjenital jeneralize lipodistrofidir. Hipertrofik kardiyomyopati hastaların %20-25'inde görülebilen bir bulgu olup, olguların erken dönem mortalitesinde en önemli faktörlerden biridir. Berardinelli-Seip sendromu Tip 1 ile ilişkili olarak AGPAT2, Tip 2 ile ilişkili olarak ise BSCL2 (seipin) genleri tanımlanmıştır. BSCL2 mutasyonu olan bireylerin yaklaşık %80'inde hafif veya orta düzey zeka geriliği görülürken, AGPAT2 mutasyonu bulunan bireylerin sadece %10'unda zeka geriliği gözlemlenmiştir.

Vakamız, 26 yaşında, Türk kökenli bir kadın hasta olup, subkutan yağ dokusunun jeneralize yokluğu, hipertrigliseridemi, hepatik siroz, kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve hafif düzey zeka geriliği ile takip edilmektedir. Dismorfik özellikler olarak; prognatizm, belirgin orbita çevresi, hirsütizm ve ekstremitelerde adipoz doku yokluğu sebebiyle belirgin venler gözlemlenmiştir. Hastadan alınan öyküye göre, hastamız ailedeki dişi bireylerden daha erken yaşta ergenliğe girmiştir. Hastada ayrıca diyabetik polinöropati sebebiyle diyabetik ayak gelişmiştir. Akraba evliliği sonucunda dünyaya gelen ve ailesinde genellikle akraba evlilikleri olan hastamızın, soy geçmişinde dört Berardinelli-Seip sendromu olgusu daha vardır. Proband olguya yapılan moleküler genetik analiz sonucunda, BSCL2 geninin 2. ekzonunda yeni tanımlanmış bir "missense" mutasyon (c.280 C>T) saptanmıştır. "Mutation Taster" programı üzerinden (<http://www.mutationtaster.org/>) yapılan in silico varyant analizi sonucunda hastamızda bulunan p.Q94* (c.280 C>T) mutasyonunun hastalık yapıcı bir mutasyon olduğu ve BSCL2 geninin ürettiği seipin proteininin yapısını bozduğu gösterilmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda AGPAT2 mutasyonunun tipik olarak sahra altı Afrika ülkelerinde, Mağribilerde, Türklerde ve Kuzey Avrupa toplumlarında görüldüğü ve BSCL2 mutasyonunun ise daha çok beyaz Avrupa ırklarında ve Arap toplumunda görüldüğü belirtilmesine rağmen; sunduğumuz hasta Türk olup yeni tanımlanmış bir BSCL2 mutasyonu ile tanısı konmuştur.

P-11

ZELLWEGER SENDROM TANILI 3 HASTANIN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bilge NOYAN¹, Nursel ELÇİOĞLU², Yasemin KENDİR², Aslı MEMİŞOĞLU³

¹Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Marmara Üniversitesi Çocuk Genetik Hastalıkları Anabilim Dalı,

³Marmara Üniversitesi Neonatoloji Anabilim Dalı

Zellweger Sendromu bir Peroksizomal Biyogenez Bozukluğudur(PBB) ve Zellweger Spektrum Bozuklukların en ağır formudur. Peroksizomlar ökaryotik hücrelerin tümünde bulunup, lipit metabolizması başta olmak üzere birçok biyokimyasal yolda görev alan 70 çeşit enzim ihtiva ederler.Peroksizomal Biyogenez Bozuklukları otozomal resesif kalıtır ve peroksizomun hatalı biyosentezi,toplanması ve bozuk biyokimyasal fonksiyonundan kaynaklanır.Peroksin proteinlerini kodlayan 14 farklı PEX genindeki mutasyonlar nedeni ile oluşur.PBB 2 majör gruba ayrılır: 1. Grup; Zellweger Spektrum Bozukluklarıdır ve PBB-ZSB ağırlık derecesine göre Zellweger Sendromu,Neonatal Adrenolökodistrofi,İnfanıl Refsum Hastalığı olarak adlandırılırlar.ZSB klinik spektrum olarak çok çeşitlilik göstermekle birlikte neonatal-infantil prezantasyonu Klasik Zellweger Sendromu olarak tanımlanmıştır.Hepatik disfonksiyon,hipotoni,epilepsi,kraniofasyal dismorf,sağırılık,retinopati,katarakt,miyelinasyon bozuklukları,renal kistler ve kalsifik ayrışmalar bu klinik formun özellikleridir.

Olgu1:38.gh'da 2065gr doğan kız hastanın ebeveynleri 1'derece akrabayıdır.Hasta Ydybü'de izlenmiş,7 aylıkken ex olmuştur.Dismorfik yüz(Düşük kulak, hipertelorizm, bilateralpitozis,basık burun kökü)görünümü olup,ellerde simian line,bilateral katarakt,iridomegali,nistagmus,bilateral pes ekinovarus,hepatosplenomegali mevcuttu.Kranyel MRI'de multikistler,batın USG'de multiple renal kortikal kistler,EEG'de yaygın epileptik deşarjlar saptanmıştı.Ast/Alt yüksekliği,hiperbilirubinemi mevcuttu.Bakılan Fibroblast VLCFA düzeyi yüksek,Fibroblast Plazminojen sentezi düşük saptanmıştır.Hastalık ZSB ile uyumludur. Olgu2:IVF gebelikle 37.gh'da 1600gr doğan kız hastanın perinatal izleminde oligohidramniyos,plasental kalsifikasyon,nazal kemik kısalığı tespit edilmişti.Anne-baba arasında 2'derece kuzen evliliği mevcuttu.Hasta yaygın hipotonisite,beslenme güçlüğü,epilepsi ve kalp yetmezliği nedeni ile takip altındaydı.Fizik muayenesinde;bilateral düşük kulaklar,mikrognati,yüksek damak,geniş alın,bilateral palpebral fissür,mikrosferofaki,hepatosplenomegali,sağ ayakta polisindaktili,belirgin klitoris mevcuttu.Hastanın çekilen kraniyel mr'da milimetrik periventriküler kistler;batın usg'de hsm,renal kistler;eko'da vsd saptanmıştı.Hastanın Ast-Alt yüksek olup hiperbilirubinemi mevcuttu.Bakılan VLCFA düzeyi artmıştı(C26:9.23(<0.92)yüksek),C24:/C22:2.27(0.51-1.19)oran artmış,C26/C22: 0.504(0.006-0.014)artmışıdı.Ailenin isteği ileayrıntılı tetkikler yapılamamıştır. Olgu3:36gh'da 2950gr doğan hasta perinatal dönemde hidrosefali sebebiyle takipdeydi.Ebeveynler arasında akrabalık yoktu.Hipotonisitesi ve nöbetleri olan hasta yoğun bakım ünitesinde izlenmekteydi.Fizik muayenesinde geniş öfontanel,düşük kulaklar,yüksek damak,hepatomegali,bilateral pesekinovarus mevcuttu.Kranyel usg'de ventriküler asimetri ve batın usg'de hepatomegali ile babygramda bilateral dizlerde kondrodizplazi punktata mevcuttu.C26:11.26(0.3-1.3),C24:36.29(14-91),C22:23(17-96),PristanikAsit:0.028(0-0.6),FitanikAsit:0.17(0-5.28),C26/C22:0.49(0.011-0.026)artmış,C24/C22:1.58(0.681-0.08) artmış bulunmuştu.

