



Online  
Sempozyum



12-13 Mart 2021

4

Ege  
Endokrin  
Hastalıklar ve  
Genetik  
Sempozyumu

**BİLDİRİ KİTABI**

**BİLİMSEL SEKRETERYA**

Doç. Dr. Ilgın Yıldırım Şimşir  
Uzm. Dr. Esra Işık  
Uzm. Dr. Aysun Kaya Ata  
(info@endokringenetik.com)

[www.endokringenetik.com](http://www.endokringenetik.com)

Organizasyon Sekreteryası

**MOTTO**  
www.motto.tc

0232 446 06 10  
info@motto.tc

# 4 Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

12-13 Mart 2021



Değerli Meslektaşlarımız,

Devam eden pandemi sürecini göz önüne alarak, Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu'nun dördüncüsünün 12-13 Mart 2021 tarihlerinde online olarak düzenleneceğini sizlere iletmek istiyoruz.

Sempozyumumuz her zamanki gibi yine genetik ve endokrin alanındaki en güncel bilgileri multidisipliner bir ekip ile sizlere aktaracak uluslararası konuşmacıların olduğu oturumlar ile içeriğimiz daha da zenginleşecektir. Ayrıca önemli çalışmalar ve olguların aktarılacağı sözlü sunum oturumları bu sene de sempozyumumuzda yer alacaktır.

Amacımız dijital ortamda da olsak her daim birlikte bilgi paylaşımında bulunmak, bütün pozitif enerjimiz ve heyecanımızla keyifle geçen bir sempozyum sunmaktır.

Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID 19 pandemisinde; yoğun çalışmalarından ve özverilerinden dolayı hekimlerimize ve tüm sağlık çalışanlarımıza bir kez daha teşekkür ediyor, hayatını kaybeden kahraman sağlık şehitlerimizi ise saygıyla anıyoruz.

Saygılarımızla...

## Sempozyum Başkanları

Prof. Dr. Ferda Özkınay, Prof. Dr. Şükran Darcan, Prof. Dr. Füsun Saygılı



# 4 Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

12-13 Mart 2021



## Düzenleme Kurulu

### Başkanlar

Prof. Dr. Ferda Özkınay  
Prof. Dr. Şükran Darcan  
Prof. Dr. Füsün Saygılı

### Düzenleyenler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı  
Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı  
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

## Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Şevki Çetinkalp  
Prof. Dr. Özgür Coğulu  
Prof. Dr. Şükran Darcan  
Prof. Dr. Ruhsar Damla Gökşen Şimşek  
Prof. Dr. Ferda Özkınay  
Prof. Dr. Füsün Saygılı  
Doç. Dr. Tahir Atik  
Doç. Dr. Samim Özen  
Doç. Dr. Ilgın Yıldırım Şimşir  
Doç. Dr. Pınar Banu Şarer Yürekli  
Uzm. Dr. Aysun Ata  
Uzm. Dr. Esra Işık

## Bilimsel Sekreteryaya

Doç. Dr. Ilgın Yıldırım Şimşir  
Uzm. Dr. Esra Işık  
Uzm. Dr. Aysun Kaya Ata



4. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu  
BİLİMSEL PROGRAM

12 MART 2021

11:45-12:00 Açılış  
*Ferda Özkınay , Şükran Darcan , Füsün Saygılı*

12:00-12:30 **Konferans-1 COVID-19'a Genetik Yatkınlık**  
Oturum Başkanları: *Derya Erçal, Selda Erensoy*

Neden Daha Çok Erkekler?  
*Ferda Özkınay*

12:30-12:40 Tartışma

**12:40-12:50 Kahve Arası**

12:50-13:30 **Konferans-2 Boy Kısaliğına Genetik Yaklaşım**  
Oturum Başkanları: *Olca Evliyaoğlu, Özlem Giray Bozkaya*

Nedeni Bilinmeyen Boy Kısaliğına Genetik Yaklaşım Simultane Çeviri  
*Peter Clayton*

13:30-13:40 Tartışma

**13:40-13:50 Kahve Arası**

13:50-14:50 **Panel-1 Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığına Genetik ve Klinik Yaklaşım**  
Oturum Başkanları: *Şevki Çetinkalp, Şehime Temel*

- Gastroenterolog Gözüyle  
*Ulus Salih Akarca*
- Endokrinolog Gözüyle  
*Neslihan Başçıl Tütüncü*
- Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Moleküler Nedenler  
*Atıl Bişgin*

14:50-15:00 Tartışma

15:00-16:00 **Panel-2 Hipofosfatemik Rikets**  
Oturum Başkanları: *Refik Tanakol , Zeynep Şıklar*

- Moleküler Heterojenite  
*Yasemin Alanay*
- Klinik Yansımaları  
*Serap Demircioğlu Turan*

16:00-16:10 Tartışma

**16:10-16:20 Kahve Arası**

16:20-17:10 **Panel-3 Lipodistrofiler ve Güncel Gelişmeler**  
Oturum Başkanları: *Füsün Saygılı, Özgür Çoğulu*

- Lipodistrofilerde Son Gelişmeler  
*Barış Akıncı*
- İmmünite ve Lipodistrofi: Yeni Açılan Kapılar  
*Elif A. Oral*

17:10-17:20 Tartışma

**17:20-17:30 Kahve Arası**

17:30-18:30 **Panel-4 Genetik Mitokondriyal Hastalıklar ve Endokrin Yansımaları**  
Oturum Başkanları: *Mahmut Çoker, Fatih Ezgü*

- Mitokondriyal Bozuklukların Genetiği ve Tanısı Simultane Çeviri  
*Marni J. Falk*

- Mitokondriyal Hastalıklarla İlgili Endokrin Sorunların Takibi ve Tedavisi Simultane Çeviri  
*Shana McCormack*

18:30-18:40 Tartışma

18:40-19:20

### Uydu Konferans

Oturum Başkanları: *Atilla Büyükgebiz , Samim Özen*

Turner Sendromunda Büyüme: Genetik ve Klinik Bakış

- Genetik bakış ve büyümeyi etkileyen faktörler

*Tahir Atik*

- Klinik bakış ve büyümeyi etkileyen faktörler

*Filiz Tütüncüler Kökenli*

19:20-19:45 Yemek Arası

19:45-21:00 SÖZEL SUNUMLAR 1-2

Oturum Başkanları: *Eda Utine, Samim Özen, Nursel Elçioğlu, Ayhan Abacı*

13 MART 2021

09:00-09:50 Panel-5 Adrenal Bez- Arka Yolak

Oturum Başkanları: *Merih Berberoğlu, Koray Boduroğlu*

- Steroidogeneizde Arka Yolak Hastalıklarının Klinik Yansımaları

*Tülay Güran*

- Steroidogeneizde Arka Yolak Hastalıklarının Genetiği

*Tahir Atik*

09:50-10:00 Tartışma

10:00-10:50 Panel-6 İnfertilite ve Genetik

Oturum Başkanları: *Candeğer Yılmaz , Ercan Mihçı*

- İnfertilitenin Klinik Pratiğine Endokrinolojik Yaklaşım

*Aydoğan Aydoğdu*

- İnfertilitenin Klinik Pratiğinde Güncel Moleküler Tanı

*Hakan Gürkan*

10:50-11:00 Tartışma

11:00-11:20 Kahve Arası

11:20-12:20 Panel-7 Tiroid Testlerinde Karar Veremediğimiz Durumlar

Oturum Başkanları: *Murat Faik Erdoğan, Alev Özön*

- Yetişkinlerde Tiroid Fonksiyon Bozukluklarında Moleküler Sebepler ve Klinik Değerlendirme Simultane Çeviri

*Jose Carlos Moreno*

- Çocukta Tiroid Fonksiyon Bozukluklarında Moleküler Nedenlerin Klinik Yansımaları

*Cengiz Kara*

12:20-12:30 Tartışma

12:30-13:00 Konferans-3 Genetik Testler ve Yapay Zeka Uygulamaları

Oturum Başkanları: *Cihangir Özkınay , Munis DüNDAR*

Genomiks ve Yapay Zekanın Endokrin Hastalıkların Tanı ve Tedavisindeki Yeri

*Hüseyin Onay*

13:00-13:10 Tartışma

13:10-13:40

### Uydu Konferans

Oturum Başkanları: *Şükran Darcan*

- İntrauterin Büyümenin Genetik Boyutu ve Klinik Yansımaları  
*Feyza Darendeliler*

13:40-13:50 Tartışma

**13:50-14:30 Yemek Arası**

14.30-15:00 **Konferans-4 CRISPR-Cas 9 ve Endokrin Hastalıklar**

Oturum Başkanları: *Haydar Bağış, Damla Gökşen*

- Nobel 2020 Kimya Ödülü: CRISPR-Cas 9 -Endokrin Hastalıklardaki Yeri Nedir? Simultane Çeviri

*Afroz Rashnonejad*

15:00-15:10 Tartışma

15:10-16:30 SÖZEL SUNUMLAR 3-4

Oturum Başkanları: *Banu Nur, Ilgın Şimşir, Ferda Perçin, Banu Yürekli*

16:30-17:10 KISA SÖZEL SUNUMLAR

Oturum Başkanları: *Şükran Darcan, Ferda Özkınay, Füsün Saygılı*

17:10-17:30 Kapanış

Oturum Başkanları: *Şükran Darcan, Ferda Özkınay, Füsün Saygılı*

Düzenleme Kurulu tarafından sempozyuma katılım sağlayan tüm davetli konuşmacılarımız ve katılımcılarımız adına bir fidan bağışı gerçekleştirilerek **‘Ege Endokrin Genetik 2021 Korusu’** oluşturulmuştur.



# SÖZEL BİLDİRİLER



# S01 - 5 ALFA REDÜKTAZ TİP 2 EKSİKLİĞİ NEDENİYLE 46,XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU TANILI OLGULARIN KLİNİK VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## Sözel Bildiri

**Hüseyin ONAY<sup>1</sup>, Samim ÖZEN<sup>2</sup>, Cengiz KARA<sup>3</sup>, Bumin Nuri DÜNDAR<sup>4</sup>, Behzat ÖZKAN<sup>5</sup>, Ruken YILDIRIM<sup>6</sup>, Özlem SANGÜN ARIDAŞIR<sup>7</sup>, Mesut PARLAK<sup>8</sup>, Abdurrahman KARAMAN<sup>9</sup>, Emine KARTAL BAYKAN<sup>10</sup>, Hande TURAN<sup>12</sup>, Filiz TÛTÛNCÛLER<sup>13</sup> Edip ÜNAL<sup>14</sup>, Esra İŞİK<sup>11</sup>, Durdugul AYYILDIZ EMECEN<sup>11</sup>, Ferda ÖZKINAY<sup>11</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Endokrin Bilim Dalı, <sup>3</sup>Altınbaş Üniversitesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, <sup>4</sup>İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği, <sup>5</sup>İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği, <sup>6</sup>Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği, <sup>7</sup>Başkent Üniversitesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Çocuk Endokrin Kliniği, <sup>8</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Endokrin Bilim Dalı, <sup>9</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, <sup>10</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, <sup>11</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Genetik Bilim Dalı, <sup>12</sup>Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Endokrin Bilim Dalı, <sup>13</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Endokrin Bilim Dalı, <sup>14</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Endokrin Bilim Dalı

**Giriş:** 5 alfa redüktaz tip 2 (5 a-RD2) eksikliği çocuklarda belirsiz genital yapının önemli nedenlerinden biridir. Hastalık, 5 a-RD2 enzimini kodlayan SRD5A2 geninde oluşan biallelik patojenik varyantlar nedeniyle oluşur. 5 a-RD2 enzimi testosteronu dihidrotestosterona (DHT) dönüştürür. Testosteron iç genital yapının oluşmasında, puberte döneminde seste kalınlaşma, kas kitlesinde artış ve spermatogenezde etkili iken, DHT dış genital yapının oluşması, pubertede prostadın gelişmesi ve erkek tipi kılınmada rol oynar. DHT eksikliği; erkek genital yapının yetersiz gelişmesinden tamamen dışı dış genital yapıya kadar değişen geniş klinik çeşitlilik gösterir. 5 a-RD2 enzimin eksikliği olan olguların bazıları kız olarak yetiştirilse de önemli bir kısmı puberte döneminde cinsiyetlerini değiştirme eğilimi gösterir. Karyotipi 46,XX olan ve SRD5A2 geninde biallelik patojenik varyant taşıyan kadın olgularda menarş gecikmesi görülebilir. Ancak klinik bulgu yoktur ve üreme özellikleri normaldir. Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde 5 a-RD2 tanısı alıp; çocuk genetik, çocuk endokrin ve dahiliye-endokrin bölümlerinden takipli olan 22 ailenin klinik ve moleküler özellikleri değerlendirilmiştir.

**Metod:** Çalışmaya 22 farklı aileden 26 olgu dahil edildi. Klinik ve moleküler sonuçları hastane kayıtlarından elde edildi. Olguların kan örneklerinden standart yöntemler ile DNA izolasyonu yapıldıktan sonra SRD5A2 geni Sanger veya yeni nesil dizi analizi yöntemi ile dizilendi. Saptanan varyantlar Human Genome Mutation Database (HGMD) veri tabanında araştırıldı. Tanımlı olmayan varyantların patojenitelerini değerlendirmek amacıyla in-silico analiz programları kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 26 olgunun 23 tanesinde SRD5A2 geninde her iki allelde aynı patojenik varyant saptanırken, üç olguda birleşik heterozigot varyant saptandı. SRD5A2 geninde biallelik patojenik varyant saptanan ve cinsiyet gelişim bozukluğu tanısıyla takip edilen 26 olgunun tamamının karyotip analizi 46,XY idi. Bu olguların 13 tanesi dış genital yapıda farklılık, yedi tanesi de küçük penis yakınlığıyla endokrin polikliniğine başvurmuştu. Fizik muayenede 13 olguda ambigu genitalite saptanırken, yedi olguda mikropenis tespit edildi. Genital bölge anomalisi dışında olguların tamamının dismorfolojik muayenelerinde majör anomali tespit edilemedi. Çalışmada SRD5A2 geninde klinik ile ilişkili 16 farklı varyant tespit edilmiş olup; 10 tanesi missense, üç tanesi nonsense, biri frameshift, biri splice site ve biri de inframe delesyondur. Bu varyantlardan bir tanesi, c.670C>G (p.Leu224Val) ilk kez bizim çalışmamızda bildirilmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, SRD5A2 geninde en sık missense patojenik varyantlar saptanmış olup, çalışma sonucunda bir yeni varyant literatüre kazandırılmıştır. Nadir hastalıklar için yeni geliştirilen tedaviler ve ailelere uygun, kapsamlı genetik danışma verilebilmesi açısından moleküler etiolojinin ve klinik özelliklerin belirlenmesi önemlidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** SRD5A2, 46,XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU

## S02 - İDİOPATİK HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM'DE SEMA3F VE PLXNA3 MUTASYONLARI

### Sözel Bildiri

Leman Damla KOTAN<sup>1, 15</sup>, Gaetan TERNIER<sup>2, 15</sup>, Aydılek DAGDEVİREN ÇAKIR<sup>3</sup>, Hamdi Cihan EMEKSİZ<sup>4</sup>, İhsan TURAN<sup>1</sup>, Gaspard DELPOUVE<sup>2</sup>, Asli Derya KARDELEN<sup>5</sup>, Bahar OZCABI<sup>6</sup>, Emregül İSİK<sup>7</sup>, Eda MENGEN<sup>8</sup>, Esra Deniz P. ÇAKIR<sup>9</sup>, Aysegül YUKSEL<sup>10</sup>, Sebahat Yılmaz AGLADIOĞLU<sup>11</sup>, Semine OZDEMİR DİLEK<sup>1</sup>, Olcay EVLİYAĞLU<sup>3</sup>, Feyza DARENDELİLER<sup>5</sup>, Fatih GURBUZ<sup>1</sup>, Gamze AKKUS<sup>12</sup>, Bilgin YUKSEL<sup>1</sup>, Paolo GIACOBINI<sup>2, 16, \*</sup>, A. Kemal TOPALOĞLU<sup>13, 14, 16, \*</sup>

<sup>1</sup> Division of Pediatric Endocrinology, Cukurova University, Faculty of Medicine, Adana, 01330 Turkey, <sup>2</sup> Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LiNCog - Lille Neuroscience & Cognition, Lille, 59045 France, <sup>3</sup> Division of Pediatric Endocrinology, Istanbul University, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul, 34098 Turkey, <sup>4</sup> Division of Pediatric Endocrinology, Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Istanbul, 34700 Turkey, <sup>5</sup> Division of Pediatric Endocrinology, Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Istanbul, 34093 Turkey, <sup>6</sup> Division of Pediatric Endocrinology, Health Science University, Zeynep Kamil Maternity and Children's Training and Research Hospital, İstanbul, 34668 Turkey, <sup>7</sup> Clinic of Pediatric Endocrinology, Afyonkarahisar State Hospital, Afyonkarahisar, 03030 Turkey, <sup>8</sup> Clinic of Pediatric Endocrinology, Ankara City Hospital, Children's Hospital, Ankara, 06800 Turkey, <sup>9</sup> Division of Pediatric Endocrinology, Health Sciences University, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Research and Training Hospital, İstanbul, 34147 Turkey, <sup>10</sup> Clinic of Pediatric Endocrinology, Derince Training and Research Hospital, Kocaeli, 41900 Turkey, <sup>11</sup> Clinic of Pediatric Endocrinology, Memorial Hospital, İstanbul, 34728 Turkey, <sup>12</sup> Division of Endocrinology, Cukurova University, Faculty of Medicine, Adana, 01330 Turkey, <sup>13</sup> Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi, <sup>14</sup> Department of Neurobiology and Anatomical Sciences, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi, <sup>15</sup> These authors contributed equally to this work, <sup>16</sup> These authors contributed equally to this work

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH), Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) eksikliğinden kaynaklanan tam veya kısmi pubertal gelişim bozukluğuyla karakterizedir. IHH'ye bozulmuş koku alma duyusunun eşlik etmesi Kallmann sendromu olarak tanımlanmaktadır. Bazı semaforinlerin GnRH, olfaktör ve vomeronazal sistem gelişimindeki güçlü modülatörler olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, Semaphorin-3F sinyalizasyonunun IHH etiyolojisindeki rolü araştırılmıştır.