Zellweger Spektrum Bozukluklar heterojen klinik özellikler gösteren nadir hastalıklardır.Kliniğimizde karşılaştığımız 3hasta klinik özellikler bakımından ZSB'un ağır formu olarak bilinen Zellweger Sendromuna uymaktadır.Mortalitesi yüksek olan hastalığın klinik olarak geniş spektrumunun farkında olunması ve tanı yöntemlerinin bilinmesi hedefe yönelik tedavi planlanması açısından önemlidir.

P-12

OLGULARLA TETRAHİDROBİOPTERİN (BH4) METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Çiğdem ORUÇ¹, Tanyel ZÜBARİOĞLU², Ertuğrul KIYKIM², Mehmet Şerif CANSEVER³, Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK², Beat Thöny FAMH⁴

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Beslenme Ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye, ⁴Zürih Üniversite Çocuk Hastensi, Klinik Kimya Ve Biyokimya Bilim Dalı, Zürih, İsviçre

Bu çalışmada; tetrahidrobiopterin (BH4) metabolizması bozukluğu tanısı alan olgular klinik özellikleri ve laboratuvar verileri ile sunulmuş; özellikle hareket bozukluğuyla prezente olan olguların ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bu ender hastalık grubuyla ilgili farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya, kliniğimize hiperfenilalaninemi ve hareket bozukluğu kliniğiyle başvuran dört hasta dahil edildi. Ayırıcı tanıya yönelik olarak dört olgunun da beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklemeğinde biyojenik amin metabolitleri (5 Hidroksiindolasetikasit- 5HIAA, homovalinikaset- HVA), folat ve pterin düzeyleri ölçüldü. İki olguda eş zamanlı kanda pterin düzeyleri ve dihidropterin redüktaz (DHPR) aktivitesi araştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen dört hastanın ikisinde BOS monoamin nörotransmitter metabolitleri (5HIAA ve HVA) ve biopterin düzeyi düşük; neopterin düzeyi yüksek; benzer şekilde eş zamanlı kanda neopterin düzeyi yüksek, biopterin düzeyi düşük, DHPR aktivitesi normal bulundu. Bu iki olguda ön planda 6-pruvoil-tetrahidropterin sentaz (PTPS) eksikliği düşünüldü. Diğer iki olguda da BOS'ta biyopterin, nörotransmitter metabolitleri ve folat düşük; neopterin düzeyi normal saptandı; ön planda dihidropterin redüktaz eksikliği düşünüldü. (Genetik konfirmasyon için sonuç bekleniyor.)

Hiperfenilalaninemi eşlik etsin etmesin, hareket bozukluğuyla prezente olan olgularda BH4 eksikliği, ayırıcı tanıda önemli yer tutmaktadır. Bu olgularda kesin tanıya gitmede BOS'ta biyojenik aminler, folat ve pterin düzeylerinin ölçülmesi yol göstericidir. Mutasyon analizlerinin yaygınlık kazanmasıyla, kesin tanı ve prognoz tahmini daha kolaylıkla sağlanacaktır.

P-13

BİR TÜRK ÇOCUKDA LMNA GENİNDE SAPTANAN DE NOVA HETEROZİGOT YANLIŞ ANLAMLI MUTASYON VE SEGMENTAL PROGEROİD FENOTİP İLİŞKİSİ

Şehime G. TEMEL¹, Fahrettin UYSAL², Maria SCHOTİK³, Janine ALTMÜLLER⁴, Peter NÜRNBERG⁴, Gökhan YİĞİT⁵, Bernd WOLLNİK⁶, Ergun ÇİL²

¹Uludağ Üniversitesi, Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ²Uludağ ÜNİVERSİTESİ Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji, ³(Institute for Developmental Biology, University of Cologne, Cologne, Germany), ⁴Cologne Center for Genomics, University of Cologne, Cologne, Germany, ⁵Institute of Human Genetics, University, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany, ⁶Institute Of Human Genetics, University, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany

Lamin A/C yi kodlayan LMNA genindeki mutasyonlar bir çok doku ve organ sistemlerini etkileyen geniş bir fenotipik spektrum ile ilişkilidir. Bu tip hastalıkların klinik özellikleri örtüşür ancak genellikle iki grupta sınıflandırılır: 1. Dilate kardiyomyopati ve nöromüsküler hastalıklar, 2. Prematür yaşlanma ve lipodistrofi hastalıkları. Hutchinson-Gilford progeria ve mandibuloakral displazi LMNA geninde oluşan mutasyonlar nedeniyle meydana gelen iyi bilinen segmental progeroid sendromlarıdır. Dominant LMNA mutasyonları da az sayıdaki hasta gruplarında kliniği daha az karakterize edilerek bildirilmiştir. Bu yüzden atipik progeroid sendromu olarak tanımlanmıştır.

15 yaşında kız hasta kliniğimize progeroid özellikler, büyüme gelişme geriliği ve dismorfik yüz bulguları ile başvurdu. Dismorfik bulgular; belirgin gözler, dolgun yanaklar, belirgin retromikrognati, yüksek damak, gaga burun, skleroderma benzeri atrofik deri, ve seyrek ince saçları içermektedir. Bunlara ek olarak el bileği ve dirseklerde ekstansiyon kısıtlılığı ve hafif skolyoz mevcuttu. Fizik muayenesinde boy ve kilo persentilleri geri idi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde üfürüm yoktu. Düzenli menstruasyon siklusuna sahip olan olgunun meme gelişimi ise TANNER evre 2 ile uyumlu bulundu. Diğer sistem muayeneleri normal idi. EKG'si normal olan hastanın ECHO bulgularında orta trikuspid kapak yetersizliği ve minimal mitral kapak yetersizliği görüldü, sol ventrikül çapları ve ejeksiyon fraksiyonu normal saptandı. TY yolu ile ölçülen sağ ventrikül basıncı 45 mmHg olması üzerine hastaya kateter anjiyografi yapıldı. Kateter anjiyografide pulmoner arter ortalama basıncı 18 mmHg ölçüldü ve pulmoner arter normal saptandı.

Yapılan trio ekzom dizilemesi sonucunda 59. kodonda lösin yerine arjinin değişimine sebep olan de novo heterozigot yanlış anlamlı c.176T>G mutasyonu saptandı. Bu güne kadar üç kadın olgunun 59.kodondaki lösin aminoasiti etkileyen LMNA mutasyonuna sahip olduğu rapor edilmiştir. Bizim vakamızda ilginç olan ise diğer vakalarda belirtilen primer ovarian yetmezlik ve dilate kardiyomyopati olmamasıdır. Bu da bize fenotip sunumunun değişken ifadesini göstermektedir. Fonksiyonel çalışmalar için hasta primer fibroblast kültürlerinden nukleer blebe bakılacaktır. Membranın detaylı yapısal analizi için ise STEB mikroskopisi kullanılacaktır. Hasta iPSC lerinde ise laminanın detaylı yapısının incelenmesi planlanmıştır.