Toplamda 216 IHH hastasının tüm ekzom dizileme verisi tarandı. Fonksiyonel çalışmalar için HEK293T hücreleri WT veya uygun varyantları kodlayan plazmitlerle transfekte edildi. Erken fetal gelişim sırasında nazal bölge ve ön beyin birleşiminde SEMA3F ve PLXNA3 ekspresyonunu değerlendirmek için floresan IHC gerçekleştirildi.

Birbirinden bağımsız 11 aileden 15 hastada SEMA3F ve PLXNA3'te 10 nadir missense varyant belirledik ve bu varyantların çoğunun, zarar verici olduğunu fonksiyonel çalışmalarla gösterdik. SEMA3F ve PLXNA3, olfaktör siniri ve intrakraniyal projeksiyon boyunca eksprese edilmektedir. PLXNA1-A3 ise erken geç eden GnRH nöronlarında ifade edilir.

PLXNA1-A3 aracılığıyla SEMA3F sinyalleme, insanlarda GnRH nöronlarının, koku alma ve vomeronazal sinirlerin yönlendirilmesinde rol oynar. Bulgularımız Semaphorin-3F sinyal bozukluğunun IHH patogeneziye katkıda bulunduğunu göstermektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** İDİOPATİK HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM, SEMA3F, PLXNA3, KALLMANN SENDROMU

# S03 - MONOGENİK OBEZİTE NEDENLERİNİN YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

## Sözel Bildiri

**Özlem NALBANTOĞLU<sup>1</sup>, Filiz HAZAN<sup>2</sup>, Sezer ACAR<sup>1</sup>, Özge KÖPRÜLÜ<sup>1</sup>, Gülçin ARSLAN<sup>1</sup>, Beyhan ÖZKAYA<sup>1</sup>, Semra GÜRSOY<sup>3</sup>, Behzat ÖZKAN<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ve Çocuk Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği, <sup>2</sup>S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ve Çocuk Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, <sup>3</sup>S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ve Çocuk Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği,

Obezite; vücutta aşırı yağ depolanması ile meydana gelen, fiziksel ve ruhsal sorunlara yol açabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur. En sık neden; dengesiz ve yüksek kalorili beslenmeye ilave olarak hareketsiz yaşamın neden olduğu ekzojen obezitedir. Bununla birlikte, obez olguların çoğunda değişen oranlarda genetik faktörler etyolojide rol oynar. Erken başlayan, non-sendromik morbid obez olguların yaklaşık % 5'ini monogenik nedenler oluşturmaktadır. Bu oran ırk ve akraba evliliğinin sıklığına göre değişebilmektedir. Bu olgularda tipik olarak hiperfaji ile birlikte erken başlangıçlı obezite saptanır. Monogenik obeziteye yol açan proteinler, vücut ağırlığı ve enerji alımını düzenleyen hipotalamik leptin-melanokortin sinyal yolağı üzerinden etki eder. Leptin (LEP), leptin reseptörü (LEPR), melanokortin 4 reseptörü (MC4R), proopiomelanokortin (POMC) leptin-melanokortin sinyal yolağı üzerinden etki eden ve monogenik obeziteye yol açan genetik nedenlerdendir. Bu çalışmada sendromik olmayan erken başlangıçlı morbid obezitesi olan çocuklarda, monogenik obeziteye yol açan genetik nedenleri araştırmayı amaçladık.

Erken başlangıçlı (5 yaşından önce obezite gelişen) ve vücut kitle indeksi standart deviyasyon skoru (VKI SDS)  $\geq 3$  SDS olan çocuklar ve adölesanlar çalışmaya alındı. Kronik hastalığı olanlar ve ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm olgular, obezite ile ilişkili olan dört gen (MC4R, Leptin, LEPR, POMC) açısından yeni nesil sekans bazlı, hedeflenmiş DNA özel paneli ile tarandı. Saptanan varyantların patojenite durumu American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)2015 ve çeşitli in silico biyoinformatik programlar ile değerlendirildi.

Çalışmaya 121 hasta (68 kız, 53 erkek) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $9.7 \pm 1.2$ , BMI ortalaması  $3.2 \pm 0.8$  idi. Hastaların sekizinde (%6,6) varyant saptandı. Bunların ikisi LEPR (homozigot), dördü MC4R (heterozigot) ve ikisi POMC (heterozigot) genlerinde saptandı. LEPR geninde saptanan mutasyonlardan biri daha önce bildirilmiş iken [c.946C>A (p.P316T)], diğeri ise [C.1220-1221insT] ise daha önce bildirilmemişti. MC4R geninde üç farklı varyant saptandı. Bunlardan ikisi (c.380C>T; p.S127L ve c.496G>A; p.V166I) daha önce bildirilmiş olup, biri ise novel (c.233C>A; p.P78H) varyant olarak değerlendirildi. POMC geninde ise biri daha önceden tanımlanmış (c.430T>C; p.F144L), diğeri novel olan (c.703A>G; p.K235E) iki farklı heterozigot varyant saptandı. Yeni tanımlanmış varyantların in silico analizleri yapıldı ve hastalığa yol açabilen varyantlar olduğu görüldü.

Bu çalışmada LEPR, POMC ve MC4R genlerinde saptanmış mutasyonlar bildirildi. Biallelik fonksiyon kaybettirici POMC mutasyonları erken başlangıçlı ciddi obezite, ACTH eksikliği, hipopigmentasyona yol açarken, heterozigot mutasyonların da erken başlangıçlı obeziteye yol açabildiği bildirilmiştir. Çalışmamızda da erken başlangıçlı obezitesi bulunan iki olgumuzda heterozigot POMC mutasyonu saptandı. Bu çalışmada, araştırılan olguların % 6,6'sında obeziteye yol açan genetik neden saptandı ve bu oran, literatür verileri ile uyumlu oldu.

**ANAHTAR KELİMELER:** MONOGENİK OBEZİTE; LEPR; MC4R; POMC

## S04 - SANTRAL ERKEN PUBERTEDE İLİŞKİLİ GENLERİN ARAŞTIRILMASI

### Sözel Bildiri

**Volkan KARAMAN<sup>1</sup>, Esin KARAKILIÇ ÖZTURAN<sup>2</sup>, Firdevs BAŞ<sup>2</sup>, Şükran POYRAZOĞLU<sup>2</sup>, Seher BAŞARAN<sup>1</sup>, Feyza DARENDELİLER<sup>2</sup>, Zehra Oya UYGUNER<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, <sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme Ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı ,

Santral erken puberte (SEP) kızlarda daha sık olup, erken puberteye yol açan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır ve halen çalışmalar devam etmektedir. Günümüzde, KISS1R, KISS1, MKRN3 ve DLK1 genleri SEP'in monogenik formuyla ilişkilendirilmiştir. MKRN3 ve DLK1'in imprinted özellik taşıması pubertenin düzenlenmesinde genlerin parental orijine göre mono genetik anlatım yapmasının önemli olduğunu düşündürmektedir.

Amaç: Ailevi SEP tanılı olgularda KISS1R, KISS1, MKRN3 ve DLK1 genlerinde erken puberte gelişimine neden olabilecek mutasyonların araştırılması.

Yöntem: Çalışmaya ailevi SEP tanılı 18 olgu (16 kız, 2 erkek) dahil edildi. Olguların fizik muayene ve laboratuvar verileri incelendi. DNA izolasyonu sonrası KISS1R, KISS1, MKRN3, DLK1 genleri Sanger yöntemi ile dizilendi. Bulgular: Olguların ortalama başvuru yaşı 7.2 (aralık:5.64-9.17) yıl olup, puberte evresi Tanner 2 (aralık:1-4) idi. Olgularımızda KISS1R ve KISS1 genlerinde SEP ilişkili olan ya da olduğu düşünülen bir varyant saptanmadı. DLK1 (NM\_003836.6) gen dizisinde iki farklı olguda iki farklı yeni varyant (SEP-3, c.67+78C>T (p.?) ve SEP-4, c.357C>G (p.Y119X) gösterildi. ACMG'nin varyant sınıflandırmasına göre DLK1'in 1.intronunda gösterilen c.67+78C>T 'önemi bilinmeyen değişim' (VUS), 4.ekzonunda gösterilen c.357C>G ise 'patojenik' statüde idi. Bir diğer olguda ise (SEP-18) MKRN3 (NM\_005664.3) geninde daha önce erken puberte ile ilişkisi gösterilmiş c.982C>T (p.R328C) varyantı saptandı. SEP-3, -4 ve 18 nolu ailelerde yapılan çalışmalarda DLK1 ve MKRN3 gen varyantlarının SEP'in kalıtım modeli ile uyumlu olarak paternal kökenli olduğu tespit edildi. Model organizma çalışmaları imprinted genlerin büyüme ve gelişmede önemli olduğunu, maternal allelden anlatım yapan genlerin büyümenin sınırlanması, paternal allelden anlatım yapan genlerin ise büyümeyi desteklemesi yönünde fonksiyon gösterdiklerini sergilemektedir.

Yorum: Çalışmamız pubertenin zamanlamasında maternal ve paternal gen anlatım farklılıklarının SEP olgularımızın % 17'sinden sorumlu olabileceğini gösterdi. SEP ilişkili yeni genlerin saptanması için diğer olgularımızda tüm ekzom ya da tüm genom analizi gibi yüksek kapasiteli ve kapsamlı genetik incelemelerin yapılması ve metilom analizi ile epigenetik modifikasyonların araştırılması planlandı.

**ANAHTAR KELİMELER:** SANTRAL ERKEN PUBERTE, DLK1, MKRN3

# S05 - BMP15 GENİ İLE İLİŞKİLİ OVER DİSGENEZİSİNDE MUTASYON TİPİNE GÖRE KALITIM PATERNİ DEĞİŞİYOR MU?

## Sözel Bildiri

**Zehra YAVAS ABALI<sup>1</sup>, Esra ARSLAN ATEŞ<sup>2</sup>, Mehmet ELTAN<sup>3</sup>, Büşra GÜRPINAR TOSUN<sup>3</sup>, Abdullah BEREKET<sup>3</sup>, Tülay GÜRAN<sup>3</sup>, Serap TURAN<sup>3</sup>,**

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi İstanbul Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi , <sup>2</sup>Marmara Üniversitesi İstanbul Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, <sup>3</sup>Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Ve Diyabet BD,

Kromozom Xp11.2 bölgesinde yer alan BMP15 (Bone Morphogenetic Protein 15) genindeki bozukluklara bağlı over disgenezisi (MIM#300510), primer over yetersizliği (POY) etiyojisinin %1.5-12'sinden sorumludur (1,2). BMP15 proteininin oluşturduğu homodimerler ile BMP15-GDF9 (growth/differentiation factor 9) proteinlerinin birlikte oluşturduğu kumulin adı verilen heterodimerler over folliküllerinin gelişiminde rol almaktadır (3). Literatürde POY ile ilişkili BMP15 varyantlarının çoğunlukla heterozigot olduğu ve proteinin dimerizasyonunda rol alan "proregion" bölgesini etkilediği bilinmektedir (4,5). Günümüze kadar az sayıda varyantın fonksiyonel çalışması yapılmıştır. Dominant negatif etki veya protein üretiminde bozukluğa neden olan haployetersizliğin fenotipe yol açtığı bildirilmiştir. Ancak; birçok varyantın moleküler mekanizması bilinmemektedir. Son dönemde tanımlanan homozigot BMP15 varyantlarına bağlı POY vakaları ve bu vakaların heterozigot annelerinde over yetersizliği olmaması bu konuda farklı mekanizmaların rol aldığını göstermektedir (3). Burada, BMP15 geninde homozigot nonsense varyant saptanan bir POY vakası sunulmuştur.

On yedi yaşında kız hasta, adet görmeme yakınması ile başvurdu. Sezaryen doğum ile zamanında 3200 g olarak doğmuştu. Kronik hastalık ve ilaç kullanımı olmadığı, elindeki hemanjiom nedeniyle bir cerrahi girişim dışında operasyon geçirmediği öğrenildi. Anne ve baba arasında kuzen evliliği (1.5 derece) vardı. Sağlıklı iki erkek kardeşi mevcuttu. Anne menarş yaşı 12 idi ve kırk iki yaşındaki annede adet düzensizliği yoktu. Ailede benzer bir hastalık olmadığı belirtildi. Muayenesinde vücut ağırlığı 76.6 kg (2.4 SDS), boyu 164.5 cm (0.3 SDS) (hedef boy 160.8 cm) ve vücut kitle indeksi 28.3 kg/m<sup>2</sup> (2.2 SDS) idi. Boyunda akantozis nigrikans ve sol el 4. ve 5. parmaklarında hemanjiom mevcuttu. Sistem muayenesinde bir patoloji saptanmadı. Meme gelişimi Tanner evre 4, pubik kıllanma evre 5 ile uyumlu idi. Primer amenore nedeniyle tetkik edilen hastada hipergonadotropik hipogonadizm (LH 40.5 mIU/mL, FSH 88.7 mIU/mL, E2 <5.0 pg/mL) saptandı. Pelvik ultrasonografide uterus boyutu 17x34x55 mm, over boyutları 10x18 mm ve 10x17 mm idi. Kromozom analizi 46, XX saptandı. İdrarda redüktan madde negatif, adrenal steroid hormon profili normal idi. Ekokardiyografi, odyolojik ve oftalmolojik değerlendirmeler normal bulundu. Enürezis nokturna nedeniyle yapılan üriner ultrasonografide çift toplayıcı sistem saptandı. Klinik ekzom dizilemede BMP15 geninde (NM\_005448) daha önce literatürde bildirilmemiş homozigot c.610C>T (p.R204\*) varyasyonu saptandı ve parental segregasyon analizleri yapıldı. GDF9 geninde patolojik varyant saptanmadı.

Primer over yetersizliği ile ilgili genler veya hastalıktan sorumlu olası gen-çevre etkileşimleri hakkında bilgiler sınırlıdır. Olguların %75'inden fazlasında genetik etiyojisi saptanamasa da yeni nesil dizileme teknikleri ile genetik tanı konulabilen olgular giderek artmaktadır (6). Vakamızda da olduğu gibi BMP15 geninin "null" mutasyonlarının sadece homozigot durumda POY fenotipine neden olduğu son yıllarda bildirilmiştir ve bu durum izole BMP15 haployetersizliğinin over disgenezisi gelişimindeki rolünü tartışılabilir hale getirmektedir. Bu konudaki en önemli hipotez, "proregion" bölgesini etkileyen heterozigot "missense" mutasyonların fenotipe protein sentezinde azalma mekanizması ile değil; GDF9 proteini ile oluşturulan kumulin heterodimerinin oluşumunun etkilenmesine yol açarak follikülogenezde bozukluğa yol açtığı şeklindedir. Heterozigot "null" mutasyonlarda ise bir kopya BMP15 proteini var olduğu için kumulin oluşumu etkilenmemekte ve fenotip ortaya çıkmamaktadır. Biallelik BMP15 "null" mutasyonu saptanan hastalarda ise "knockout-like" etki ile resesif kalıtım paterni ile seyreden bir hastalık olduğu gösterilmiştir (3). Son yıllarda ortaya atılan bu mekanizma sunduğumuz bu vaka ile de desteklenmiş olmaktadır. Kaynaklar 1. Layman, LC. Editorial: BMP15-the first true ovarian determinant gene on the X-chromosome? J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 1673-1676. 2. Persani L, Rossetti R, Di Pasquale E., Cacciatori C, Fabre, S. The fundamental role of bone morphogenetic protein 15 in ovarian function and its involvement in female fertility disorders. Human Reproduction Update. 2014; 20:869-883. 3. Rossetti R, Ferrari I, Bestetti I, Moleri S, Brancati F, Petrone L, et al. Fundamental role of BMP15 in human ovarian folliculogenesis revealed by null and missense mutations associated with primary ovarian insufficiency. Hum Mutat. 2020; 41:983-997. 4. Dixit H, Rao LK, Padmalatha VV, Kanakavalli M, Deenadayal M, Gupta N, et al. Missense mutations in the BMP15 gene are associated with ovarian failure. Hum Genet. 2006; 119:408-415. 5. Rossetti R, Di Pasquale E, Marozzi A, Bione S, Toniolo D, Grammatico P, et al. BMP15 mutations associated with primary ovarian insufficiency cause a defective production of bioactive protein. Hum Mutat. 2009;30:804-810. 6. Jolly A, Bayram Y, Turan S, Aycan Z, Tos T, Abali ZY, et al. Exome Sequencing of a Primary Ovarian Insufficiency Cohort Reveals Common Molecular Etiologies for a Spectrum of Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:3049-3067.

**ANAHTAR KELİMELER:** BMP15, AMENORE, PRİMER OVER YETERSİZLİĞİ



# S06 - 46 XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞUNDA KLİNİK VE GENETİK HETEROJENİTE

## Sözel Bildiri

**Zekiye KÜPÇÜ<sup>1</sup>, Esra DÖĞER<sup>1</sup>, Gülsüm KAYHAN<sup>2</sup>, Ganimet ÖNER<sup>1</sup>, Mahmut Orhun ÇAMURDAN<sup>1</sup>, Peyami CİNAZ<sup>1</sup>, Aysun BİDECI<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü, <sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bölümü,

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB), kromozomal, gonadal ve cinsiyetin atipik olduğu doğumsal durumlardır. Sıklığı 1/4500-5500 olarak tahmin edilmektedir. CGB olan hastaları klinik olarak teşhis etmek ve yönetmek zordur ve moleküler etiyojileri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Teşhisinde genellikle endokrinolojik testler, radyolojik görüntülemeler ve genetik testler gerekir. 46 XY CGB hastalarının % 30-40'ının altında yatan genetik nedenler henüz bilinmemektedir. AR, SRD5A2, NR5A1, MAMLD1, WT1, CBX2, DHH ve MAP3K1 gen mutasyonları sık görülen nedenlerdir. 46, XY CGB olgularında fenotip genotip ilişkisinin pekiştirilmesi.

Ocak 2019 ve Aralık 2020 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine şüpheli dış genital yapı varlığı nedeniyle başvuran, 46,XY CGB olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların fizik muayene bulguları, biyokimyasal ve hormonal parametreleri kaydedildi. İç genital yapıların görüntülenmesi amacıyla pelvik USG ve MRI yapıldı. Hastalar cinsiyet gelişim bozuklukları genetik paneline alındı. Yeni nesil dizi analizi yöntemi ile çalışılan panel, Sophia CES\_v2 kiti kullanılarak, Illumina Nextseq platformunda çalışıldı.

Merkezimize başvuran dokuz 46, XY CGB olgusunun değerlendirildiği çalışmamızda olguların genel özellikleri ve saptanan genetik değişiklikler tablo1'de belirtilmiştir. Başvuru anında olguların altısı kız cinsiyet olarak yetiştirilmekteydi. 46, XY CGB olan dokuz olgudan üçü AR gen mutasyonuna sahipti ve bu olgular dişi dış genital yapıya sahip olmasına rağmen gonad palpe edilmesi nedeniyle başvurmuştu. Bu olguların dişi cinsiyet olarak yetiştirilmesine karar verildi. NR5A1 mutasyonlu iki olgu dişi cinsiyet ile başvurmasına rağmen izlemde pubertede başvuran olgu dişi cinsiyette, erken çocukluk döneminde başvuran ikinci olgu ise erkek cinsiyette yetiştirildi. 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz gen mutasyonlu olgu başvuru anında dişi cinsiyetle yetiştirilirken izlemde erkek cinsiyete karar verildi. Erkek cinsiyette yetiştirilirken başvuran ve WDR11, DHX37, GATA4 mutasyonları saptanan üç olgu ise erkek olarak yetiştirilmeye devam edildi. bulguları gösteren tablo mevcut.

**Tablo1. Olguların genel özellikleri ve genetik değerlendirmesi.**

Hasta no	Başvuru Yaşı	Başvuru semptomları	Muayene bulguları	Gonad	Gen	Mutasyon	Zigosite	Yorum	Belirlenmiş cinsiyet
1	11 y 4 ay	Inguinal herni operasyonu sırasında testis dokusu saptanması	Dış genital dişi Sinnecker 6/7	Testis	AR	c.1847_1849del GTC(p.Arg616del)	Hemizigot	O lası patojen	K
2	2 ay	Bilateral inmemiş testis	Skrotum hipoplazik, penis boyu 2.5 cm, testisler ele gelmiyor, ele gelen gonad yok, tek üretral açıklık Sinnecker 2	Testis	WDR11	c.2932A>C (p.Lys978Gln)	Heterozigot	Klinik önemi belirsiz	E
3	11 y 9 ay	Sol inguinal herni operasyonu sırasında testis dokusu saptanması	Dış genital dişi, vajen açıklığı dar Sinnecker 5	Testis	NR5A1	c.71A>C (p.His24pro)	Heterozigot	Olası patojen	K
4	2 ay	Inguinal bölgede şişlik sonrası yapılan usg de testis dokusu saptanması	Dışı genitalya dişi görünümde, her iki monsta 1 ml gonad, klitoris 0,9 cm, dar vajen açıklığı Sinnecker 5	Testis	HSD17B3	c.239G>A(p.Arg80Gln)	Homozigot	Olası patojen	E
5	2 y	Doğumdan beri dış genitalde anormallik	Bilateral inguinal kanal distalinde 2 ml gonad, tek açıklık, 1,5 cm fallus, fallus ucunda açıklık yok Sinnecker 2-3	Testis	NR5A1	c.132_134delCAA (p.Asn44del)	Heterozigot	Olası patojen	E
6	1 gün	Hipospadias ve çift üretra açıklığı	Testisler bilateral skrotumda 1 ml, 2 adet üretral açıklık, skrotal raphe belirgin, penis 1,5 cm, penoskrotal hipopadias Sinnecker 3	Testis	DHX37	c.1105G>A (p.Val369Met)	Heterozigot	Klinik önemi belirsiz	E
7	5 y 11 ay	Doğumda farkedilen ambigus genitale	Raphe belirgin, bifid skrotum, penis boyu 1,5 cm, penoskrotal tek açıklık, inguinalde ele gelen sağ 2 ml, sol 1,5 ml gonad Sinnecker 3	Testis	GATA4 POR	c.645A>T (p.Arg215Ser) c.313G>A (p.Ala105Thr)	Heterozigot	Klinik önemi belirsiz/olası patojen? Klinik önemi belirsiz	E

8	7 ay	Genital bölgede bilateral şişlik	Labium majus hafif skrotalize ve hafif pigmente, labium minus yok, klitoris 0,7 cm Sinnecker 4-5	Testis	AR	c.1617-3C>A	Hemizigot Heterozigot	Klinik önemi belirsiz	K
					STAR	c.177C>T (p.Leu59=)			
9	13 y 3 ay	Karın ağrısı nedeniyle çekilen usg de uterus ve over yokluğu	Dış genital dişi Sinnecker 6/7	Testis	AR	c.2706_2709delGC AA (p.Gln903CysfsTer 40)	Hemizigot	Patojen	K

46, XY CGB, geniş klinik spektrum gösteren, genetik heterojenitesi olan hastalık grubudur. Günümüzde klinik ve laboratuvar değerlendirmelerle belirlenen tanılar, genetik testlerle analiz edilerek desteklenmeye çalışılmaktadır. Yeni nesil dizi analizi yöntemlerinin yaygınlaşması ile son yıllarda genetik etyolojinin tanımlanma oranı artmıştır. 46, XY CGB'lerde temelde yer alan patolojik bozukluğu açıklığa kavuşturmak için genetik tanı konması; cinsiyetin belirlenmesi, gonadal malignite riskinin öngörülmesi ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından yol göstericidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** 46,XY, CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU, GENETİK

# S07 - TURNER SENDROMU TANILI 107 HASTANIN FENOTİPİK, EKOKARDİYOĞRAFİK VE RENAL ULTRASONOGRAFİK BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

## Sözel Bildiri

**Akcahan AKALIN<sup>1</sup>, İlker ERTUĞRUL<sup>2</sup>, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER<sup>1</sup>, Gülen Eda UTINE<sup>1</sup>, Koray BODUROĞLU<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Çocuk Genetik Bölümü, <sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Çocuk Kardiyoloji Bölümü,

Turner sendromu (TS) boy kısalığı olan kız çocuklarında öncelikle araştırılması gereken bir kromozom hastalığıdır. Kardiyak ve renal anomaliler bu hasta grubunda sık görülür. Bu nedenle hastaların tanı aldıktan hemen sonra kardiyak ve renal anomaliler açısından taranması ve izleme alınması gerekmektedir.

2000-2018 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Genetik Polikliniği'nde TS tanısı alan 107 hasta fenotipik özellikleri, kardiyak ve renal bulguları açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların başvuru anındaki ortalama yaşı 10,08 yıl  $\pm$  4,9 (aralık; 0-18 yaş) idi. Renal ultrasonografi ile 15 hastada renal malformasyon tespit edildi. En sık görülen renal malformasyon at nalı böbrekti. İkinci en sık görülen renal malformasyon sol multistik displastik böbrekti. Seksen beş hastanın ekokardiyografi bulgularına ulaşıldı. Altmış üç (%74,1) hastanın ekokardiyografi bulgularının normal olduğu gözlemlendi. En sık saptanan kardiyak anomali 9 hastada saptanan sol ventrikül çıkış yolu / aortik ark patolojisiydi. Hastalar karyotip bulgularına göre 4 gruba ayrıldığında tüm gruplarda en sık görülen bulgu boy kısalığı olmakla birlikte ikinci sık bulgu kubitüs valgustu. Literatürle karşılaştırıldığında renal ve kardiyak anomali sıklığının daha düşük olduğu görüldü. Kardiyak anomali sıklığının literatüre göre daha düşük olması 107 hastanın kayıtlarından sadece 85'inin (%79,4) mevcut olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Literatürde TS'li hastaların renal anomali sıklığının çalışmamızdan daha yüksek olması göz önünde bulundurulduğunda renal sonografi ile renal anomalilerin saptanma oranının yeterli olamayabileceği sonucuna varıldı. Renal sonografi, TS'li hastalarda böbrek anomalilerini taramak için kullanılsa da, renal anomali sıklığını saptamada tek başına yeterli olmayabilir.

## ANAHTAR KELİMELEER:

# S08 - TÜRKİYEDE FARKLI İKİ BÖLGEDE SAPTANAN PRİMER HİPERTRİGLİSERİDEMİLİ OLGULARDA NOVEL MUTASYONLAR

## Sözel Bildiri

**Amir Hossein ABEDİ<sup>1</sup>, İlgin YILDIRIM ŞİMŞİR<sup>2</sup>, Hüseyin ONAY<sup>3</sup>, Su ÖZGÜR<sup>4</sup>, Fahri BAYRAM<sup>5</sup>,**

<sup>1</sup>Medipol Üniversitesi SUAM Vatan Klinikleri, İç Hastalıkları, İstanbul, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, <sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir, <sup>5</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri,

Yüksek trigliserid (TG) düzeyleri artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, pankreatit ve hepatosteatoz ile ilişkilidir. Hipertrigliseridemili (HTG) olguların çoğu sekonder nedenlere bağlıdır. Ancak monogenik hipertrigliseridemileri komorbidite ya da mortalite oluşmadan tanımak özellik taşımaktadır. Lipoprotein lipaz (LPL), şilomikronlar ve VLDL gibi trigliserid zengin lipoproteinlerin intravasküler hidrolizinden sorumlu olan genidir. 10 ekzondan oluşur. LPL mutasyonlarının çoğu amino terminal katalitik bölgededir ve ekzon 5 ve 6'ya izole olmuştur. LPL maturasyon faktörü 1 (LMF1), endoplazmik retikulumda LPL ve hepatik lipazın olgunlaşmasında rol oynar. ANGPTL 3, 4 ve 8'in tümü farklı dokularda LPL'yi inhibe eder, Fonksiyon kazandıran mutasyonları ciddi HTG'ye neden olmaktadır. Novel mutasyon, yeni keşfedilen, aynı gen üzerinde farklı bir genetik değişiklik olarak tanımlanmaktadır. Yeni veya de novo mutasyon ile aynı anlamda kullanılmamaktadır. Amacımız primer hipertrigliseridemili olguların monogenik formların mutasyonlarını ortaya koymak ve doğru tedavi düzenlenmesine yardımcı olmaktır. Bu yazımızda monogenik hipertrigliseridemili olgularda saptanan novel mutasyonlar tartışılacaktır.

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi polikliniklerine başvuran ve TG düzeyi  $\geq 500$  mg/dL olan 109 hasta alındı. Hastalarda LPL, APOC2, APOE, LCAT, APOA5, GPIHBP1, ANGPTL3 ve LMF1 mutasyonları çalışıldı. Mutasyonlar yeni nesil dizi analizi yöntemiyle belirlendi.

109 hastadan 55'inde (%50.5) mutasyon saptandı. 37 (%33.9) vakada LPL, 6 (%5.5) vakada APOA5, 4 (%3.7) vakada APOC2, 4 (%3.7) vakada LMF1, 2 (%1.8) olguda APOE, 1 (%0.9) olguda LCAT, 1 (%0.9) olguda ANGPTL3 mutasyonu saptandı. 109 hastanın hiçbirinde GPIHBP1 mutasyonu saptanmadı. Saptanan mutasyonlar içinde 8 novel mutasyon belirlendi. Novel mutasyonlardan altısı (%75) LPL geninde, biri (%12.5) LMF1 geninde ve biri (%12.5) de ANGPTL3 geninde idi. Novel LPL mutasyonlarının hepsi intron 1'de idi, beşi (83.3) homozigot (üçü c.89-1G>A ve ikisi c.89-2A>G) ve biri (%16.7) heterozigot (c.89-1G>A) olarak tespit edildi. Novel LMF1 mutasyonu homozigot p.G292R(c.874G>A) ekzon 6'da belirlendi. Novel ANGPTL3 mutasyonu heterozigot p.R440W (c.1318A>T) ekzon 7'de belirlendi.

Literatürde LPL geninde saptanan novel mutasyonlardan Liu ve ark. ailesel şilomikronemi sendromuyla başvuran Çinli bir kadında iki yeni bileşik heterozigot LPL mutasyonu (c.406G> C ve c.829G> C) bildirilmiştir. Chen ve ark. hipertrigliseridemiye sekonder akut pankreatit ile başvuran bir hastada LMF1 geninde ekzon 7'de yeni ve heterozigot anlamsız bir varyant olan c.1024C>T (p.Arg342) mutasyonu bildirilmiştir. ANGPTL3 ile ilgili novel mutasyon bizim olgumuz dışında literatürde henüz bildirilmemiştir. Çalışmamızda saptanan mutasyonlar ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirilmektedir. Saptanan değişikliklerin etkilerinin tam olarak belirlenebilmesi için fonksiyonel çalışma yapılması ve hastaların uzun dönem takipleri gerekmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** PRİMER HİPERTRİGLİSERİDEMİ, LİPOPROTEİN LİPAZ (LPL), LİPAZ MATURASYON FAKTÖRÜ 1 (LMF1), ANGPTL3

# S09 - PTPN11 MUTASYONLU NOONAN SENDROMLU OLGULARIMIZIN UZUN DÖNEM İZLEM ÖZELLİKLERİ

## Sözel Bildiri

**Gülin KARACAN KÜÇÜKALİ<sup>1</sup>, İclal OKUR<sup>1</sup>, Şenay SAVAŞ ERDEVE<sup>1</sup>, Nursel MURATOĞLU ŞAHİN<sup>1</sup>, Melikşah KESKİN<sup>1</sup>, Semra ÇETİNKAYA<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Ve Çocuk Sağlığı Ve Hırsalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Noonan Sendromu (NS), otozomal dominant kalıtılan, her iki cinsiyeti etkileyen genellikle karakteristik fenotipik özelliklerin eşlik ettiği multisistem bir hastalıktır. Sıklığı 1/1000-2500 arasında değişmektedir. Tipik yüz görünümü (hipertelorizm, pitozis, uzun filtrum, yüksek damak, düşük kulak, düşük ense saç çizgisi), kardiyak anomaliler (özellikle sağ kalp anomalileri), boy kısalığı, ılımlı zeka geriliği ve inmemiş testis bu sendromun özellikleridir. Bu çalışmada; NS tanılı olgularımızın gentotipik ve fenotipik özellikleri ile birlikte uzun dönem izlemlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Boy kısalığı nedeni ile 01.01.2010-31.12.2020 yılları arasında kliniğimize başvuran van der Burgt kriterleri (1) ile NS tanısı düşünölen ve genetik analiz yapılan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların genetik, klinik ve izlem verileri geriye dönük dosya bilgilerinden tarandı.

PTPN11 geni taranan 29 olgunun 11'inde heterozigot, birinde polimorfizm varyant saptandı (12/29, %41). Olguların genetik, klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Heterozigot mutasyon saptanan 11 olguya büyüme hormonu (BH) tedavisi verildi. BH tedavisi alan 11 olgunun başvuru ortalama yaşları 9,35±3,35 yıl (3,5-14,5) yıl, ortalama boy SDS değerleri -3,11±1,10 [-5,33-(-1,98)], ortalama hedef boyları 162,7±7,2 (154,5-174) cm, hedef boy SDS değerleri -1,40±1,12 [-3,44-(-0,36)], ortalama kemik yaşları 7,5±2,96 (1,5-12,5) yıl idi. BH tedavi süreleri 3,01±1,96 (0,25-7,1) yıl, ortalama izlem süreleri 7,56±2,91 (3,1-11,5) yıl idi. BH tedavisi ile nihai boya ulaşan 9 olguda tedavi ile ortalama delta boy SDS 0,16± 0,54 [(-0,73- (1,08)] idi. Olgularda herhangi bir yan etki gözlenmedi. VKİ değerleri tedavi ile aynı kaldı. Olgulardan ikisi hariç diğerlerinde sağ kalp anomalisi, inmemiş testis, hafif zeka geriliği, hipotiroidi, işitme kaybı gibi ek anomaliler bulunuyordu.