P-14

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TANI ALAN METABOLİK HASTALIKLI OLGU

Seda ÇAKMAKLI¹, Bora BAYSAL², Semra GÜRSOY³, Nur ARSLAN⁴, Özlem GİRAY BOZKAYA⁵

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Yenidoğan BD, ³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD, ⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Gastroenteroloji Ve Metabolizma BD, İzmir, ⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD

Doğuştan metabolik hastalıklar, yenidoğan döneminde sıklıkla letarji, emmeme, hipertoni, hipotoni, konvülsiyon, koma, kusma, ishal ve solunum sıkıntısı gibi bulgular gösterirler. Postnatal birinci haftada emmeme, letarji ve solunum sıkıntısı nedeniyle acil servise başvuran ve metabolik hastalık tanısı alan olgu minör dismorfik bulgulara dikkat çekmek, yenidoğan döneminde tanı alan metabolik hastalıkları hatırlatmak amacıyla sunulmuştur.

31 yaşında G1P1 insülinle regüle GDM olan anneden 39. GH'da C/S ile 2950gr doğan olgu, postnatal 4. gün emmede azalma, halsizlik, uykuya eğilim olması nedeniyle acil servise getirildi. Anne babası arasında akrabalık olmayan hastanın baş çevresi 34 cm (10-50 p) , boyu 49 cm (10-25 p), tartısı ise 2800 gr (3-10 p) idi. Dismorfik bulguları arasında kısa boyun, kepçe kulaklar, küçük burun yapısı, belirgin burun kökü mevcuttu. Olgunun biyokimyasal tetkiklerinde hiperamonyemi, hafif metabolik asidoz, normoglisemi ve normal anyon gap saptandı. Ön planda üre siklus defekti düşünülen olgunun metabolik tetkiklerinde ise plazma ve idrarda sitrülün düzeyinin artmış olduğu görüldü ve bu bulgularla hastaya sitrülünemi tanısı konuldu.

Sağlıklı doğan ancak doğum sonrası birkaç gün içinde uyku hali, beslenme güçlüğü, solunum sıkıntısı şikayetleri ile başvuran hastalarda minör dismorfik bulgulara dikkat edilmeli ve doğumsal metabolizma hastalıkları öncelikle düşünülmelidir.

P-15

FUKOSİDOZDA ÇOMAK PARMAK GÖRÜLÜR MÜ? İKİ VAKA TAKDİMİ

Gülten ÖZTÜRK THOMAS¹, Dilşad TÜRKDOĞAN¹, Olcay ÜNVER¹, Gazanfer EKİNCİ², Büşra KUTLUBAY¹, Güneş ŞENTÜRK SAER¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi, ²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji

Fukosidoz alfa-fukosidaz eksikliğine bağlı, vücudun tüm organlarında fukoz birikimiyle karakterize bir nörodejeneratif hastalıktır.

Anjiokeratomları ortaya çıktıktan sonra fukosidoz tanısı alan ve çomak parmağı olan iki vaka takdim edilmektedir.

1.vaka serebral palsi tanısı ile izlenmekte olan 13 yaşında kız hasta olup ağır nörolojik sekelli ve gastrostomi tüpü ile beslenmekteydi. Son 1 yıldır vücudunda baldırlar, kalça ve ayak tabanlarında döküntüleri mevcuttu. Kaba yüz görünümü olan hastanın çevreyle ilgisi ve göz teması yoktu. Ağır eklem kontraktürleri, belirgin skolyozu ve ellerinde çomak parmağı mevcuttu. 2 yaşına kadar nörolojik gelişimi normal seyreden hastanın sık akciğer enfeksiyonları öyküsü mevcuttu. 2 yaşından sonra gelişim basamaklarının gerilediği ve 5 yaşında jeneralize nöbetlerinin başlamasıyla tüm sosyal ve motor yetilerini kaybettiği öğrenildi. Anne ve babası arasında 3. dereceden akrabalık olan hastanın ailesinde sebebi bilimeyen bebek ölümleri mevcuttu. Kraniyal MRI'da hipomyelinizasyon ve globus pallidusta T2 sekansında hiperintensite vardı. Hastanın cilt lezyonlarına biyopsi ile anjiokeratom tanısı kondu. Alfa fukosidaz düzeyi 1.42 nmole/h/mgprotein/g/h (76.6+29) saptanan hasta fukosidoz tanısı aldı. 2. vaka serebral palsi tanısı ile izlenmekte olan 5 yaşında kız hasta olup trakeostomi ve gastrostomisi mevcuttu. Kaba yüz görünümü, çomak parmağı, eller, ayak tabanları ve kalçada anjiokeratomları dikkat çekmekteydi. İlk 1.5 yaşta nörolojik gelişiminin normal seyrettiği, sonrasında nöbetlerinin başlaması ile hastanın tüm kazanmış olduğu basamakları kaybettiği öğrenildi. Sık akciğer enfeksiyonları öyküsü mevcuttu. Anne -baba arasında 3. Dereceden akrabalık mevcuttu. 18 aylıkken çekilen kraniyal MRI normal olarak yorumlanmıştı. Hastanın alfa fukosidaz değerinin 1.08nmole/h/mgprotein (76.7+29.4) saptanması üzerine fukosidoz tanısı kondu.

Her iki vakada da daha önce fukosidozda tariflenmemiş çomak parmağın saptanması dikkat çekicidir. Sık geçirilen akciğer enfeksiyonlarına bağlı olduğu düşünülse de hastaların şikayetleri antibiyotik tedavisi ile tam düzelen pnömoniler şeklinde olup kronik akciğer hastalığını düşündürür klinik ve radyolojik bulguları bulunmamaktadır.

P-16

SANDHOFF HASTALIĞI DENEYİMİMİZ, 2 OLGU SUNUMU

Seda ARAS¹, Yasemin KENDİR DEMİRKOL², Dilşad TÜRKDOĞAN³, Huriye Nursel ELÇİOĞLU⁴

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, ³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, ⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Bilim Dalı

Sandhoff hastalığı (GM2 tip2,OMIM 268800) nadir görülen lizozomal depo hastalığıdır. Otozomal resesif kalıtmı olup, sorumlu geni Hexaminidaz-B (HEXB)(5q13)dir. Sandhoff hastalığında progressif nörodejenerasyon tablosu karakteristiktir, klinik olarak Tay-Sachs (GM2tip1,OMIM 272800) hastalığından ayırt edilemez. HEXB gen mutasyonları Beta subünitinde azalmaya neden olarak hem Beta-HexaminidazA hem de HexosaminidazB eksikliğine neden olmakta ve total Hexosaminidaz seviyesini düşürmektedir. Hex-A GM2 gangliozid yıkımından sorumludur;aktivitesinde azalma nöronal hücrelerde progresif GM2 birikimine ve irreverzibl nöronal hasarına neden olmaktadır. HexA'nın tek başına eksikliğinde ise Tay-Sachs hastalığı oluşur. HexA enzim aktivitesi rezidü düzeyine bağlı olarak farklı kliniklerle ortaya çıkabilir. İnfantil, juvenil ve erişkin formları mevcuttur. Bu çalışmada infantal dönemde bulguları ortaya çıkan ve tanı alan 2 olgu tartışılacaktır.