NS RASopati olarak bilinen RAS/MAPK sinyal yolağını etkileyen genetik etiyojisi heterojen bir hastalık grubudur. NS'ye neden olduğu bilinen genler; PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1, BRAF, SHOC2, RIT1 genleridir. PTPN11 mutasyonlu NS olgularında; kanser riski oluşturmaktan BH tedavisi verilebildiği yönünde yeterli çalışma bulunmaktadır. Ülkemizden 15 merkez verisinin değerlendirildiği çok merkezli çalışmada, 124 olgudan (39'unda PTPN11 mutasyonu mevcut) 47'si BH tedavisi almış, tedavi ile birinci yıl boy SDS değerinde 0,4±0,44 SDS, ikinci yıl 0,75±0,55 SDS, üçüncü yıl 0,76±0,41 SDS iyileşme bildirilmiştir (2). Tetkik ve izlem verileri arasındaki değerşkenliği azaltmak ve genetik olarak homojenite olan bir grupta deneyimlerimizi sunmanın yeni bir veri olduğunu düşünmekteyiz. Olgularımızda; literatürdekine benzer olarak BH ile vücut kompozisyonunun iyileştiği, VKİ'nin değerşmediği, ciddi yan etki gözlenmediği saptandı. Referanslar: 1)van der Burgt I. Noonan Syndrome. Orphanet J Rare Dis 2007;2:4. 2)Şıklar Z, Genens M, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Darendeliler F, Bundak R, et al. The Growth Characteristics of Patients with Noonan Syndrome: Results of Three Years of Growth Hormone Treatment: A Nationwide Multicenter Study. J CLin Res Pediatr Endrocrinol 2016;8:305-312.

**ANAHTAR KELİMELELER:** NOONAN SENDROMU, PTPN11, BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ



# S10 - İLK KEZ SAPTANAN PROP-1 MUTASYON ÇEŞİDİNE BAĞLI KOMBİNE HİPOFİZER YETMEZLİĞİ OLAN 5 KARDEŞİN 20 YILLIK TAKİPLERİNDE ÖĞRENDİKLERİMİZ

## Sözel Bildiri

### Mehmet GÜVEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Şırnak Devlet Hastanesi,

PROP-1'deki mutasyonlar, hem ailesel hem de sporadik konjenital kombine hipofiz hormonu eksikliğinin en yaygın nedenidir. PROP-1 mutasyonu ile ilişkili, büyüme hormonu; TSH; LH ve FSH; PrL; ve bazen ACTH eksikliği görülebilir. Bu sunumumuzda, literatürde ilk kez tespit edilen PROP-1 mutasyonuna bağlı kombine hipo-fizer yetmezliği olan beş kardeşin 20 yıllık gözlemini sunacağız.

1.derecede akraba olan anne ve babanın, tüm çocuklarında (5 çocuk) çocukluk döneminde boy kısalığı sonrası farkedilen kombine hipofiz hormonu eksikliği 20 yıl önce araştırılmamış. 5 kardeşte (3 erkek, 2 kız) boy kısalığı nedeniyle o dönem büyüme hormonu tedavisi almış. Şu an 5 kardeş erişkin yaşta ve boy kısalığı hiçbir kardeşte mevcut değil. Bakılan genetik incelemede PROP-1 geninde intron 1'de homozigot c.109+ 2T> G değişimi görülmüş olup bu değişim daha önce literatürde bildirilmemiştir. Kardeşler, erişkin döneme geçtiklerinde büyüme hormonu tedavisi günlük 0.3mg/gün olarak idame ettirildi. Fakat büyüme hormonu tedavisini erişkin dönemde kullanmak istemediklerinden devam ettirmediler. Kardeşlerin özellikleri ve kullandığı ilaçlar bulgulara sunulmuştur. Tüm kardeşlerde hipogonadotropik hipogonadizm, santral hipotiroidi ve prolaktin düşüklüğü mevcuttu. 5. kardeş ise diğerlerinden farklı olarak santral adrenal yetmezliği de mevcuttu. Kardeşler, puberte döneminden beri düzenli takip ve tedavi olduklarından dolayı boy uzunlukları, sekonder seks karakterleri ve kemik yapıları normaldi. Anne ve baba kırsal kesimde yaşadığından dolayı genetik analiz için ısrarla çağrılmalarına rağmen gelemeliklerinden yapılamamıştı.

1.kardeş; 37 y, erkek, evli (1 çocuğu var), Testosteron ampul (21 günde bir), LT4 100 mcg (günlük) kullanıyor. 2.kardeş; 34 y, bayan, evli, şu an gebe (ilk çocuk), OKS (gebelik öncesi) ve LT4 125 mcg (günlük) kullanıyor. 3.kardeş; 32 y, bayan, evli, 2 çocuk, OKS ve LT4 100 mcg (günlük) kullanıyor. 4.kardeş; 28 y, erkek, evli, çocuk yok (çocuk istemi var), Koriogonadotropin alfa 250 mcg (haftalık), Menotropin 450 IU (haftalık), LT4 100 mcg (günlük) kullanıyor. 5.kardeş; 20 y, erkek, bekar, LT4 100 mcg (günlük), Koriogonadotropin alfa 250 mcg (haftalık), Prednizolon 5 mg (günlük) kullanıyor.

PROP-1 mutasyonuna sahip bireyler düzenli takip ve tedavi edildiklerinde hayatlarını sağlıklı insanlar gibi uzun süre rahatça idame ettirebilirler. Ayrıca bu ailede saptanan yeni çeşit PROP-1 mutasyonu, bu sunum ile ilk defa literatürde bildirilmiş olacaktır.

**ANAHTAR KELİMELER:** KOMBİNE HİPOFİZER YETMEZLİK, PROP-1 MUTASYONU, YENİ BİR MUTASYON

# S11 - BOY KISALIĞI VE MADELUNG DEFORMİTESİ OLAN ÇOCUKLARDA SHOX GEN PATOLOJİLERİ

## Sözel Bildiri

**Merve ŞAKAR<sup>1</sup>, Nursel MURATOĞLU ŞAHİN<sup>1</sup>, Semra ÇETİNKAYA<sup>1</sup>, Gülin KARACAN KÜÇÜKALİ<sup>1</sup>, Erdal KURNAZ<sup>1</sup>, NAZ GÜLERAY LAFCI<sup>2</sup>, Şervan ÖZALKAK<sup>1</sup>, Zehra AYCAN<sup>3</sup>, Şenay SAVAŞ ERDEVE<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, <sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Kliniği, <sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara,

SHOX geni, X ve Y kromozomlarının kısa kolundaki Xp22.33 ve Yp11.32'nin psödotozomal bölgesinde (PAR1) bulunur ve ekstremite gelişimi sırasında önemli bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapan nükleer bir proteini kodlar. SHOX eksikliği monogenik boy kısalığının en sık nedenidir ve oldukça değişken fenotipli kısa boya neden olur. SHOX alelinin her ikisindeki defekt veya eksiklik ile ortaya çıkan Langer Mezomelik Displazisinde mezomeli ve ekstremite deformitesi ile birlikte ciddi cücelik; tek alelde defekt veya eksiklik ile ortaya çıkan Leri-Weill diskondrosteozisinde orantısız boy kısalığı, Madelung deformitesi ve mezomeli görülürken; başka hiçbir belirgin klinik belirti olmaksızın idiyopatik kısa boy ile de prezente olabilirler. Fenotipik özellikleri hafif olan olguların, özellikle iskelet orantısızlıkları ve Madelung deformitesinin henüz ortaya çıkmadığı okul öncesi çağda teşhisi zordur. Antropometrik ölçümler, aile öyküsü, dismorfizmelerin varlığı veya el bilek ve ön kol röntgenindeki özel radyolojik bulgular boy kısalığı olan olgularda tanıya yol gösterici olmaktadır. Genetik çalışmalarda en sık SHOX geninde delesyon görülmekle birlikte nadir de olsa duplikasyonlar ve mutasyonların da Leri-Weill diskondrosteozisi ve idiyopatik boy kısalığına neden olduğu bilinmektedir. Literatür verileri, rekombinant insan Büyüme Hormonu (rhGH) tedavisinin, özellikle erken çocukluk döneminde başladığında, SHOX eksikliği olgularında büyüme paternini iyileştirdiğini göstermektedir. Bu çalışmada, boy kısalığı ile endokrin polikliniğine başvuran, el-bilek grafisinde Madelung deformitesi saptanan olgularda SHOX gen patolojilerini saptamayı ve bu olguların klinik, laboratuvar özellikleri ve büyüme hormonu tedavisine yanıtlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Boy kısalığı ile endokrin polikliniğine başvuran ve el-bilek grafisinde Madelung deformitesi saptanan 23 olgunun 21'ine SHOX gen patolojileri açısından öncelikle SHOX geni FISH analizi, 2 olguya microarray testi yapıldı. Madelung deformitesi için; distal radyal epifizin üçgenleşmesi, distal radius ulnar kenarında lusensi, radius diyafizinde genişleme ve radiusta eğrilme, 4. ve 5. metakarp kısalığı, karpal kemiklerin piramidasyonu, distal radyal metafizde konveksite kriterleri alındı. Fish analizinde delesyon saptanmayan olgulara SHOX geni dizi analizi ve MLPA testi yapılması planlandı.

Yirmi üç olgunun 13'ünde (%56) SHOX geninde patoloji saptandı. Olguların büyük bir kısmında (12 olgu) SHOX geninde delesyon saptanmış olmakla beraber bir olguda duplikasyon saptandı ve bu olgunun fenotipik özellikleri Leri-Weill diskondrosteozisi ile uyumluydu. Bir olgunun karyotipi mozaik Turner ile uyumlu idi, bu olguda orantısız boy kısalığı, Madelung deformitesi ve mezomeli olması nedeniyle SHOX gen analizi yapıldı, delesyon saptandı ve olguya Langer Mezomelik Displazi tanısı konuldu. Bir olguda SHOX delesyonuna eşlik eden 6p duplikasyonu mevcuttu. Bir olguda 9. kromozomda inversiyon saptandı ve gonadal yetmezlik açısından izleme alındı. Olguların klinik özellikleri, antropometrik ölçümleri, büyüme hormonu tedavisi başlangıç yaşları, başlangıç boyları ve tedavi yanıtları değerlendirildi. On üç olgunun 9'u (%69,2) kız, 4'ün erkekti. On olgu term doğmuştu ve ortalama doğum ağırlıkları 2671 (2000-3310) gr' dı. İki olgunun annesinde Madelung deformitesi ve boy kısalığı mevcuttu. Başvuru yaşı ortalama 6,4 yıl (0,5-14,3), başvurudaki boy ortalaması 102,8 cm (57-138,9), ortalama boy SDS -2,97 [(-4,88)-(-0,56)], vücut ağırlığı ortalaması 23,6 kg (5,8-46,7), ortalama vücut ağırlığı SDS -1,03 [(-3,46) - (2,39)], vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 19,7kg/m<sup>2</sup> (15,1-27,1), ortalama VKİ SDS 1,06 [(-0,8)-(3,69)], 9 olgu prepubertal, 4 olgu pubertaldı. Tanı yaşı ortalaması 9,4 yıl (2,9-20) idi. Kulaç boyu/boy oranı ortalama %93 (n=8), oturma yüksekliği/boy oranı ortalama %56 (n=7), önkol/üstkol oranı ortalama 0,96(n=7) saptandı. Tüm olgularda değişken derecede Madelung deformitesi mevcuttu. Bir olguda skolyoz, 3 olguda muskuler hipertrofi, 3 olguda kubitüs valgus, 3 olguda kısa boyun, 7 olguda mezomeli vardı. Kemik yaşı- takvim yaşı farkı ortalama -0,7 yıl [(-2,5)-(2,4)] idi. Dokuz olguya büyüme hormonu tedavisi verildi. Büyüme hormonu (BH) tedavisi başlangıç yaş ortalaması 6,6 yıl (2,4-10,6), tedavi başlangıcındaki ortalama boy 104,7 cm (73-130,5), boy SDS ortalama -2,8 [(-4,74)-(-0,45)] idi. BH ile 1. yıl uzaması ortalama 8,6 cm (n=8), 2. yıl uzaması ortalama 6,5 cm (n=4), 3. yıl uzaması ortalama 7,6 cm (n=2), 4. yıl uzaması ortalama 7 cm (n=2) idi. Bunlardan üç olgunun tedavisi tamamlandı ve bu olguların tedavi alma süresi ortalama 24,6 ay (12-58), final boy ortalaması 143 cm (133,3-160) idi. Beş olgunun büyüme hormonu tedavisi devam etmektedir. Bir olgu 11 ay büyüme hormonu aldıktan sonra ailenin isteğiyle tedavisi kesildi.

Çalışmamızda boy kısalığı ve Madelung deformitesi olan olgularda SHOX gen patolojisini %56 oranı bulduk ve bu patolojilerin çok büyük bir kısmı SHOX gen delesyonuydu. Çok nadir olarak bildirilen SHOX gen duplikasyonu 1 olgumuzda klinik bulgulara yol açmıştı. SHOX gen defektlerine diğer kromozomal anomalilerin eşlik edebileceğini belirledik. Tüm bu yönleriyle SHOX gen defektlerini ele almak istiyoruz.

**ANAHTAR KELİMELEER: BOY KISALIĞI, BÜYÜME HORMONU, MADELUNG DEFORMİTESİ, SHOX GENİ**

# S12 - HİPOFOSFATEMİK RİKETS GENETİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRMESİNDE TEK MERKEZ DENEYİMİ

## Sözel Bildiri

**Yasemin DENKBOY ÖNGEN<sup>1</sup>, Erdal EREN<sup>1</sup>, Şehime Gülsün TEMEL<sup>2</sup>, Meltem BUHUR PİRİMOĞLU<sup>1</sup>, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ<sup>2</sup>, Kadriye Cansu ŞAHİN<sup>1</sup>, Halil SAĞLAM<sup>1</sup>, Ömer TARIM<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD Çocuk Endokrinoloji BD, <sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD,

Hipofosfatemik rikets (HR) nadir görülen, renal fosfor kaybıyla ortaya çıkan bir rikets tipidir. Fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF23) sinyal veya sekresyon artışına yol açan birçok genetik mutasyon altta yatan sebebi oluşturmaktadır. En sık kalıtsal HR formu X'e bağlı HR olup otozomal dominant HR, otozomal resesif HR, kontrolsüz FGF23 üretimine ikincil izole akkiz hipofosfatemi (McCune Albright sendromu-MAS), tümörün indüklediği osteomalazi, iyatrojenik rikets ve ailevi hiperkalsiürik rikets görülen bazı formlardır. Burada kliniğimizce çeşitli nedenlerle HR olgularının klinik ve genetik sonuçları tartışılmıştır.

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji kliniğince izlenen 0-18 yaş aralığında HR tanısı konan 20 farklı aileden 24 hasta dahil edildi. Kalsiyopenik rikets olguları çalışma dışında bırakıldı. Klinik olarak ön tanısı olan olgularda öncelikli şüphelenilen gen çalışıldı. Diğer olgularda sırasıyla PHEX, CLCN5, FGF23 ve SLC34A3 genleri çalışıldı. İstatistiksel analiz IBM SPSS 22.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortanca (min-maks) veya ortalama±SD olarak ifade edildi.

Olguların şikâyet başlama yaşı ortanca 18 ay (4 ay-11 yaş) iken, tanı yaşı ortanca 5 yaş (4 ay-11 yaş) olarak bulundu. Kız:erkek oranı 1,4:1'di. En sık başvuru şikâyeti kemiğe bağlı şikâyetler (%33,3 bacaklarda eğrilik, %12,5 içe basarak yürüme, %8,3 kemik kırığı ve %4,2 kalça ağrısı) olup aile öyküsü nedeniyle başvuru (%16,7), böbrek taşı (%12,5), erken ergenlik şüphesi (%12,5) diğer nedenlerdi. HR saptanan 24 hastadan 5'ine MAS tanısı konurken, 2 olgu kemoterapiye ikincil HR olarak izleme alındı. Geriye kalan 17 olgunun 16'sına genetik çalışma yapıldı. 16 olgunun 11'inde (%68,8) PHEX, 1 olguda (%6,25) OCRL, 1 olguda (%6,25) SLC34A3 ve 1 olguda (%6,25) SLC34A1 gen mutasyonu saptandı. Dizigotik ikiz olgulardaysa (%12,5) PHEX, CLCN5, FGF23 ve SLC34A3 gen mutasyonları çalışılmasına rağmen mutasyon saptanmadı. PHEX mutasyonu ile izlenen olguların ortanca şikâyet başlama yaşı 15 ay (4 ay-3 yaş), ortanca tanı yaşı ise 2 yıl (4 ay-10 yaş), kız erkek oranı 1.75:1 saptandı. Başvuru şikâyeti %45,5'inde bacaklarda eğrilik iken, %18,2'sinde içe basarak yürümeydi. Kalan olgular ailede benzer hastalık olması nedeniyle kontrol amacıyla tetkik edilmişti (%36,4). Tanı ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortanca SDS'si sırasıyla -0,41, -1,68, 0,26 olarak bulundu. Tanı anındaki kalsiyum  $9,6\pm 0,53$  mg/dl, fosfor  $2,5\pm 0,52$  mg/dl, alkalem fosfataz (ALP)  $528\pm 150,5$  U/l, parathormon (PTH)  $107,8$  ng/l ( $35,6-273$ ) ve tübüler fosfor reabsorpsiyonu (TPR)  $\%71,9\pm 15,7$  olarak bulundu. Tanı kemik dansitometrisi (DEXA) Z skoru +1,4 idi. 5 aylık erkek olguda sendromik yüz görünümü, klavikula kırığı öyküsü, bilateral katarakt, nefrokalsinozis ve HR saptanması nedeniyle yapılan genetik çalışmada OCRL gen mutasyonu saptanarak okulosebrebrenal sendrom tanısı kondu. İlk kez 6 aylık ve 5 aylıkken nefrokalsinozis nedeniyle izleme alınan 9 yaşındaki kız ve 5 yaş erkek hastalarda hipofosfatemi de saptanması nedeniyle HR tanısı konuldu. Genetik çalışmada ilk olguda SLC34A3 geninde, ikinci olguda SLC34A1 birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Altı yaşında bacaklarda eğrilik nedeniyle başvuran olguda HR dışında proksimal renal tübüler asidoz (RTA) bulguları ve 2. derece kuzen evliliği mevcutken, ailede benzer şikâyeti olan yoktu. Fanconi-renal tübüler sendrom ön tanısı ile izleme alınan bu olguda genetik çalışma yapılamadı. 2 yaşlarında HR tanısı konularak kalsitrol ve fosfat tedavisi başlanan dizigotik ikiz erkek olgularda PHEX, CLCN5, FGF23 ve SLC34A3 gen mutasyonları çalışıldı, mutasyon saptanmadı. Ewing sarkomu tanısıyla kemoterapi almış olan 11 yaş kız olguda uzun kemik kırığı ve HR, nöroblastoma nedeniyle kemoterapi almış 5 yaş kız olguda da vertebralarda çökme fraktürü ve HR saptandı. Kemoterapiye ikincil HR düşünülen olgulara fosfat ve kalsiyum tedavisi ve DEXA Z skoru -3,4 olması nedeniyle ilk olguya bifosfonat tedavisi başlandı. MAS ile izlenen olguların ortanca tanı yaşı 8 yaş (6-10) idi. İki olgu puberte prekoks şüphesi, bir olgu kemik kırığı ve bir olgu kalça ağrısıyla başvurdu. Tanı kalsiyum  $9,42\pm 0,41$  mg/dl, fosfor  $3,1,4\pm 0,92$ , ALP 799 (180-1203), PTH 50,1 (27,2-84) ve TPR  $\%85,2\pm 10$  idi. Tüm olgularda tanı anında café au lait lekesi ve fibröz displazi saptanırken puberte prekoks ile başvuran üç olguda over kistleri mevcuttu. İki olguya tekrarlayan kemik kırığı ve DEXA Z skorları -2,7 ve -5,2 olması nedeniyle bifosfonat, dört olguya kalsitriol ve fosfat tedavisi başlandı.

Kalsiyum ve fosfor kemik mineralizasyonunda önemli role sahiptir ve PTH, 1,25-hidroksi vitamin D ve FGF23 gibi çeşitli moleküllerle kontrol edilmektedir. HR gelişiminde genetik mutasyonlar önemli rol oynamaktadır. Çoğu olguda erken yaşta bulgular ortaya çıkmakla birlikte tanı konması çalışmamızda da belirttiğimiz gibi gecikebilmektedir. Çalışmamızda PHEX mutasyonu saptanan HR olgularının semptom başlama ve tanı yaşı arasında anlamlı fark saptanmazken tüm olgular ele alındığında anlamlı fark saptandı; özellikle nefrokalsinozis ile karşımıza çıkan hiperkalsiüri ile eşlik ettiği HR olgularında tanının gecikebileceğini göstermektedir. Bacaklarda eğrilik, nefrokalsinozis bulgularıyla başvuran olgularda etiyojijiye yönelik tetkikler yapılmalı ve olgular izleme alınmalıdır. Puberte prekoks, hipertiroidi, kemik kırıkları olanlarda cilt bulguları dikkatle incelenmeli gerekirse kemik grafileri çekilerek MAS dışlanmalıdır. Klasik tedavi tanı konur konmaz kalsitriol ve fosfat başlanması olup (hiperkalsiürik olgularda yalnızca fosfat) özellikle FGF-23 artışı ile giden HR olgularında yeni tedavi modalitesi Burosumab kullanımının TPR'yi arttırarak serum fosforu arttırdığı, büyümeyi iyileştirdiği ve riketsin düzelmesine fayda sağladığı bildirilmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** HİPOFOSFATEMİK RİKETS, PHEX GENİ, MCCUNE ALBRIGHT, FGF23

# S13 - GENÇLERDE GÖRÜLEN ERİŞKİN TİPİ DİABET (MODY) OLGULARINDA MUTASYON PROFİLİNİN İNCELENMESİ

## Sözel Bildiri

**Biray ERTÜRK<sup>1</sup>, Diğdem BEZEN<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, <sup>2</sup>Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye,

Gençlerde görülen erişkin tipi diabet (MODY), diabet vakalarının %1-2'sini oluşturmaktadır. Monogenik kalıtıma sahip olduğu bilinen MODY zaman zaman klinik olarak poligenik multifaktöriyel tip 2 diabet ile karıştırılabilmektedir. Bu çalışmada, MODY diabet ön tanısı ile genetik danışma ve mutasyon analizine yönlendirilen olgularda MODY genlerindeki mutasyon durumu araştırılmıştır.

Merkezimizde 2017-2020 yılları arasında MODY diabet araştırılan ve bu nedenle mutasyon analizi yapılmış olan ardışık 87 hastaya ait HNF1A, HNF4A, HNF1B ve GCK mutasyon analizi sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Olguların %66'sı (n=57) çocukluk çağında ve %63'ü (n=55) erkekti. Ortanca yaş  $14\pm 12.7$  (yaş aralığı: 2-49) idi. HbA1c düzeyleri olguların %44'ünde (n=38)  $\geq 5.7$ , %27'sinde (n=23)  $\geq 6.5$  olarak saptanırken kan glukoz düzeyleri olguların %48'inde 110 mg/dl'nin üstündeydi. Olguların 18'inde (%21) araştırılan dört genden birinde mutasyon mevcuttu. En sık mutasyon oranı GCK geninde (n=12; %14) bulunmuş olup daha az sıklıkla HNF1A geninde (n=3; %4), HNF1B (n=2; %2) ve HNF4A (n=1; %1) genlerinde mutasyon görüldü. GCK mutant olan 12 olgudan 5'inde heterozigot c.506A>G (p.Lys169Arg) mutasyonu, 3'ünde heterozigot c.440delG (p.Gly147Alafs) mutasyonu saptandı. HNF1A mutant tüm olgularda heterozigot c.1660G>C (p.Gly554Arg) mutasyonu vardı. HNF1B mutasyonları heterozigot c.514 T>C (p.Tyr172His) ve c.793G>A (p.Val265Met) idi. Olguların hiçbirinde birden fazla gende eş zamanlı mutasyon izlenmedi ancak HNF4A mutant olguda yeni tanımlanan iki ayrı mutasyon mevcuttu (heterozigot c.211C>G (p.His71Asp) ve heterozigot c.1130-3C>G). Nonpatojenik varyantlar en sık HNF1A geninde bulundu (n=43; %49).

Çalışma grubumuzda en sık MODY2 (GCK mutant) (%14) saptanmış olup sonuçlarımız, tek merkeze başvuran olguları kapsadığı halde, ülkemizde yapılmış önceki çalışmalarla uyumludur. Ancak dünya genelinde en sık MODY3 (HNF1A mutant) görüldüğü bildirilmektedir. Bu durum popülasyonel farklılıklara atfedilebileceği gibi serimizde yeni tanımlanan mutasyonlar da saptanmıştır. Halihazırda yeni keşfedilmekte olan MODY tiplerinin varlığı da bu hastalığın patogenezinde rol oynayan genler hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığımızı işaret etmektedir. Ülkemizde MODY gen haritalamasının yapılabileceği çok merkezli çalışmalar bu konuda daha aydınlatıcı olacaktır.

**ANAHTAR KELİMELEER:** MODY, DİABET, MUTASYON

# S14 - NEW RESULTS OF MONOGENIC DIABETES IN ANALYSIS OF CAUSATIVE GENES BY NEXT GENERATION SEQUENCING: SINGLE CENTER FINDINGS

## Sözel Bildiri

**Ersen KARAKILIC<sup>1</sup>, Fatma SILAN<sup>1</sup>, Emre Sedar SAYGILI<sup>2</sup>, Gonca Gül ÖNDÜÇ<sup>3</sup>, Uğurcan AĞCAOĞLU<sup>3</sup>,**

<sup>1</sup>Çanakkale 18 Mart Üniversitesi/İç Hastalıkları ABD/ Endokrinoloji BD, <sup>2</sup>Çanakkale 18 Mart Üniversitesi/Tıbbi Genetik ABD, <sup>3</sup>Çanakkale 18 Mart Üniversitesi,

Although monogenic diabetes constitutes a small portion of cases with diabetes, recognition of monogenic diabetes and detection of new mutations have been increased in recent years. The majority of monogenic diabetes consists of Maturity onset diabetes of the young (MODY). Neonatal diabetes and some rare genetic diabetes forms are also in this group. Getting the correct diagnosis of monogenic diabetes can dramatically change the treatment and detection of new mutations may provide a better understanding of diabetes pathogenesis.

We analyzed the results of 36 patients whose monogenic diabetes-related gene panel was studied in the last 2 years in our center. The panel, with a total of 23 genes, included MODY-related genes and neonatal diabetes-related genes. Some genes associated with hyperglycemic hypoglycemia have also been studied in this panel. Genetic analysis was studied with Next Generation Sequence Analysis (NGS) method after DNA isolation from peripheral blood and the results were analyzed with Ion Reporter v5.6 and IGV Software.

Mutations were detected in 20 (55.5%) of 36 cases. 7 (35%) of the detected 20 mutations were new mutations. 20 cases meet all MODY clinical criteria and the mutation rate of those was 55%. In total, 9 patients had more than one mutation. Seven patients have ABCC8 mutations, six have PDX1, six have GLIS3, five have ZFP57, four have GCK, three have HNF1A, three have GLUD1, one has HNF4A, one has KLF11, one has HADH, one has NKX2-2 and one has INSR mutations. All patients with GCK mutation had been diagnosed at childhood or young ages and had mild diabetes. They were managed only with dietary and lifestyle and they had no diabetes complications. One of them had the GCK c.547G>A missense mutation and was diagnosed with diabetes at the age of two but her parents had no diabetes. The KLF11 c.514G>A mutation was new. This case was a 57-year-old woman and was diagnosed with diabetes at the age of 10. She had diabetic proliferative retinopathy and diabetic polyneuropathy. There were three generations of diabetes history typical for MODY. There were 3 cases with the HNF1A mutation. One of those with HNF1A mutation was accepted as Type 1 diabetes mellitus due to very low C-peptide and anti-GAD positivity. The two cases with HNF1A mutation were the mother and her daughter. Both do not meet the diabetes diagnostic criteria. Multiple mutations were detected in the analysis of 6 cases from the same family. Mutations in PDX1, GLUD1, ABCC8, GLIS3, ZFP57 genes were detected in this family. The family was a typical MODY family with clinical features. The NKX2-2 gene c.\*73G>A mutation was new. The case was 43 years old and was diagnosed with diabetes 6 years ago. The last HbA1C was 7.5% with oral antidiabetic treatment. There was typical family history for MODY. There was one patient with HNF4A mutation. Simultaneous GLIS3 mutation was also detected. He was 23 years old and had been diagnosed with diabetes 7 years ago. HbA1C was 10.1% with only oral antidiabetic treatment. Three different mutations were detected in the ABCC8 gene and two of them were new mutations. All ABCC8 mutations were accompanied by another gene mutation. It was a new mutation detected in the INSR gene. This patient was 4 years old and was diagnosed with diabetes at the age of 2. She was on basal and bolus insulin therapy and her recent HbA1C was 7.7%. Her parents did not have diabetes. Homozygous HADH mutation was found in one of our patients, and the clinical course was compatible with hyperinsulinemic hypoglycemia. A new mutation was detected in the GLIS3 gene in one patient. However, this patient was accepted as Type 1 diabetes mellitus due to clinical findings and a very low C-peptide level. Although nine patients met the clinical MODY criteria, no mutation was detected.

This study contains data from a single center in Turkey and aims to contribute knowledge of the monogenic diabetes genotype-phenotype relationship. We detected some new mutations and reviewed the clinical findings of previously known mutations. However, mutations can be detected in only half of the cases clinically diagnosed with MODY, which indicates that more studies are needed on monogenic diabetes.

**ANAHTAR KELİMELER:** MODY, MONOGENİK DIABETES



# S15 - MONOGENİK DİYABETTE HEDEFLENMİŞ YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ VE TÜM EKZOM SEKANSLAMA YÖNTEMİ İLE MOLEKÜLER GENETİK TANI VE SORUMLU ADAY GENLERİN ARAŞTIRILMASI

## Sözel Bildiri

Damla GÖKŞEN<sup>1</sup>, Ferda EVİN<sup>1</sup>, Esra IŞIK<sup>1</sup>, Samim ÖZEN<sup>1</sup>, Tahir ATİK<sup>1</sup>, Neşe AKCAN<sup>2</sup>, Behzat ÖZKAN<sup>3</sup>, Muammer BÜYÜKİNAN<sup>4</sup>, Mehmet Nuri ÖZBEK<sup>5</sup>, Şükran DARCAN<sup>1</sup>, Hüseyin ONAY<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, <sup>2</sup>Yakın Doğu Üniversitesi, <sup>3</sup>T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, <sup>4</sup>Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, <sup>5</sup>Diyarbakır Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, <sup>6</sup>Multigen Sağlık Hizmetleri

MODY; klinik ve genetik olarak heterojen tek gen kusuru sebebiyle ortaya çıkan nadir görülen diyabet tipidir. Bugüne kadar 14 farklı gen tanımlanmıştır. Klinik olarak MODY tanısı konulmasına rağmen moleküler analizler sonucunda bilinen genlerde varyant saptanmayan olgular nedeni ile etiolojide başka genlerin de sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada; MODY'e bütüncül bir genetik tanı yaklaşımı geliştirmek için hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ve tüm ekzom sekanslama yöntemi ile moleküler genetik tanı ve sorumlu aday genlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Moleküler genetik nedeni bilinmeyen MODY ön tanılı 0-25 yaş arasındaki 100 olgu çalışmaya alındı. İlk basamakta ABCC8, GCK, HNF1A, HNF4A, INS, KCNJ11, PDX1, PAX4, TCF2/HNF1B, NEUROD1, KLF11, CEL, BLK ve APPL1 genlerini içeren bir hedeflenmiş yeni nesil dizi analiz paneli (Illumina TruSight One) ile Illumina Nextseq550 platformunda dizi analizi yapıldı. Bu genlerde varyant saptanmayan olgularda tüm ekzom sekanslama yapılması planlandı. Saptanan varyantların patojeniteleri "American College of Medical Genetics and Genomics" (ACMG) kriterleri doğrultusunda belirlendi.

Olguların (%56 kız, %44 erkek), yaş ortalaması 14,5±5,4 yılıdır. Başvuru nedenleri, 50 (%50) olgu rastlantısal hiperglisemi, 39 (%39) olgu poliüri-polidipsi; diğer başvuru nedenleri sırası ile ağırlık kaybı, neonatal diyabet ve ailede diyabet öyküsü olmasıydı. Olguların ortalama ağırlık SDS: -0,2±1,0, boy SDS : 0,3±0,9 ve VKİ SDS: -0,3±1,0 bulundu. Ortalama serum C-peptid düzeyi 1,1±0,9 ng/ml'di. Elli altı (%56) hasta insülin tedavisi almaktaydı ve ortalama günlük insülin dozu 0,15±0,28 Ü/kg olarak saptandı. İlk aşamada hedeflenmiş yeni nesil dizi analiz paneli ile otuz dokuz (%39) olguda 8 farklı gende 33 farklı varyant saptandı. En sık olarak 25 olguda GCK geninde (%25) patojenik varyant bulundu. Yirmi beş olguda saptanan 19 farklı varyantın 13'ünde "missense", 3'ünde "frameshift", 2'sinde "nonsense" ve 1'inde büyük delesyon saptandı. ABCC8 geninde 6 (%6) hastada 6 farklı varyant saptandı ancak 3 olgu hastalıkla ilişkilendirilip bu olgular ABCC8 MODY (% 3) tanısı aldı. 3 ailede segregasyon çalışmaları devam etmektedir. Bir (%1) olguda KCNJ11 geninde heterozigot c.584G>T varyantı saptandı. İki (%2) olguda HNF1A geninde 2 farklı varyant saptandı. Birer olguda BLK, PDX1, PAX4 genlerinde heterozigot varyantlar saptandı. Ancak "VUS" olarak sınıflandırılan bu varyantların hastalık ile ilişkisinin belirlenmesi amacıyla genişletilmiş segregasyon çalışmaları devam etmektedir. Bir olguda KLF11 geninde homozigot, bir olguda ise heterozigot varyant saptanmış olup, homozigot saptanan varyant "benign" olarak sınıflandırıldı ve bu olguya tüm ekzom sekanslama yapılması planlandı. "VUS" olarak sınıflandırılan heterozigot varyant için genişletilmiş segregasyon çalışmaları devam etmektedir. İlk basamakta moleküler etiyojisi aydınlatılmamış 62 olgunun 45'ine; tüm ekzom sekanslama yapılmış olup, analizleri devam etmektedir. Bu analizlerde şu ana kadar 2 aday gen saptanmıştır. Bu genlerle ilgili detaylı analizler devam etmektedir.