Olgu 1 (CÇ): 2.5 yaşında kız hasta; G3P2A1 33 yaşında anneden term C/S ile doğmuş. Anne ve baba arasında 2.derece kuzen evliliği mevcut. Doğumda ve postnatal dönemde özellik yoktu. 6 aylıkken nöbet geçirme sonrasında yapılan kraniyel görüntüleme ve EEG ensefalopati lehine değerlendirildi. Fizik muayenesinde VA:10kg.(10p); boy:87cm.(10p), B.C.:46cm.(<3p)idi. Mikrosefalik görünüm, kısa filtrum, dişler birbirinden ayrıktı. Çevreyle iletişim kurmuyordu. Belirgin hipotonisite mevcuttu. Sese tepki veriyordu. Mevcut klinik bulgularla LSD taramalarında Beta-hexosaminidaz B eksikliği saptandı, Sandhoff Hastalığı tanısı konuldu. Hastanın moleküler gen analizi HEXB: p.P346V,c.1037A>T saptandı. Olgu 2 (ND):16 ay kız hasta; G2P2Y2 25 yaş anneden doğan olgunun prenatal ve natal özelliği yoktu. Anne ve baba arasında 1.derece kuzen evliliği mevcuttu. Hikayesinden hastanın 4-5. aya kadar gelişiminin normal olduğu sonrasında gerilemeye başladığı öğrenildi. Fizik muayenesinde VA:8500gr.(3-10p), boy:85cm.(90p), B.C.:45.5cm.(10-25p). Göz teması kuruyordu. Sese tepkisi mevcuttu. Solunum muayenesi doğal ve hepatosplenomegali yoktu. 3/6 pansistolik üfürüm mevcuttu. Skolyoz mevcut,ileri derecede hipotondu. Çocuk Nöroloji, kardiyojoloji ve ortopediden takipli hasta tarafımıza danışıldı. Kraniyel MR normaldi. Mevcut klinik bulguları ile LSD taramaları istenen hastanın Beta-hexosaminidaz A+B eksikliği saptandı, Sandhoff Hastalığı tanısı konuldu. Göz muayenesinde kiraz kırmızı makula saptandı.

Sandhoff hastalığı OR geçişli olup tekraralama riski %25'dir. Progresif, fatal bir hastalıktır. Sandhoff hastalığı çoğu zaman organomegali ve kemik deformiteleri varlığıyla Tay-Sachs hastalığından ayrılabilir. Kesin tanı enzim düzeyleriyle doğrulanır. Aile öyküsü ya da olası şüpheli olgularda amnion sıvısı ve CVS hücrelerinde Hexosaminidaz A ve B enzimleri ölçülerek veya mutasyon analizi yapılarak prenatal tanı yapılabilir.

P-17

MOLEKÜLER VE SİTOGENETİK TANILI NADİR GÖRÜLEN ROBERTS-SC PHOCOMELİA SENDROMLU OLGU

Mehmet TÜRE¹, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ¹, Tuna GÜLTEN¹, Tahsin YAKUT¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.

Roberts-SC phocomelia sendromu, ekstremiteler ve facial anomalilerle seyreden otozomal resesif kalıtmı çok nadir görülen bir sendromdur. Yaklaşık 150 vaka bildirilmiştir. Roberts-SC phocomelia sendromlu olgularda 4 ekstremitelerde etkilenmiş olup hipomelia' dan fokomeliyaya kadar değişen klinik görülebilir. Olgularda mikrosefali, mikrognat, kulak anomalileri, hipertelorizm, küçük burun ve burun delikleri görülebilir. Burada klinik, radyolojik, sitogenetik ve moleküler olarak Roberts-SC phocomelia sendromu tanısı konulan ve çok nadir görülen olguyu ayırıcı tanıları ve genetik mekanizmasıyla birlikte sunuldu.

Olgu iskelet surveyi, kranial MR ve bilgisayarlı tomografi ile ayırıcı tanısı yapılmış, periferik kan sitogenetik analiz, C bantma, ESCO2 gen dizi analizi ile kesin tanıya gidildi.

19 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden 2490 gr ağırlığında 50 cm boyunda 43 haftalık doğmuş. Anne baba arasında akrabalık var. Yapılan fizik muayenede hastada mikrosefali (<3p) mevcut, boy 10-25 p, ala naziler hipoplazik, kolimela kısa, geniş nazal köprü vardı. Kulaklar düşük ve geride yerleşimli, kulak memeleri hipoplazikti. Telekantus, hipertelorizm, mavi siklara epikantal katlantı vardı. Düz yüz görünümü, mid facial hipoplazi ve midfacial hemanjiom mevcuttu. Saçlar seyrek ve açık renkliydi. Her iki dizde 10-20 derece ekstansiyon kısıtlılığı mevcut. Dirsek ekstansiyon kısıtlılığı var. İskelet surveyinde bilateral radius yokluğu uzun kemiklerin distalini tutan displazi mevcut. Kranial MR ve BT, batın USG ve EKO, metabolik taramaları, göz muayenesi normaldi. Pedigri analizinde benzer birey yoktu. Hastaya yapılan periferik kan kromozom analizi ve C bantlamada sentromerik separasyon görüldü. ESCO2 gen mutasyon analizinde ekzon 4 de homozigot c.877_878delAG (p.Arg293SerfsTer7) saptandı. Aynı değişiklik anne ve babada heterozigot olarak görüldü.

Hastada ESCO2 geninde bulunan varyant in silico programlarda patojenik olarak belirtilmektedir. Ayrıca bu varyant 1000G ve EXAC da homozigot olarak bildirilmemiştir. Bu olgu, moleküler patolojinin sitogenetik yansımalarına güzel bir örnek oluşturmaktadır.

P-18

TEK AMİNOASİT, ÇARESİZ BİRÇOK HASTALIK

Erdoğan SOYUÇEN¹, Erkan ERGÜN¹, Özlem DİCLE¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amino asitler proteinlerin temel yapı taşlarıdır. Proteinler, 30 kadar aminoasidin konfigürasyonu sonucu oluşur. Bu amino asitlerden 10 kadarı nutrisyonel esansiyel olarak adlandırılır. Yani besinlerle alınmazsa vücudumuzda sentezlenemez ve eksikliği gözlenir.

Olgumuz 24 yaşında kadın hasta. Yakınması: ayaklarında, vücudunda yaralar, havale geçirme, dengesiz yürüme, bayılma, unutkanlık, depresyon ve halsizlik. 10 yaşından beri ara ara cildinde dermatolojik lezyonlar oluyormuş. Şu anki atağı çok ağırmış. Dermatolojik lezyonlarına yönelik oral ve topikal steroid başlanmış yanıt alınmamamsı üzerine, 15 gün öncede siklofosfamid başlanmış. Havale geçirdiği için son bir yıldır anti epileptik kullanıyor. Depresyonuna yönelik son 9 aydır antidepresan kullanıyor. (Na Valproat ve lamotrijin) Anamnez derinleştirildiğinde, hastanın karadenizli olduğu ve kahvaltıda bile mısır ekmeği yediği öğrenildi.