Halen TÜBİTAK 1003 projesi kapsamında devam eden çalışmaya alınan 100 olgunun, ilk basamakta hedeflenmiş yeni nesil dizi analiz paneli ile 38'sinde genetik etiyojisi belirlenmiştir. Ayrıca MODY genlerinde 17 yeni varyant (%51,5) saptanarak literatüre önemli katkı sağlanmıştır. Bu yüksek oran hala MODY genleri ile ilgili yeterince genetik analiz yapılmadığını işaret etmektedir. Bu kapsamlı klinik ve genetik değerlendirme sonuçlarının, hem ülkemizde hem de dünyada MODY tanısı konusunda yol gösterici veriler olacağı öngörülmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** MONOGENİK DİYABET, TÜM EKZOM SEKANSLAMA, HEDEFLENMİŞ YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ, ABCC8, GCK, HNF1A

# S16 - MODY TANILI OLGULARIN GENOTİP VE FENOTİP İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## Sözel Bildiri

**Meltem BUHUR PİRİMOĞLU<sup>1</sup>, Erdal EREN<sup>1</sup>, Hüseyin ONAY<sup>2</sup>, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ<sup>3</sup>, Şehime GÜLSÜN TEMEL<sup>3</sup>, Yasemin DENKBOY ÖNGEN<sup>1</sup>, Kadriye Cansu ŞAHİN<sup>1</sup>, Ömer TARIM<sup>1, 5</sup>,**

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Çocuk Endokrinolojisi Bd, <sup>2</sup>Multigen Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi, <sup>3</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Genetik Ad,

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), pankreasın beta hücrelerinin embriyonal gelişimi veya fonksiyonundan sorumlu genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişen, otozomal dominant kalıtılan, monogenik diyabetin en sık nedenidir. Bu çalışmada MODY tanısı alan hastaların klinik özelliklerini tanımlayarak, varyasyon bulunan gen ile klinik özellikler arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlanmıştır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniği'nde 2014-2020 yılları arasında klinik ve laboratuvar olarak MODY tanısı konulan olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Takibinde MODY tanısından şüphelenilen hastalarda GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, INS ve KCNJ11 gen analizleri çalışıldı.

Çalışmaya 22 farklı aileden 25 hasta alındı. Olguların 12'si (%48) kız olup 13'ü (%52) erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $14,5 \pm 4,5$  (5-24) yıl, ortanca tanı yaşı 7 (4-11,5) yıl, ortanca tanı süresi 2 (0-9) yıldır. On dokuz (%76) olguda GCK, 2 (%8) olguda HNF1A, 1 (%4) olguda HNF4A, 2 olguda (%8) HNF1B, 1 (%4) olguda ABCC8 mutasyonu saptandı. Tespit edilen mutasyonların tamamı ACMG (American Collage of Medical Genetic and Genomic) sınıflamasına göre "patojenik" ya da "muhtemel patojenik" olarak tanımlanmıştı. Bu mutasyonlardan 2'si daha önce literatürde bildirilmemişti. Neonatal hipoglisemi öyküsü olan hasta yoktu. Olguların %36'sının (n=9) annesinde gebelik sırasında gestasyonel diyabet öyküsü vardı. HNF1B mutasyonu olan olgulardan birinde tanı öncesinde epididim kisti mevcuttu ve tanı anında kreatinin yüksekliği olması nedeni ile yapılan üriner ultrasonografide sol böbrek hipoplazisi ve her iki böbrekte basit kistler görüldü. HNF1B mutasyonu olan diğer olgu polikistik böbrek hastalığı ile takip edilmekte iken diyabet semptomları gelişti. Başvuru anında GCK mutasyonu dışındaki olguların tamamında, GCK mutasyonu olan olguların ise %42,1'inde (n=8) diyabet semptomları vardı. Semptomu olmayan hastalarda aile öyküsü olması ya da diyabet dışında başka bir nedenle tetkik edilirken hiperglisemi saptanmıştı. GCK mutasyonu olan olgulardan biri ve ABCC8 mutasyonu olan olgu diyabetik ketoz ile başvurdu, diğer 23 (%92) hastada tanı anında yalnızca hiperglisemi mevcuttu. Başvuru anında ortalama HbA1c değeri ve ortanca C-peptid düzeyi GCK mutasyonu olan olgularda  $6,3 \pm 0,25$  ve  $0,87 \mu\text{g/L}$  (0,44 – 4,38), GCK mutasyonu dışındaki olgularda  $9,8 \pm 2,9$  ve  $1,5 \mu\text{g/L}$  (0,4 – 2,9) olarak bulundu. Antikor bakılan olgulardan (n=17) sadece ABCC8 mutasyonu saptanan olguda GAD-65 pozitif olarak sonuçlandı. GCK mutasyonu olan olgulardan 6'sı başvuruda tip 1 DM olarak değerlendirildi ve subkutan insülin tedavisi başlandı. Ancak bu olguların izleminde diyet ile kan şekeri regülasyonu sağlandığı ve insülin tedavisine ihtiyaç olmadığı görüldü. HNF1A mutasyonu olan 2 olgudan biri ilk başvuruda tip 2 DM olarak değerlendirilmiş ve metformin tedavisi başlanmıştı. HNF1A ve HNF4A mutasyonu olan olgular sulfonilüre tedavisine yanıtı idi. HNF1B mutasyonu saptanan olgular ise insülin bağımlı idi. ABCC8 mutasyonu bulunan olguda tek başına sulfonilüre ile kan şekeri regülasyonu sağlanamadı, sulfonilüre ile birlikte subkutan insülin tedavisine geçildi.

MODY, sıklıkla tip 1 veya tip 2 DM ile karışabilmekte ve hastaların tanı almaları gecikebilmektedir. Bu nedenle ailesinde en az 2 nesilde diyabet öyküsü olan, tanı anında otoantikörleri negatif olan, düşük doz insülin ihtiyacı olan ve tanıdan 3 yıl geçmesine rağmen ölçülebilir C-peptid düzeyleri olan tip 1 DM vakalarında ve obezite, akantozis nigrikans ve/veya diğer metabolik sendrom bulgularının eşlik etmediği, ailede en az 2 nesilde obez olmayan diyabetli bireylerin bulunduğu tip 2 DM vakalarında MODY tanısı akla gelmelidir. İlk başvuruda olgularımızın 6'sı tip 1, 2'si tip 2 diyabet olarak izleme almış ve kontrolde MODY'den şüphelenilerek genetik analiz yapıp tanı konmuştu. Bunun yanında diyabet tanısı almış bireylerde diğer organ anomalilerinin (örneğin; genitouriner sistem, hepatobilier sistem) eşlik etmesi durumunda da MODY düşünülmelidir. HNF1B mutasyonu olan 2 olgumuzda eşlik eden renal patoloji olması nedeni ile MODY açısından genetik analiz yapıldı ve olguların tanı alması sağlandı. Genetik olarak HNF1A veya HNF4A-MODY tanısı konulduğunda olguların subkutan insülin tedavisi kesilerek, insülin salınımları arttıran oral sulfonilüre tedavisi ile daha iyi metabolik kontrol sağlanabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** MODY, GCK, HNF1B

# S17 - MODY-2 (GCK-MODY) OLGULARININ KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

## Sözel Bildiri

**Semih BOLU<sup>1</sup>, Özden ÖZTÜRK<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>Adıyaman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, <sup>2</sup>Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı,

Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet (Maturity-Onset Diabetes of the Young-MODY) diyabetli çocukların %1,1-4,2'sini oluşturmaktadır ve prevalansı 2,4-4,6/100,000 olarak bildirilmektedir. Türk popülasyonda MODY-2 (GCK-MODY), MODY'nin en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada GCK-MODY olgularının verilerinin geriye dönük incelenmesi ile bu olguların genel özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2016-2021 yılları arasında merkezimizde takip edilen 9'u kız ve 16'sı erkek olmak üzere toplam 25 CGK-MODY'li çocuk ve adolesan olgulara ait verilerin analizi yapıldı.

GCK-MODY'li hastalarda en sık saptanan mutasyonlar sırasıyla p.Met393Thr (17/25) ve p.Met394Thr (4/25) idi. Hastaların ortalama tanı yaşı 9,1(1,5-16,9) yıl ve ortalama takip süresi 1.6 (1ay-4 yıl) yıl idi. Başvurudaki ortalama vücut kitle indeksi -0,01 (-2,04 ve 2,37) SDS bulundu. Ortalama açlık kan şekeri 116 (83-142) mg/dL, ortalama açlık insülin seviyesi 5,79 (1,24-115,71) IU/mL ve ortalama C-peptid seviyesi 0,87 (0,26-1,89) ng/mL idi. OGTT yapıldığında açlık ve 2. saat kan şekeri farkı ortalama 17,55 (8-46) mg/dl bulundu. Hastaların başvurudaki ortalama HbA1c değeri %6,3 (5,6-7,1) iken, takip süresince ortalama HbA1c değerleri %6,4 (6-7) idi. Ortalama HDL düzeyi 50,2 (38,5-70,8) mg/dL, LDL düzeyi 77,7 mg/dL (45,1-121,6), Total Kolesterol düzeyi 140,1 (101-190) mg/dL ve Trigliserid düzeyi 58,6 (32-86) mg/d saptandı. Hastaların ikisi ailedeki diyabetli bireyler nedeni ile, biri açlığa tahammülsüzlük ve idrar kaçırma, üçü çok su içme ve idrara çıkma yakınması ile polikliniğe başvurmuştu. Diğer 19 olgu rutin kan tetkiki sırasında hiperglisemi saptanması nedeni ile çocuk polikliniklerinden yönlendirilmişlerdi. Hastaların 24'ünün anne veya babasında diyabet öyküsü vardı. Sekiz diyabetli annenin beşinde gestasyonel diyabet öyküsü vardı. İki GCK-MODY'li olguda adacık hücre antikoru pozitif saptandı, diğer olgularda otoantikolar negatif idi. Olguların hiçbirine medikal tedavi başlanmadı ve takiplerinde diyabete ait komplikasyonlar yoktu.

GCK-MODY'de başvuru genellikle rastlantısal olup poliüri, polidipsi ve kilo kaybı gibi semptomlar genellikle yoktur. Genellikle hafif açlık kan şekeri düzeylerinde yükseklik (5.4–8.3 mmol/L) saptanır ve hastaların HbA1c düzeyleri %5,8–%7,6 arasındadır. GCK-MODY'li hastalarda yaşla birlikte glisemide hafif bir bozulma görülür. OGTT yapıldığında 2. saat kan şekeri düzeyindeki artış 55 mg/dl'yi aşmaz. Hastalar rutin laboratuvar incelemeleri yapılırken, aile MODY açısından taranırken veya gebelik sırasında glukoz metabolizması test edilirken tanı alırlar. GCK-MODY'li hastalarda insülin üretimi ve fonksiyonu iyi olmasına rağmen uyarılan insülin sekresyon ayar noktası artmıştır. Kan şekerini düşürmek için verilen ekzojen insülin, endojen insülin sekresyonunu azalttığı için insülin tedavisinin GCK-MODY'li hastalarda glisemiye değiştirici etkisi yoktur. Tedavide çoğunlukla diyet yeterlidir. Sonuç olarak hafif açlık hiperglisemisi saptanan çocuklarda GCK-MODY akla gelmeli, bu mutasyona sahip olgularda çoğunlukla semptom olmadığından ailede diyabet öyküsünün olmaması tanıyı dışlamalıdır. Klinik ve laboratuvar olarak GCK-MODY düşünülen olgularda GCK gen analizi yapılarak tanının doğrulanması hem çocuk hem de ebeveynlerinin diyabet yönetiminde yol gösterici olabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** MODY-2,HİPERGLİSEMİ, GCK GENİ

# S18 - ÇOCUKLUK ÇAĞI MONOGENİK DİYABETİNİN ENDOPLAZMİK STRES YANITI İLE İLİŞKİLİ YENİ BİR NEDENİ: MANF MUTASYONLARI

## Sözel Bildiri

**Hossam MONTASER<sup>1</sup>, Kashyap A PATEL<sup>2</sup>, Diego BALBOA<sup>3</sup>, Hazem İBRAHİM<sup>1</sup>, Väinö LİTHOVİUS<sup>1</sup>, Anna NÄÄTÄNEN<sup>1</sup>, Korcan DEMİR<sup>4</sup>, Sezer ACAR<sup>4</sup>, Tawfeq BEN-OMRAN<sup>5</sup>, Kevin COLCLOUGH<sup>6</sup>, Jonathan LOCKE<sup>2</sup>, Matthew WAKELING<sup>2</sup>, Maria LINDAH<sup>1</sup>, Andrew HATTERSLEY<sup>2</sup>, Jonna Saarimäki-VIRE<sup>1</sup>, Timo OTONKOSKI<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Faculty Of Medicine Of The University Of Helsinki, Stem Cells And Metabolism Research Program, Finland, <sup>2</sup>University Of Exeter, Institute Of Biomedical And Clinical Science, College Of Medicine And Health, UK, <sup>3</sup>The Barcelona Institute Of Science And Technology (BIST), Bioinformatics And Genomics Program, Centre For Genomic Regulation (CRG), Barcelona, Spain, <sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, <sup>5</sup>Hamad Medical Corporation, Section Of Clinical And Metabolic Genetics, Department Of Pediatrics, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar, <sup>6</sup>Royal Devon And Exeter NHS Trust, Department Of Molecular Genetics, Exeter, UK

Endoplazmik retikulum (ER) stres yanıtının bozulması sonucunda, katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin birikmesinin diyabete yol açabileceği gösterilmiştir. On dört yaşında ve 4 yıldır diyabetes mellitus tanısı ile insülin tedavisi alan, ilgili otoantikörleri (anti-GAD, ICA, IAA) negatif olan, muayenesinde ağır boy kısalığı (-4,4 SDS), mikrosefali, bilateral sensorinöral işitme kaybı, mental retardasyon, skolyoz saptanan ve ebeveynleri arasında akrabalık bulunan olguda diyabete yol açan genetik etiolojinin tanımlanması amaçlandı.

İlk olarak, bilinen tüm monogenik diyabet genleri yeni nesil dizileme yöntemi ile tarandı. Patojenik varyant saptanmaması üzerine tüm genom analizi gerçekleştirildi. Aday gende saptanan mutasyonlar Sanger dizi analizi ile doğrulandı ve ilgili fonksiyonel analizler yapıldı.

Hastamızda MANF (Mesencephalic Astrocyte Derived Neurotrophic Factor) birinci ekzonunda homozigot c.82\_94del (p.Leu28Thrfs\*33) varyantı saptandı. Anne ve baba aynı varyant açısından taşıyıcıydı. Çerçeve kayması ve prematür terminasyona neden olan bu varyant, ekzom/genom bazlı veritabanlarında bildirilmemişti. Bu gende bir patojenik varyant (birinci ekzonda homozigot c.103+1G>T) saptanan ikinci hasta, 10 yıldır diyabetes mellitus tanısı ile insülin tedavisi alan, boy kısalığı, mikrosefali, bilateral sensorinöral işitme kaybı ve mental retardasyona ek olarak hipofizer hormon eksiklikleri olan Katarlı 27 yaşında bir kadın olguydu. Fonksiyonel incelemede, CRISPR-Cas9 yöntemi ile MANF birinci ekzonu delesyona uğratılmış insan kök hücrelerinin beta hücrelerine normal olarak dönüşebildiği ancak ER stresi uygulandığında beta hücrelerinin hasarlandığı, insülin üretiminin azaldığı ve bu hücrelerin nakledildiği farelerde glisemik kontrolün bozulduğu gösterildi.

MANF eksikliğinde, ER stresi ile ilişkili hasarlanma gelişir ve insülin üretimi azalır. İnsanlarda MANF homozigot fonksiyon kaybı mutasyonları sendromik diyabetin yeni bir nedenidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** SENDROMİK DİYABET, ENDOPLAZMİK STRES YANITI, MANF MUTASYONU,

# S19 - KONJENİTAL HİPOTİROİDİ OLGULARIMIZIN KLİNİK VE GENETİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sözel Bildiri

Erdal KURNAZ<sup>1</sup>, Ayberk TÜRKYILMAZ<sup>2</sup>, Atilla ÇAYIR<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Erzurum Şehir Hastanesi, <sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi ,

Konjenital hipotiroidi (KH) mental retardasyonun önlenebilir en sık nedenidir ve 1/2000-1/4000 sıklıkta görülmektedir. En sık sebebi tiroid dokusunun anormal formasyonu olan tiroid disgenezisidir. OMIM veri tabanında tiroid disgenezisine bağlı KH fenotipi ile ilgili farklı kalıtım paternlerinde olmak üzere toplam 9 gen, tiroid dishormonogenezise bağlı KH fenotipi ile ilgili tümü otozomal resesif olmak üzere toplam 7 gen tanımlanmıştır. Bu çalışmada monojenik gen mutasyonuna bağlı olduğu düşünülen KH olgularının klinik ve genetik bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) ve Congenital Hypothyroidism: A 2020 Consensus Guidelines Update kriterlerine göre dishormonogenezis olgularında ve ailesel olgularda genetik analiz yapılması önerilmektedir. Bu kriterleri sağlayan 13 farklı aileden 21 KH olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: i) Dishormonogenezis tanısıyla izlenme ve 3 yaşından büyük olma (6 aileden 6 olgu) veya ii) kardeş KH olgularından birinin 3 yaş sonrası kalıcı olduğu anlaşılan hipotiroidizm varlığı (7 farklı aileden 15 olgu) olarak belirlenmiştir. Tüm olgular primer hipotiroidi olarak izlendi ve 3 yaşından sonra L-tiroksin ihtiyacı olanlar kalıcı hipotiroidi olarak kabul edildi. Genetik analiz aşamasında hastalar bilinen tüm konjenital hipotiroidi genlerini içeren hedeflenmiş yeni nesil dizileme paneli ile analiz edildi. KH kliniğini açıkladığı düşünülen varyantlar indeks olgularda ve ailenin diğer bireylerinde Sanger dizi analizi yöntemi ile incelenmiştir.