Fizik muayenesinde deri incelmış, eritemli, pigmente yaygın cilt lezyonları ve perioral püstüller lezyonları var (Resim1-5). Nörolojik muayenesinde: Ataksik yürüme mevcut (Video 1). Laboratuvar testlerinde: Glukoz, elektrolitler, renal ve karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, antigliadin antikorları, immunglobulinler, SLE ve romatolojik hastalıklara yönelik testler, besin alerjisine yönelik mix testler, vitamin E seviyesi ve Kranial MR normaldi. Plazma amino asid analizinde triptofan çok düşüktü. İdrar amino asid analizi normaldi. Hastanın diyeti düzenlendi. Niacin ve triptofan başlandı. Dermatolojik lezyonlar, mood ve nörolojik bulgular 3 hafta gibi çok hızlı bir sürede düzeldi. Hastanın kullandığı tüm ilaçlar kesildi. (resim6-9) (video 2).

Besin bolluğu bulunan 21 yüzyılda esansiyel amino asitlere ait eksiklik aklı gelmez. Oysa 15 günlük protein kısıtlı beslenme ile esansiyel amino asit eksikliği (pellagra) oluşturulabileceği çok eskilerde (1915 te) gönüllü mahkumlar üzerinde gösterilmiştir. Günümüzde besin öğeleri iyice azaltılmış endüstriyel ürünlerle beslenme tercihi veya zorunluluğu karşısında birçok vucut sistemimizi ilgilendiren ve geçmiş yüzyılda görüldüğünü kabul ettiğimiz hastalıklarla karşılaşabileceğimizi vurgulamak istedik.

P-19

LMNA GEN MUTASYONLU OLGU VE HEREDİTER LAMİNOPATİ AİLESİ

Selcan ZEYBEK¹, Gökhan Ozan ÇETİN¹, Menekşe ÖZTÜRK¹, Güzin Fidan YAYLALI², Hüseyin ONAY³

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, ²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrin ve Metabolizma BD, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD.

Nükleer laminanın major komponentlerini kodlayan LMNA geninin mutasyonları Emery Dreifuss müsküler distrofi, Limb Girdle müsküler distrofi, ileti bloklarıyla giden ailesel dilate kardiyomyopati, Dunnigan tip famiyal parsiyel lipodistrofi, mandibuloakral displazi, Hutchinson Gilford progeria sendromu, restriktif dermopati ve Charcot Marie Tooth hastalığı gibi çeşitli hastalıklara neden olabilir. Laminopatiler olarak adlandırılan bu hastalıklar ayrı klinik antiteler olsa da, LMNA geni mutasyonu varlığında fenotipler arasında önemli derecede örtüşmeler olabilmekte ve kompleks fenotipler ortaya çıkabilmektedir.

41 yaşındaki probanda LMNA genine yönelik dizi analizi yapıldı.

Ailesel skleroderma ön tanısıyla tarafımıza konsülte edilen 41 yaşındaki kadın olgunun skolyozu, atipik dağılımlı lipodistrofisi, DM ve hiperlipidemisi, progeroid özellikleri ve EKO'sunda tüm kapaklarda hafif yetmezlik mevcuttu. Aile öyküsünde dilate kardiyomyopati tanılı erkek kardeşinin 34 yaşında ve kalp yetmezliği tanılı babasının 44 yaşında öldüğü ve her ikisinde de benzer bulgular olduğu öğrenildi. 13 yaşındaki kızında ve 19 yaşındaki oğlunda da skolyoz ve lipodistrofik bulgular mevcuttu. Probanda yapılan LMNA geni dizi analizinde heterozigot p.R349W mutasyonu saptandı. Fenotipi uyan ve yaşayan aile bireylerine mutasyon analizi planlandı.

LMNA mutasyonlarının pleiotropik etkisi nedeniyle genetik hastalıklar içinde oldukça heterojen bir grup olan laminopatilerin tanınması, hayatı tehdit eden potansiyel komplikasyonları önleme olasılığı ve uygun genetik danışma için oldukça önemlidir.

P-20

MENTAL RETARDASYON VE MULTİPLE KONJENİTAL ANOMALİ OLGUSUNDA 4Q22.1-Q25 DELESYONU

Esra İŞİK¹, Tahir ATİK², Bilçay AKGÜN¹, Özgür KIRBIYIK³, Berk ÖZYILMAZ³, Özgür ÇOĞULU¹, Ferda ÖZKINAY¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, ³Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İzmir

Dördüncü kromozomun q21-q24 bölgesinin delesyonu nöromotor gelişim geriliği, dismorfik bulgular, konjenital kalp hastalıkları, iskelet sistem ve renal anomaliler ile karakterize oldukça nadir görülen bir kromozomal anomalidir. Bu çalışmada, bu nadir hastalığa vurgu yapmak amacıyla sitogenetik yöntemler ile tanı konulan ve Micro-Array yöntemi ile kırık noktaları belirlenen 4q22.1-q25 delesyonlu bir olgu sunulmaktadır.

Gelişim geriliği ve dismorfik bulguları olması nedeniyle Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı'na yönlendirilen olgu, multiple konjenital anomalisi olması sebebiyle ön planla kromozom hastalığı düşünülerek, kromozom analizi ve DNA Micro-Array (Affymetrix Cytoscan Optima) ile değerlendirildi.

İki buçuk yaşında erkek olgu, aralarında akrabalık olmayan anne babanın 2. yaşayan çocuğuydu. Annenin bir adet ilk trimester düşük yaptığı ve bir sağlıklı çocuklarının olduğu öğrenildi. Gebeliğin 39. haftasında 2700 gr sezeryan ile doğduğu öğrenildi. Postnatal 3. gününde duodenal atrezi tanısı ile opere edilmişti. Fizik muayenede büyüme ve gelişme geriliği, mikrosefali, jeneralize hipotonisite, seyrek hipopigmente saç ve kaş yapısı, dar palpebral fissur, uzun filtrum, ince üst dudak, proksimal çıkışlı başparmak, bilateral inmemiş testis, hipospadias ve egzamatöz cilt lezyonları olduğu görüldü. Karın ultrasonografi tetkikinde atnalı böbrek anomalisi saptandı. Kranial MR ve kemik survey incelemelerinde patoloji saptanmadı. Olgunun kromozom analizi 46,XY,del(4q) olarak değerlendirildi. DNA Micro-Array analizi sonucunda 4q22.1-q25 bölgesinde 16,8 Mb boyutunda delesyon olduğu görüldü.

Dördüncü kromozomun q21-q24 bölgesini içeren delesyon bugüne kadar yaklaşık 6 olguda tanımlanmıştır. Bu olguda, literatürde bildirilen diğer olgulardan farklı olarak duodenal atrezi bulunması nedeniyle genotip-fenotip ilişkisine katkı sağlayabilmek amacıyla sunulmuştur.