Çalışmaya 21 olgu dahil edildi. Fizik muayenede bir olguda yarık damak dışında eşlik eden major ve minor anomali yoktu. İzlemede ultrasonografik değerlendirmede 7 olguda guatr ile uyumlu bulgu, 14 olguda tiroid bezi yerinde (gland-in-situ) değerlendirildi. Olgularda malignite düşündürülen bulgu (solid, hipoekojen, mikrokalsifikasyon karakterde nodül) ve/veya multinodüler guatr ile uyumlu bulgu saptanmadı. Dahil edilen 21 hastanın 17'sine (kardeş olgulardan seçilen sadece bir olgunun çalışmaya alınması sebebiyle) genetik analiz yapıldı. 10 olguda patojenik varyant saptanmış olup bunlar; 4 aileden 2'ser ve 2 farklı aileden 2 olguda mutasyon tespit edildi. Mutasyon saptanan 10 olgunun 4'ünde tedavi öncesi bakılan tiroglobulin (Tg) değeri yüksekti, 6 olgunun ise Tg düzeyi değerlendirilmemişti. Mutasyon saptanmayan 11 olguda ise; 1 olguda normal TG değeri, 3 olguda yüksek Tg değeri saptandı. 7 olguda ise tedavi öncesi Tg değerine ulaşamadı. Üç farklı aileden 6 olguda TPO gen mutasyonu, bir aileden iki kardeş olguda TSHR ve TG gen mutasyonları (digenik kalıtım), iki farklı aileden iki olguda DUOX2 gen mutasyonu saptandı. Tüm olgularda biallelik patojenik varyant saptanmış olup iki kardeş olguda digenik kalıtım (biallelik TSHR gen mutasyonu ve monoallelik TG gen mutasyonu) tespit edilmiştir. Toplam 4 novel varyant saptanmış olup bunlar; TPO (NM\_000547.5) geninde c.1600G>A (p.Gly534Ser) varyasyonu, TG (NM\_003235.5) geninde c.6877-2A>C varyasyonu, DUOX2 (NM\_014080.4) geninde c.1217T>C (p.Val406Ala) ve c.422A>G (p.Asp141Gly) varyasyonlarıdır.

Özellikle akraba evliliklerinin sık görüldüğü toplumlarda monojenik gen mutasyonlarına bağlı KH olguları sıktır. Çalışmamızda olguların %47,6 (10/21)'sında fenotipi açıkladığı düşünülen patojenik varyant saptadık. Patojenik varyant en sık TPO geninde saptandı ve bu olguların tümü kardeş olgulardı. İkinci sıklıkta DUOX2 geninde varyasyon saptanırken bir ailede (iki kardeş olguda) ise TSHR geninde biallelik ve TG geninde monoallelik varyasyonlar tespit edildi. İlgili genler daha önce de bildirildiği gibi tipik tiroid fenotipi ile uyumlu idi. Ülkemiz gibi özellikle akraba evliliklerinin sık görüldüğü toplumlarda ailesel olguların ve/veya dishormonogenezisli olguların araştırılması ailelere genetik danışmanlık ve yeni aday genlerin ortaya çıkarılması için katkı sağlayacaktır.

**ANAHTAR KELİMELER:** KONJENİTAL HİPOTİROİDİ, TPO, TSHR, TG, DUOX2



## S20 - DOWN SENDROMLU ÇOCUKLARDA ERGENLİK YAŞI VE ERGENLİK SÜRECİ FARKLI MI?

### Sözel Bildiri

Furkan ERDOĞAN<sup>1</sup>, Ayla GÜVEN<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastanesi Çocuk Kliniği, <sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrin,

En sık görülen kromozom anomalisi olan Down sendromlu (DS) çocuklarda boy kısalığı, hipotiroidi, şişmanlık sıklıkla görülürken, yetişkinlerde toplum normallerine göre üreme işlev bozukluklarında artma olduğu gösterilmiştir. Erkek DS'lularda gonadal yetmezlik ve azalmış fertilitate yanında testis hacimlerinin topluma göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda DS'lu çocukların ergenlik başlangıç yaşlarının ve ergenlik sürecinin sağlıklı çocuklardan farklı olup olmadığı yanında erken ergenlik varlığını saptamayı amaçladık.

Çalışmamız, çocuk endokrin polikliniklerine Ocak 2017 ile Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran DS'li çocukların geriye dönük olarak dosyalarının incelenmesi ile yapıldı. Çalışma grubunun antropometrik ölçümleri, meme gelişim evreleri, testis hacimleri, penis boyu, pubik kıllanma evresi ve aksiller kıllanma varlığı yanında hastaların ergenlik başlangıç yaşları ve menarş yaşları kaydedildi. Hipotiroidi tanısı ve tedavisi alan hastalar belirlendi.

Çalışma grubunu oluşturan 140 DS'lu çocuğun yarısı (n:70) kızdı. Yaş ortalaması ortanca 7,09 (7,67) yıld (2,01-17,95). Kızların %22,8'i , erkeklerin %12,8'i şişmandı. Tüm çocukların 51'inin (%36,4), kızların 28'inde (%40) ve erkeklerin 23'ünde (%32,9) ergenliğin başladığı saptandı. Ergenliği başlayan kızların % 46' sı, erkeklerin ise % 17'si şişmandı. Kızlarda ergenlik, 10,04±0,8 yaşında, erkeklerde 10,65±1,22 yaşında başlamıştı. DS'li çocuklardan 13'ü (%9,3) ortalama 15,96±1,1 yılda ergenliğini tamamlamıştı. Kızlar 15,69±1,2 yaşında, erkekler 16,33±1 yaşında ergenliği tamamlamıştı. DS'lu kızların Tanner II ve Tanner V meme evresindeki yaşları sağlıklı kızlardan istatistiksel olarak farklıydı (p=0.033 ve p=0.009). DS'li 18 kızda menarş saptandı ve menarş yaşı ortalama 11,83±0,7 yıld. DS'lu kızların menarş yaşı ile sağlıklı Türk kızlarının menarş yaşı arasında istatistiksel olarak fark saptandı (p=0.005). Hastalarımızın menarş yaşları, daha önce yayınlanmış DS'lu hastaların menarş yaşları ile karşılaştırıldığında bizim hastalarımızda daha küçük yaşta menarş olduğu saptandı. DS'lu erkek çocukların Tanner V evresine ulaşma yaşları sağlıklı çocuklardan farklıydı (p=0.046). Tanner evre V DS'li çocukların ortalama penis germe boyu 9,83±1,7 cm, testis hacimleri ortama 20,8±2,0 ml idi. İki erkek hastamızda erkene kaymış ergenlik saptandı. Bu hastalarda ergenlik 9,07 ve 9,3 yaşlarında başlamıştı. Erkene kaymış ergenlik sıklığı DS'lu erkek grubumuzda %2,9 idi. DS'lu bir kız (%1,4), iki erkek (%2,9) çocukta erken ergenlik saptandı. DS'li çocukların 109'u (%77,8) hipotiroidi nedeniyle L-tiroksin alıyordu. Erken ergenlik ve erkene kaymış ergenlik tanısı konulan tüm hastalar L-tiroksin almalarına rağmen, tanı anında tümü ötiroid haldeydi. L-tiroksin tedavisi alan ve almayan DS'lu çocukların ağırlık SS, boy SS, ergenlik başlangıç, ergenliğin tamamlanma yaşı, testis hacimleri ve menarş yaşları arasında fark saptanmadı. L-tiroksin tedavisi alan çocukların ergenlik başlangıç yaşı 10,3±1,1 yıl, ergenlik tamamlanma yaşı 16±1,3 yıld.

Down sendromlu kızlarda sağlıklı akranlarına göre meme gelişimi daha geç başlamakta ancak sağlıklı akranlarından daha önce menarş saptanmaktadır. Down sendromlu erkeklerde ergenliğe giriş yaşı sağlıklı çocuklardan farklı değilken, hastaların ergenliğin son evresine ulaşma yaşının sağlıklı akranlarından daha geç olduğu görülmüştür.

**ANAHTAR KELİMELER:** DOWN SENDROMU, ERKEN ERGENLİK, HİPOTİROİDİ

# S21 - RMRP GENİNİN KLİNİK VE MOLEKÜLER SPEKTRUMUNUN GENİŞLETİLMESİ: İSKELET DİSPLAZİSİ VE LENFOPENİYLE BAŞVURAN BİR OLGU

## Sözel Bildiri

Tahir ATİK<sup>1</sup>, Esra IŞIK<sup>1</sup>, Enise AVCI DURMUŞALIOĞLU<sup>1</sup>, Hüseyin ONAY<sup>2</sup>, Şükran DARCAN<sup>1</sup>, Ferda ÖZKINAY<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Genetik Bilim Dalı , <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ,

Ribonükleaz Mitokondriyal RNA-processing Kompleks geni (RMRP, MIM 157660), mitokondriyal RNA-processing endoribonükleaz enziminin RNA alt birimini kodlar. RMRP genindeki biallelik varyantlar; hipotrikozun eşlik etmediği metafizyel displazi, kıkırdak saç hipoplazisi ve anauxetic displazi olarak adlandırılan hastalıklara sebep olur. Kısa ekstremiteli boy kısalığı, bu spektrumdaki hastalıklar için karakteristik bulgudur. Boy kısalığına eklem hipermobilitesi, hematolojik ve immünolojik anormallikler, ince ve açık renkli saçlar, intestinal malabsorbsiyon, Hirschprung ve malignitelere yakınlık gibi durumlar eşlik edebilir. Anauxetic displazi, grup içinde, spondilometapizyal displazi bulgularının en ağır olduğu tablodur. Bu yazıda, kliniğimize ağır boy kısalığı ve iskelet anomalileriyle başvuran, yeni nesil dizi analizi yöntemiyle gerçekleştirilen klinik ekzom paneli (TruSight One Sequencing Panel by Illumina) sonucunda anauxetic displazi tanısı alan bir olgu sunulmuş; RMRP geninin klinik ve moleküler spektrumunu genişletmenin yanında, klinik ön tanının analiz aşamasındaki önemine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

On üç yaşında erkek hasta. Boy kısalığı ve çoklu iskelet anomalileri nedeniyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde, miadında, 2500 gr ağırlığında doğmuş, 1 yaşında inguinal herni nedeniyle opere olmuş, 2 yaşındayken epilepsi tanısı almış, nöromotor gelişimi yaşlılarından geri seyretmiş ve özel eğitim ihtiyacı olmuştu. Anne baba arasında akrabalık olmamakla birlikte aynı köyden oldukları, babanın erkek kardeşinde boy kısalığı ve entelektüel yetersizlik olduğu öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesinde, vücut ağırlığı 22,9 kg (-3,78 sds), boyu 110 cm (-6,23 sds), baş çevresi 51 cm (-2,9 sds) olarak ölçüldü. Dismorfolojik muayenede, orantısız boy kısalığı, hipopigmente saç tutamı, alında 1x1 cm'lik, gövde ön yüzde 5x10 cm'lik hipopigmente makül, ekstremelerde rizomelik kısalık, el ve ayaklarda brakidaktili, bacaklarda genu varum deformitesi dikkat çekiyordu. Hastanın tekrarlanan tam kan sayımlarında, lenfosit değerleri 300-900/mikrolitre aralığında, diğer hücre serileri ve biyokimyasal parametreleri normal aralıktaydı. Depo hastalıklarına yönelik yapılan metabolik testleri normaldi. Kemik grafilerinde, kostalar normalden geniş, vertebral kolonda minimal rotoskolyoz, vertebralarda end plateelerde düzensizlik ve yükseklik kaybı, her iki kalça eklemi pelvik boşluğa doğru protrüze, alt ekstremite metafizlerinde genişleme ve düzensizlikler, metafizer ossifikasyonda bozulma, epifizlerde yassılaşıma tespit edildi. Hastada ön tanı olarak, anauxetic displazi düşünüldü ve hastalığın genetik heterojenitesi göz önüne alınarak, yeni nesil dizi analizi yöntemiyle klinik ekzom paneli çalışıldı. Panel sonucunda, RMRP geninde (NR\_003051.3) homozigot n.169 C>T varyantı saptandı. Hastanın klinik bulgularının, RMRP geninin sorumlu olduğu hastalık spektrumuyla uyumlu olduğu görüldü.

Non-coding RNA genlerinin yol açtığı hastalıkların klinik ve moleküler spektrumunun genişletilmesi, bu genlerin insan genomundaki işlevlerinin aydınlatılmasına yardımcı olacaktır. Yeni nesil dizi analizi yöntemleriyle gerçekleştirilen çalışmalarda, standart filtremelerle, non-coding RNA genlerindeki varyantların gözden kaçabileceği unutulmamalı; analiz, klinik veriler ve sekans görüntüleri eşliğinde yapılmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** RMRP, İSKELET DİSPLAZİSİ, KIKIRDAK SAÇ HİPOPLAZİSİ

# **S22 - SEMPTOMATİK VE ASEPTOMATİK PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTALARININ KLİNİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ İLE BİRLİKTE CDKN1B MUTASYON ANALİZİ TARANMASI: TEK MERKEZLİ PROSPEKTİF KLİNİK ARAŞTIRMA**

Sözel Bildiri

**Gamze AKKUŞ**

Çukurova Üniversitesi

Primer Hiperparatiroidi yaygın kemik ve böbrek tutulumundan asemptomatik hiperkalsemi bulgusuna kadar değişebilen farklı klinik özelliklere sahiptir. Asemptomatik PHPT rutin klinik muayene sırasında tesadüfen saptanmış hiperkalsemi ve hiperparatiroidi ile karakterize olup klinik takibi ve tedavisi konusunda net bir görüş birliği henüz yoktur. Öte yandan CDKN1B mutasyonu sporadik saptanan PHPT olgularında giderek artan sıklıkta saptanmaktadır. Bu çalışma merkezimizde, 2018-2020 yılları arasında takip edilip semptomatik ve asemptomatik primer hiperparatiroidi tanısı olan hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerini sunmaktadır. Beraberinde CDKN1B geninde 4 bazlık delesyon analizi yapılarak bu mutasyonunun hastalığın fizyopatolojisine katkısı olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmaya 80 hasta (Kadın=66, Erkek=14 yaş ort. 50,8±12,01 yıl) dahil edilmiş olup hastaların klinik, biyokimyasal ve görüntüleme tetkikleri ( boyun ultrasound, 99Tc Sintigrafi) kayıt edilmiştir. Semptomatik PHPT tanısı konulan hastalar cerrahi olarak tedavi edilmiştir. Tüm hastaların hemogram örneklerinde DNA izolasyonu yapılmıştır. CDKN1B geni için 2 adet primer (CDKN1BF, CDKN1BR) seçilmiştir. rs786201010 (c.-456\_-453delCCTT) mutasyonunun 4 bazlık delesyon taraması yapılmıştır.

Çalışmaya alınan 80 hastanın 22'si semptomatik PHPT hastası olup serum kalsiyum(11.7±0.9 vs 10.9±1.2 mg/dL, p=0.009) ve 24 saatlik idrar kalsiyum seviyeleri (564.8±169.9 vs 309.1±135 mg/24h, p=0.00) asemptomatik olan hastalara göre daha yüksek olarak saptandı. Serum parathormon (PTH) (154.6±117.1 vs 255.9±333.1 pg/mL, p=0.667) değerleri arasında istatistik olarak anlamlılık saptanmadı. Semptomatik PHPT hastalarında daha yaygın olarak kas güçsüzlüğü(p=0.034), nöropsikiyatrik semptomlar(p=0.004) gözlemlendi. Osteoporoz ve nefrolitiazis sıklığı da semptomatik hasta grubunda daha fazla idi. Asemptomatik PHPT hastalarının saptanan paratiroid adenom çapı (17±7 mm) semptomatik hastaların adenom çapından (20±11 mm) -istatistiki olarak anlamlı olmasa bile- daha düşük olarak saptandı. Her iki grupta taranan delesyon analizi (c.-456\_-453delCCTT) belirlenmedi.