P-21

CANAVAN HASTALIĞI: BİR YENİ MUTASYON VE BİR TANIMLI MUTASYONA SAHİP BİRLEŞİK HETEROZİGOT BİR OLGU

Zehra MANAY¹, Hüseyin ONAY², Esra IŞIK³, Burcu SAĞLAM ADA⁴, Ferda ÖZKINAY³

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik BD, ⁴Düzen Laboratuvarlar Grubu

Canavan Hastalığı, lökodistrofilerin ağır ve progresif seyreden bir formu olup, beyaz cevherde süngerimsi yapıyla karakterizedir. İlk defa 1931 yılında Canavan tarafından tanımlanmıştır. Daha çok Ashkenazi Yahudileri'nde görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. 17p13.2 bölgesinde bulunan ve aspartoçilaz enzimini kodlayan ASPA geninde bulunan mutasyonlar sonucunda aspartoçilaz enzim düzeylerinde meydana gelen azalma, hastalık tablosunun ortaya çıkmasına neden olur. Klinik tablo hasta 3-5 aylıkken ortaya çıkmaya başlar ve tipik klinik bulguları, hipotoni ve takip eden spastisite, jeneralize nöbetler, iştih ve görme kaybı, ön fontanelin geç kapanmasıdır. Tipik laboratuvar bulgusu, idrarda, serebrospinal sıvıda ve kanda artmış olan N-asetil L-aspartik asit'tir. Hastalık progresif seyrederek ve hasta yaşamın ilk dekadında kaybedilir. Bu bildiride allellerinden birinde daha önce tanımlanmamış bir mutasyon taşıyan ve Canavan Hastalığı klinik bulgularını gösteren bir hastanın sunulması amaçlanmıştır.

Hastadan ve anne-babasından alınan periferik kan örneğinden izole edilen DNA materyali, PCR yöntemiyle çoğaltıldıktan sonra, ASPA genine uygun primer çiftleri kullanılarak DNA Dizi Analizi işlemi uygulanmıştır.

Yapılan DNA Dizi Analizi işlemi sonucunda, hastanın babasında c.47 T>C (p.I16T) mutasyonu heterozigot formda, annesinde c.857 C>A (p.A286D) mutasyonu heterozigot formda saptanmıştır. Hastada her iki mutasyon heterozigot formda saptanmış ve hasta birleşik heterozigot olarak değerlendirilmiştir. Hastanın babasında bulunan mutasyon daha önce tanımlanmış bir mutasyon olup, Canavan Hastalığı ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Annesinde saptanan mutasyon ise, veri tabanlarında daha önce tanımlanmamış bir mutasyon olup, modelleme programlarıyla yapılan analizler, protein yapısını bozduğu için hastalık etkeni olabileceğini göstermektedir. Ayrıca çocukta Canavan Hastalığı bulgularının görülmesi de bu mutasyonun hastalık yapıcı etkisini desteklemektedir.

Canavan Hastalığı nadir görülen, kesin tedavisi olmayan, progresif seyirli ağır bir lökodistrofidir. Otozomal resesif kalıtıldığından, taşıyıcıların belirlenmesi, prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanı imkanları açısından önem taşımaktadır.

P-22

DUPLİKASYON 15Q SENDROMLU BİR OLGU SUNUMU

Sebnem ÖZEMRİ SAĞ¹, Hatip AYDIN², Mehmet TÜRE¹, Ali TOPAK³, Özlem GÖRÜKMEZ³, Tuna GÜLTEN¹, Tahsin YAKUT¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ³Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Duplikasyon 15q Sendromu, geniş burun köprüsü ile birlikte belirgin burun, kamptodaktili ve kardiak defektler ile karakterize nadir görülen bir sendromdur. Bizde nadir bir sendrom olan Duplikasyon 15q Sendromlu bir olgumuzu klinik ve laboratuvar bulguları ile sunmayı amaçladık.

Olguya, anne ve babasına periferik kandan kromozom analizi, Mix10(Tel 10p/10q ve Tel 15q/15q22) probu ile FISH analizi ayrıca olguya array-CGH analizi yapıldı.

Şaşılık, nöromotor gerilik, hipotoni nedeni ile tetkik edilen olgu periferik kandan kromozom analizi için polikliniğimize yönlendirilmişti. Yapılan fizik muayenesinde zeka geriliği, belirgin kulaklar, bilateral kulaklarda antihelikler hipoplazik, heliksler hiperplazik, preaurikular pit, mikrosefali, sinofri, geniş burun köprüsü ile birlikte belirgin burun, kalın dudaklar, dar alın, düşük alın saç çizgisi, geç uzayan saçlar, pektus ekskavatum, sırtta hirsutizm bulguları mevcuttu. Olgu tek taraflı (sol) inmemiş testis, hidrosel ve dil bağı nedeni ile opere olmuştu. Yapılan tetkiklerinde EKO'da patent foramen ovale saptanmış olup kranial MR tetkiki bilateral periventriküler beyaz cevher düzeyinde periventriküler lökomalazi alanı ile uyumlu görünüm, korpus kallozum volümü diffuz azalmış (iskemik sekele bağlı değişiklik) şeklinde raporlanmıştı. Olguya ait VEP, BERA, EEG tetkiklerinde patoloji saptanmamıştı. Yapılan karyotip analizinde 15. kromozomun distal bölümünün duplike olduğu görüldü. Hastaya Mix10 (Tel 10p/10q ve Tel 15q/15q22) probu ile yapılan FISH analizinde 100 hücre değerlendirildi ve 15(q)(22) bölgesine ait (üç) sinyal (15q duplikasyonu) gözlemlendi. Yapılan Array-CGH analizinde ise dup(15)(15q22.33q26.1) tespit edildi. Hastanın karyotip sonucu 46, XY,dup(15)(q22.33q26.1)(Duplikasyon 15q Sendromu) olarak raporlandı. Olgunun anne ve babasına ait periferik kandan kromozom analizi ve FISH analizinde patoloji saptanmadı.

Literatürde bildirilen olguların çoğu dengesiz translokasyon sonucu gelişmiş, farklı kırılma noktalarına sahip olgulardır. Burada sunulan olguda translokasyon saptanmamış olup saptanan patoloji "de novo"dur. Olgunun farklı klinik ve laboratuvar bulguları ile literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

P-23

ANTENATAL DÖNEMDE BASIK YÜZ PROFİLİ İLE PREZENTE OLAN I-CELL OLGUSU

Umut ALTUNOĞLU¹, Hülya KAYSERİLİ²

¹Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, ²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mukolipidozis tip II (I-cell hastalığı), otozomal resesif geçişli, fosfo-N-asetilglukozamin transferaz eksikliği nedeniyle oluşan bir lizozomal depo hastalığıdır. Ağır psikomotor ve gelişimsel gerilik, hipotoni, kaba yüz görünümü, basık burun, kalın cilt ve generalize demineralizasyon, periosteal kloaking, dizostozis multipleks tipik bulgularıdır. GNPTAB ilişkilendirilmiş tek genidir. Hastalık için riskli ailelerde, enzimatik ve moleküler analizler ile prenatal tanı mümkündür, ancak risksiz grupta üçüncü trimesterde femoral kısalık ve polihidramnios gibi bazı nonspesifik bulgular ile nadiren ilerleyen haftalarda izlenebilen periosteal kloaking dışında tanıya yönlendirici bir bulgu saptanmayabilir. Antenatal dönemde polihidramnios, basık yüz profili ve hipoplazik maksilla nedeniyle Binder fenotipi olarak değerlendirilen, postnatal altıncı ayda mukolipidozis tip II tanısı alan bir olgu pre/postnatal bulguları ile tartışılacaktır.

Antenatal dönemde patolojik USG bulguları nedeniyle kordosentez ile elde edilen fetal hücrelerde kromozom ve array-CGH analizi normal sonuçlanan olgunun postnatal muayenesinin mukolipidozis tip II ile uyumlu olması üzerine, periferik kan örneğinde plazma beta-heksozaminidaz aktivitesi çalışıldı.

29. GH'nda polihidramnios, basık burun, hipoplastik maksilla, bilateral pelviyektazi ve intrakardiyak ekojenik odak saptanan olgunun fetal karyotip ve array-CGH analizi normal sonuçlanmış, ayırıcı tanıda Binder sendromu ve ebeveynler arasında 1.5 derece kuzen evliliği olması nedeniyle diğer otozomal resesif geçişli tek gen hastalıkları düşünülmüştü. Postnatal 6. ayında; generalize hipopigmente-kalın-kaba cilt, kornal bulanıklık, oküler albinizm, basık burun kökü, gingival hiperplazi bulguları ile mukolipidozis Tip II düşünülen olgunun periferik kan örneğinden çalışılan beta-heksozaminidaz aktivitesi hastalıkla uyumlu olarak yüksek saptandı. İlişkili GNPTAB geni dizi analizi planlandı.

Antenatal dönemde saptanan basık yüz profili; kromozom anomalileri, OSMED, Raine sendromu, FGFR3-ilişkili kondrodizplaziler, Marshall sendromu, FND spektrumu, Larsen sendromu, Robinow sendromu gibi birçok iskelet displazisi ve tek gen hastalıklarının bir bulgusu olabilir. Bu olgularda mukolipidozis tip II de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

P-24

YENİDOĞAN DÖNEMİNDEN İTİBAREN TAKİPLİ JOHANSON BLIZZARD OLGUSU

Elif YILMAZ GÜLEÇ¹, Maja SUKALO², Martin ZENKER³

¹Kanuni Sultan Süleyman Eğt Ve Arş Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, ²Otto-von-guericke-universität Magdeburg, Institute Of Human Genetics, Magdeburg, Almanya, ³Otto-von-guericke-universität Magdeburg, Institute Of Human Genetics, Magdeburg, Almanya

Dismorfik bulguları sayesinde erken tanı konan bir olgunun hastalığına ait diğer bulgularının erken tespiti ve erken rehabilitasyonunun hastanın hayatına olumlu etkilerinin tanımlanması.

İlk kez 7 günlükken görülen kız bebeğin eşlik eden dismorfik bulguları sayesinde 2. kontrolünde 3 aylıkken Johanson-Blizzard sendromu klinik tanısı kondu. UBR1 geninin 47 ekzonu ve bağlı intronik bölgelerinin PCR yöntemi ile çoğaltılması ve çoğaltılan bölgelerin direkt dizilenmesi sonucu intron 26'da homozigot tek nükleotid substitüsyon mutasyonu (c.2839+5G>A) tespit edildi. Bu şekilde hastadaki klinik tanı kesinleşti.

Aralarında evlilik yolu ile akrabalık olan kan bağı tanımlanmayan, aynı ilçe kökenli ailenin ilk çocuğu, kız bebek. Doğum ağırlığı miadında 2400 gr. Yenidoğan döneminde anal atrezi ve rektovajinal fistül nedeniyle opere edildi. Hastada erken dönemde tespit edilen atipik bulgular: Saçın ön kısmında kalkık saç perçemi, dar alın, yukarı eğimli palpebral fissürler, ince dudak yapısı, ince gagamsı burun kemeri, dar burun kanatlarıydı. 3 aylık incelemesinde tipik yüz bulguları yerleşen hastanın ayrıca oksipital bölgede saçlı deride lokal defektler tespit edildi. Bu dismorfik bulgularla hastaya Johanson-Blizzard sendromu klinik tanısı kondu. Hastanın pankreas yetmezliği araştırıldı ve tespit edildi, erken dönemde tedavisi başlandı. Ayrıca hastada bilateral kohlear hipoplaziye bağlı ileri derece işitme kaybı tespit edildi ve erken dönem rehabilitasyonuna başlandı.

Hastamızın çok küçük yaşta tanı almasına bağlı olarak daha belirgin bir bulgu vermeden diğer eşlik eden sistem sorunları erkenden tespit edildi. Buna bağlı olarak hasta erken rehabilitasyon imkanı buldu. Şu an yaşlarıyla oynayıp koşabilen mutlu bir çocuk. Erken tanı birçok hastalıkta olduğu gibi dismorfik sendromlarda da yüz güldürücü sonuçlar verebilmektedir.

P-25

FABRY HASTALIĞINDA MUTASYON SPEKTRUMU VE GLA GENİNDE TANIMLANAN DÖRT YENİ MUTASYON

Hüseyin ONAY¹, Aslı Ece SOLMAZ¹, Esra IŞIK², Tahir ATİK², Zerrin BİCİK BAHÇEBAŞI³, Melis KÖSE⁴, Ebru ERBAŞ CANDA⁵, Çetin Kürşad AKPINAR⁶, Serap KALKANOĞLU SIVRI⁷, Asude DURMAZ¹, Emin KARACA¹, Mahmut ÇOKER⁵, Ferda ÖZKINAY^{1,2}

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, İzmir, Türkiye, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ³Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye, ⁴Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Metabolizma Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ⁶Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun, Türkiye, ⁷Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Metabolizma Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Fabry hastalığı GLA gen mutasyonları sonucunda ortaya çıkan galaktozidaz enzim eksikliği ile karakterize X'e bağlı resesif bir hastalıktır. Hastalık daha sık olarak erkeklerde ortaya çıkmakla birlikte taşıyıcı kadınlarda da değişken derecelerde hastalık bulguları görülmektedir. Bu çalışmada moleküler tanı konulan Fabry hastalarında GLA gen mutasyon dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2012-2015 yılları arasında Fabry hastalığı veya taşıyıcılığı ön tanısı ile Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na yönlendirilen olgular değerlendirildi. Sanger dizi analizi ile GLA geninde saptanan mutasyon dağılımı retrospektif olarak kaydedildi.

Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda 2012-2015 yılları arasında 15 aileden, 13 hasta 17 taşıyıcı olma olasılığı olan 30 kişide Fabry hastalığı veya taşıyıcılığını araştırmak için GLA geni moleküler analizi yapılmıştır. Analiz edilenlerin 10'u erkek, 20 si kadındır. Moleküler analiz yapılan 15 ailede, 15 farklı mutasyon saptanmıştır. Saptanan mutasyonlardan 10 tanesi daha önce başka Fabry ailelerinde de tanımlanmış, 4 mutasyon ise yeni mutasyondur ve ilk defa bu çalışmada tanımlanmıştır. Yeni tanımlanan mutasyonlar: p.R112L, p.Q330R, p.F337Sve p.M284DfsX15 varyasyonlarıdır. Mutasyonlardan 10'u missens, biri stop kodon oluşturan mutasyon, 4'ü ise delesyon veya insersiyon tipi mutasyondur. Bir kadın olguda her iki X kromozomu üzerinde homozigot olarak mutasyon olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada, Fabry hastalığına yol açan GLA gen mutasyonlarının heterojen olduğu gösterilmiştir ve daha önce literatürde bildirilmemiş olan 4 yeni mutasyon tanımlanmıştır. Fabry hastalığında mutasyon analizi ile moleküler etiolojinin belirlenmesi taşıyıcı olguların belirlenmesi, prenatal genetik danışma verilmesi ve enzim replasman tedavisi adaylarının belirlenmesi açısından oldukça önemlidir.

P-26

ATİPİK YÜZ VE ZİHİNSEL GERİLİĞİ OLAN BİR KIZ ÇOCUĞUNDA SNP-ARRAY İNCELEMESİ İLE PTCH GENİNİ İÇEREN 9Q22.2-Q22.32 MİKRODELESYONU TANISI

Maryam BARGHI¹, Leyla ELKANNOVA¹, Yeşim KESİM², Nilay GÜNEŞ¹, Sibel Uğur İŞERİ², Beyhan TÜYSÜZ¹

¹ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, ² İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

Akraba evliliği olan bir ailenin 6,5 yaşında kız çocuğu atipik yüz ve zihinsel gerilik nedeniyle konsülte edildi. Ailenin ikinci çocuğu idi, diğer kardeşi sağlıklı idi. Doğum baş çevresi ve boyu normaldi, dokuz aylık başını tutmuş, 1,5 yaşında oturmuş, 2 yaşında yürümüşü. Fizik muayenesinde baş çevresi ve boyu normal sınırlar içinde idi. Kısa boyun, üçgen ve yassı yüz, geniş alın, frontal bossing, burun kökü basıklığı, kısa burun, geniş ve seyrek kaşlar, uzun kirpikler, yüksek damak, dişeti bozukluğu ve prognatizmi kapsayan dismorfik yüz bulgusu, kunduracı göğsü deformitesi, brakidaktili ve bilateral el 5.ci parmaklarda kamptodaktili saptandı. Ciltte pigment anomalisi yoktu. İskelet grafisinde bifid kosta ve kosta-kondral anomalisi gözlemlendi. IQ:65 idi. Göz muayenesinde ileri derecede hipermetrop vardı. Böbrek USG'de sağ ureterde dilatasyon mevcuttu. Diş muayenesinde gingival kistler olduğu rapor edildi. Kranial tomografisinde bazal ganglionlarda milimetrik simetrik kalsifikasyonlar vardı. Servikal MR incelemesinde C7-T2 posterior füzyon defekti görüldü. Ekokardiografisi normaldi. Pelvik MR'de patoloji yoktu. Kromozom analizi 46, XX olarak bulunan hastanın SNP-array tekniğini kullanarak yapılan analizde PTCNH genini içeren 9q22.1-q22.32 bölgesindeki 5,534 Mb mikrodelsiyon tespit edildi. 9q22.32 bölgesi PTCH geni içeren Gorlin (Bazal hücreli nevus) sendromuyla ilişkilidir. Bu sendromun klinik bulguları olan dismorfik yüz ve iskelet bulguları hastamıza benzerdi. Bunun yanı sıra literatürde 9q22.1-q32 bölgesinde 7,7 milyon bazlık delesyonu içeren bir olgu tanımlanmıştır, hastamızın klinik bulguları bu olgunun kliniği ile örtüşmekte idi. Bu mikrodelsiyona sahip hastalar Bazal hücreli nevüs sendromunda orataya çıkabilecek medulloblastom, kardiyak fibrom, over fibrom ve karsinomu, Wilms tümörü ve bazal hücreli karsinom olasılığı açısından takip edilmelidir.

P-27

METABOLİK SONUÇLARI OLAN DİSMORFİK BİR SENDROM: JOHANSON-BLİZZARD SENDROMU

Mehmet DEMİREL¹, Şahin GÜLİYEV², Hasan ÖZEN³, Martin ZENKER⁴, Gülen Eda UTİNE⁵

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Ünitesi, Ankara, Türkiye, ⁴Institute Of Human Genetics, Otto-von-guericke-universität Magdeburg And University Hospital Magdeburg, Magdeburg, 39120, Germany., ⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Ünitesi, Ankara, Türkiye

Johanson Blizzard Sendromu (JBS; MIM 243800) ekzokrin pankreas yetmezliği, işitme kaybı ve burun kanadı hipoplazisi birlikteliği ile karakterize otozomal resesif kalıtılan nadir bir sendromdur. Büyüme geriliği, işitme kaybı, zihinsel yetersizlik, mikrosefali, oligodonti, hipotiroidizm, genitoüriner anomaliler ve saçlı deride defektler hastalarda sık görülen diğer klinik bulgulardır. 15q14-21 lokusunda yerleşik, ubikuitinasyon yolağında fonksiyon gören UBR1 (Ubiquitin-Protein Ligase E3 Component N-Recognin 1) genindeki homozigot ve bileşik heterozigot mutasyonların vakalardan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Hastalığın hızlı teşhisi dismorfik bulguların tanınmasıyla mümkündür.

Bu bildiri gelişme geriliği, dismorfik bulgular, bulantı, kusma ve ishal nedeniyle bölümümüze yönlendirilen ve JBS tanısı alan 5 aylık bir erkek hasta sunulmuştur.

Hastanın öyküsünden, aralarında birinci derece kuzen evliliği bulunan anne ve babadan, intrauterin gelişme geriliği tanısıyla takipli bir gebelik sonrası 37 haftalıkken, NVSY ile komplikasyonsuz 1700 gr olarak doğduğu öğrenildi. Gelişme geriliği, bulantı, kusma ve ishal nedeniyle galaktozemi ve Alagille sendromları açısından tetkik edilen hastanın merkezimize başvurusunda yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı 3600 gr, baş çevresi 37 cm ve boyu 54,5 cm (tümü 3 persentilin altında) bulundu. Ayrıca JBS ile uyumlu fasiyal dismorfik bulgular, gelişme geriliği ve ciltte birkaç adet hiperpigmente leke saptandı. JBS ön tanısı ile yapılan laboratuvar incelemelerinde tiroid fonksiyon testleri normal, ADEK vitamin düzeyleri düşük, gaitada steatokrit pozitif ve fekal elastaz düzeyleri de pankreas yetmezliği ile uyumlu bulundu. İşitme testi ve abdominorenal ultrasonografi planlandı. UBR1 geninin Sanger yöntemiyle yapılan dizilemesinde hastada 29. ekzonda c.3055C>T, p.(R1019*) homozigot mutasyon, annede ve babada c.3055C>T, p.(R1019*) heterozigot taşıyıcılık saptandı. Aileye sonuçlar eşliğinde genetik danışma verilerek, hasta JBS tanısıyla takibe alındı.

JBS önemli metabolik sonuçları olan ve dismorfik bulgularla giden genetik bir hastalıktır. Ayırıcı tanıda ortak dismorfik bulgulara neden olan sendromlarla, pankreas yetmezliğinin erken nedenleri düşünülmelidir.