PHPT artan sıklıkta tanı almakla birlikte hastaların önemli bir kısmı asemptomatik olarak karşımıza gelmektedir. Ancak asemptomatik PHPT etyolojisi ile ilgili veri kısıtlı olmakla birlikte, genetik ve epigenetik mekanizmaların araştırıldığı daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELEER:** PRİMER HİPERPARATİROİDİ, ASEPTOMATİK HİPERPARATİROİDİ, CDKN1B GENİ, HİPERKALSEMİ

# S23 - MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMU OLGULARINDA RET GENİ HEDEFLİ MUTASYON ANALİZ SONUÇLARI

## Sözel Bildiri

**Selma DEMİR<sup>1</sup>, Hakan GÜRKAN<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Medüller tiroid karsinomları tiroidin parafoliküler hücrelerinden köken alan ve Multiple Endokrin neoplazi Tip2A ve Multiple Endokrin Neoplazi Tip2B'nin bir parçası olarak görülebilen nöroendokrin tümörlerdir. Medüller tiroid kanserinin (MTC) çeşitli formlarının patogeneğinde RET genindeki patojenik varyasyonlar rol oynamaktadır. RET (Rearranged During Transfection Protooncogene, \* 164761 ) geni 10q11.21'de lokalize, kanonikal transkriptinde (NM\_020975) 20 ekzon bulunan bir protoonkogendir. RET geni tarafından kodlanan protein tirozin kinaz bir transmembran reseptörüdür ve ligand bağlanması ile dimerizasyon sonucunda hücre farklılaşması, büyümesi, hücre göçü ve sağkalımı ile ilgili yolaklarda önemli roller üstlenir. Onkogenik aktivasyonu sitogenetik yeniden düzenlenmeler ile olabileceği gibi nokta mutasyonlar ile de gerçekleşmektedir. RET genindeki fonksiyon kazanımı mutasyonları tamamı otozomal dominant kalıtım kalıbı ile uyumlu Medüller Tiroid Karsinomu (#155240), Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) Tip 2A (#171400), Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) Tip 2B (#162300) ve feokromostoma, #171300) fenotipleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada 02.09.2015-02.04.2019 tarihleri arasında Genetik Hastalıklar Tanı Merkezimize Medüller Tiroid Karsinomu (MTK) tanısı ile RET geni hedefli dizi analizi için yönlendirilen olgularda RET geni hedefli mutasyon analizi ile belirlenen mutasyonları sunmayı amaçladık.

02.09.2015-02.04.2019 tarihleri arasında Genetik Hastalıklar Tanı Merkezimize MTK tanısı ile RET geni hedefli dizi analizi için yönlendirilen 12 olguda (6 Kadın, 6 Erkek) RET gen varyasyonları araştırıldı. Genomik DNA periferik kan çekirdekli hücrelerinden Qiagen EZ1 DNA izolasyon sistemi ile izole edildi. RET geni (NM\_020975) ekzon 5- 8- 10- 11- 13- 14- 15- 16 bölgeleri in-hause diazyn edilen primer setleri ile amplifiye edildi ve dideoksi sekans rekasyonu sonrasında ABI 3130XL ile dizilendi.

İki olguda heterozigot patojenik c.2753T>C (p.Met918Thr) varyasyonu, bir olguda heterozigot patojenik c.1858T>G (p.Cys620Gly) varyasyonu, bir olguda heterozigot patojenik c.1900T>C (p.Cys634Arg) varyasyonu ve bir olguda da heterozigot patojenik c.2370G>T (p.Leu790Phe) varyasyonu olmak üzere 12 olgunun 5'inde patojenik RET varyasyonları belirlendi. Olgularımızın büyük bir çoğunluğu (15/20) Medüller tiroid karsinoma tanısı ile yönlendirilmişti ve patojenik varyasyon belirlenen beş olgunun tamamı Medüller tiroid karsinomu tanılıydı. Patojenik varyasyon belirlenen bir olguda medüller tiroid karsinomuna feokromostoma da eşlik etmekteydi

RET geninin hedefli dizilenmesi ile MTK olgularının % 41,6'sında patojenik mutasyon belirlenmiştir. Literatürde feokromostoma ile medüller tiroid karsinomunun eşzamanlı görüldüğü bir olguda daha RET geni patojenik varyasyonu bildirilmiştir. Çalışmamızdaki örneklem grubumuz küçük olmakla birlikte, MTK olgularında ve feokromostomanın eşlik ettiği MTK olgularında RET mutasyon analizinin önemli olduğunu vurgulamaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMU, RET, DİZİ ANALİZİ

## S24 - AMBİGOU GENİTALİYA İLE BAŞVURAN 16P13.3 DUPLİKASYON OLGUSU

### Sözel Bildiri

**Abdulkerim KOLKIRAN<sup>1</sup>, Erdem KINDİŞ<sup>2</sup>, Süleyman ATAR<sup>1</sup>, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER<sup>1</sup>, Gülen Eda UTİNE<sup>1</sup>, Koray BODUROĞLU<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD , <sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,

Kromozom 16p13.3 duplikasyon sendromu (MIM #613458) ambiguous genitaliya, dismorfik yüz bulguları, gelişme geriliği ve konjenital kalp hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. Bulgular dozaj duyarlı CREBBP geni duplikasyonu ile ilişkilidir. Hastalara mikrodizin analizi ile tanı konulabilir.

Sorunsuz bir gebelik ve normal doğumu takiben doğum sonrasında ambiguous genitaliya ve devam eden izlemlerinde minör dismorfik bulgular saptanması üzerine 4,5 aylık iken bölümümüze konsülte edildi. İlk yapılan fizik muayenesinde boy:61 cm (10p), vücut ağırlığı: 4800 gr ( $\leq 3p$ ), baş çevresi:39 cm ( $\leq 3p$ ) ölçüldü. Daha sonraki takiplerinde boy, kilo ve baş çevresinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Brakisefali, burun kökü basıklığı, yukarı eğimli palpebral aralıklar, kulaklar posteriyor rotasyonda, mikrognati, karın sağ alt kadranda 3x4 cm cafe-au-lait lekesi ve ambiguous genitaliya saptandı. Fallus 2 cm boyunda ve labiyoskrotal katlantılarda gonad palpe edilemiyordu.

Abdominal ultrasonografisi normal olan hastanın pelvik ultrasonografisinde inguinal bölgede testis dokusu saptandı. Hastanın izleminde hipospadiyas ve inmemiş testis bulgularına yönelik cerrahi girişimlerde bulunuldu. Takiplerinde gelişim basamaklarında gerilik saptanan hasta özel eğitim programına alındı. Başvuru sırasında yapılan ekokardiyografisinde sekundum ASD saptanan hastanın kontrol ekokardiyografisinde mitral kapakta eser düzeyde yetmezlik saptandı. Başvuru öncesinde yapılan kromozom analizi ve 5 alfa redüktaz gen dizi analizi normal olan hastaya merkezimizde yapılan mikrodizin analizinde 16p13.3 duplikasyonu ve 8p23.3 delesyonu saptandı.

Kromozom 16p13.3 duplikasyon sendromu dismorfik yüz bulguları, hafiften orta dereceye kadar değişken zihinsel yetersizlik, normal büyüme, konjenital kalp defektleri ve genital anomaliler ile karakterizedir. Kromozom 8p23 terminal delesyonu ise gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik, hafif dismorfik yüz bulguları, mikrosefali, konjenital kalp hastalıkları ve nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Hastamızda saptanan gelişme geriliği, dismorfik yüz bulguları ve ASD hem 16p13.3 duplikasyonu hem de 8p23.3 delesyonu ile uyumlu iken ambiguous genitaliya bulgusunun sadece 16p13.3 duplikasyonu ile uyumlu olduğu düşünülmüştür.

**ANAHTAR KELİMELER:** AMBİGOU GENİTALİYA, GELİŞME GERİLİĞİ, 16P13.3 DUPLİKASYONU

## S25 - ADRENOLÖKODİSTROFİ: YENİ MUTASYON

### Sözel Bildiri

**Aylin KILINÇ UĞURLU<sup>1</sup>, Esra KILIÇ<sup>2</sup>, Deniz ÖKDEMİR<sup>3</sup>, Çiğdem Seher KASAPKARA<sup>4</sup>, Ayşegül Neşe ÇITAK KURT<sup>5</sup>,  
Namık Yaşar ÖZBEK<sup>6</sup>, Ayşe Seçil EKŞİOĞLU<sup>7</sup>, Abdurrahman BİTKAY<sup>1</sup>, Mehmet BOYRAZ<sup>8</sup>,**

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği, <sup>2</sup>Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği, <sup>3</sup>Fırat Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, <sup>4</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği, <sup>5</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği, <sup>6</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, <sup>7</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Kliniği, <sup>8</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği,

Adrenolökodistrofi (ALD), peroksizomal ALD proteininin eksikliğinin neden olduğu, X'e bağlı metabolik bir bozukluktur. Çok uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA) birincil olarak adrenal korteks ve merkezi sinir sisteminde birikmesine neden olmaktadır. ALD'li erkek çocukların yaklaşık %35-40' ı serebral ALD (CALD) geliştirir ve bu da hızla ilerleyen serebral demiyelinizasyona, nörolojik fonksiyon kaybına ve ölüme neden olur. ALD'li erkek çocukların yaklaşık% 70-80'inde nörolojik semptomların başlamasından önce adrenal fonksiyon bozukluğu vardır.

Altı yaş dokuz aylık erkek olgu dişetlerinde ve dudaklarda renk koyulaşması nedeni ile başvurdu. Özgeçmişinde özellik olmayan olgunun soy geçmişinde anne ve baba üçüncü derece akrabaydı. Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 21.8 kg (38 p), boy: 124 cm (75 p), VKI: 14 kg/m<sup>2</sup> (13 p), tiroid evre 0, puberte Tanner evre 1, penis boyu: 8 cm, gingiva, dudak, falanks eklemleri ve tırnak yataklarında hiperpigmentasyon mevcuttu. Olgunun tetkiklerinde ACTH: 4275 pg/ml, kortizol: 9,5 ug/dl glukoz: 88 mg/dl, Na: 138 mEq/L, K : 4.2 mEq/L saptandı. Primer adrenal yetmezlik etiyojisine yönelik bakılan tetkiklerinde çok uzun zincirli yağ asitleri yüksek saptandı. Olguya hidrokortizon, Lorenzo' nu yağı ve çok uzun zincirli yağ asitlerinden fakir diyet başlandı. Adrenal yetmezlik -Adrenolökodistrofi tanısı alan olgunun nörolojik muayenesi doğaldı. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde LOES skorlaması 8 saptandı. Olguya kemik iliği transplantasyonu (KİT) planlandı. Genetik çalışmasında ABCD1 geni 8. ekzonda hemizigot c.1831C>T (p.Gln611Ter) mutasyonu saptandı. Anne ve baba çalışması devam etmektedir

Adrenolökodistrofi tedavisinde küratif yöntem olarak kemik iliği transplantasyonu önerilmektedir. 2009 yılında gen tedavisi yapılan 2 hastanın progresyonunda duraklatma sağladığı görüldükten sonra daha fazla olguda bu tedavi KİT ile beraber yapılmıştır. Bu hastaların genetik analiz çalışmaları tanısız olduğu kadar tedavinin şekillenmesinde ilerleyen yıllarda önem arz edecektir. Adrenolökodistrofi' de yeni bir mutasyon tanımlanmış olması nedeniyle paylaşılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** ADRENOLÖKODİSTROFİ, ABCD1

# S26 - MOLEKÜLER TANIDA ZORLUK YAŞANAN CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLGUSU : NR5A1 GENİNDE YENİ VARYANT

## Sözel Bildiri

**Emrullah ARSLAN<sup>1</sup>, Aşlı Ece SOLMAZ<sup>2</sup>, Ayça AYKUT<sup>2</sup>, Asude DURMAZ<sup>2</sup>, Tahir ATIK<sup>3</sup>, Damla GÖKŞEN<sup>1</sup>, İbrahim ULMAN<sup>4</sup>, Burcu ÖZBARAN<sup>5</sup>, Samim ÖZEN<sup>1</sup>, Şükran DARCAN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin , <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik , <sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Ve Çocuk Ürolojisi, <sup>5</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları,

“Steroidogenic Factor-1” (SF-1); 9q 33.3 deki NR5A1 geni tarafından kodlanır ve nükleer reseptörü aracılığıyla hem adrenal bez hem de gonadlarda steroidogeneziste rol olan genlerin transkripsiyonunu düzenler. Bu gendeki varyantların 46,XY cinsiyet gelişim bozuklukları'nın (CGB) %10-20'sini oluşturduğu bildirilmektedir.

Akrabalık olmayan anne babadan, atanmış cinsiyeti kız olarak belirlenen olgunun öyküsünde 1. ayında ailenin sol kasıkta şişlik fark etmesi üzerine doktor başvurusu tariflendi. Ultrasonografide uterus 12x2.5 mm ve inguinal bölgedeki gonad yapıları testis yönünde saptanması nedeni ile çocuk endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi. Beş aylıkken yapılan ilk muayenesinde, ağırlık: 8 kg (0.0 SDS), boy: 68 cm (0.2 SDS), nöromotor gelişimi yaşıyla uyumluydu. Dış genital yapısında; Prader evre 3, tek açıklık var, fallus 1 cm, her iki inguinal bölgede bilateral 0.5x0.5 cm ovoid yapıda gonadlar palpe ediliyordu.

Laboratuvar değerlendirmesinde; FSH:8.99 mIU/ml (N:0.16-4.1), LH:3.11 mIU/ml (N:0.02-7), östradiol:<20 pg/ml (N:<20), total testosteron:0.5 ng/dl (n:75-140), serbest testosteron: 0.4 pg/ml (N: 0.29 - 3.18), dihidrotestosteron:82.2 ng/dl (N:12-85), AMH: 16.59 ng/ml (39.1-91.1), ACTH: 21.4 pg/ml (N:6-48), kortizol:6.6 µg/dl (N:2.8-23), DHEA-S:15.8 µg/dl (N:5-48), 17-OH progesteron: 0.9 ng/ml (N:0.32.-1.47), kan elektrolitleri ve kan şekeri normal saptandı. hCG uyarı testi yanıtız olarak değerlendirildi. QF-PCR ile SRY(+) ve XY saptanan olguda sistoskopik incelemede erkek tipi üretra, utrikulus, ve üreter orifisleri saptandı. Ön planda kısmi gonadal disgenezi düşünülen olgunun hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi (YNDA) ile (Trusight One) paneli ile mutasyon saptanmadı. Cinsiyet gelişim bozukluğu konseyinde erkek olarak yetiştirilmesine karar verilen olgunun 1 yaşında kimlik değişimi yapıldı ve düzeltici operasyonlar uygulandı. Klinik olarak SF-1 eksikliği olabileceği düşünülen olgunun Sanger dizi analizi ile tekrarlanan NR5A1 geni analizinde heterozigot c.1161\_1232delinsGGTGACAAATAAGCAG (p. His387GlnfsTer161) varyantı saptandı. De- novo olarak tanımlanan varyantın modelleme programları ile protein yapısını bozabileceği, ACGM kriterlerine göre patojenik olduğu gösterildi. Poliklinik izleminde ACTH-Kortizol değerleri normal aralıkta seyreden, seri düzeltme ameliyatı yapılan ve lokal dihidrotestosteron uygulanan olgunun 8.5 yaşında yapılan son kontrolünde bilateral testisler skoratal bölgede 2ml, fallus boyu 6 cm, çevresi 16 mm idi.

NR5A1' deki mutasyonlar hipospadias, belirsiz dış genital yapı, anorşi, gonadal disgenezisten, infertilite, tamamen dışı dış genital yapıya kadar geniş bir spektrumla karşımıza çıkabilmektedir. Yeni nesil dizi analizinde, analiz programları ile 'indel' mutasyonların saptanması halen zorlayıcı olan bir alandır. Özellikle bu olgudaki gibi 20bp'den büyük ve heterozigot durumda olan varyantlar hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi analizinde yanlış negatif sonuç verilmesi ihtimalini arttırmaktadır. 46,XY CGB olgularında hedeflenmiş YNDA panelinde moleküler tanı konulmasa bile klinik güçlü şüphe durumunda moleküler genetik analizin Sanger dizi analizi ile tekrarlanması tanı konulabilmesi için gerekli olabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** SF-1, NR5A1, CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU, YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ

# S27 - 11-BETA HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİNİN KLİNİK VE MOLEKÜLER SPEKTRUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

## Sözel Bildiri

Ferda ÖZKINAY<sup>1</sup>, Şükran DARCAN<sup>2</sup>, Hatice ÖZİŞİK<sup>3</sup>, Ilgın YILDIRIM ŞİMŞİR<sup>3</sup>, Filiz TÜTÜNCÜLER<sup>4</sup>, Behzat ÖZKAN<sup>5</sup>, Gürkan TARÇIN<sup>6</sup>, Tahir ATİK<sup>1</sup>, Enise AVCI DURMUŞALİOĞLU<sup>1</sup>, Hüseyin ONAY<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Genetik Bilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Endokrin Ve Diyabet Bilim Dalı, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji Bilim Dalı, <sup>4</sup>Trakya Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Endokrin Ve Diyabet Bilim Dalı, <sup>5</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, <sup>6</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Endokrin Ve Diyabet Bilim Dalı, <sup>7</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), kolesterolden kortizol sentezini sağlayan yolakta görevli enzim kusurları sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalık grubudur. 11-beta hidroksilaz eksikliği, KAH'ın ikinci en sık sebebidir ve CYP11B1 genindeki biallelik mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Klinik olarak virilizasyon, hipertansiyon ve yalancı puberte prekoks bulguları görülür. Bu çalışmada, Türk toplumunda diğer toplumlara göre daha sık rastlanan 11-beta hidroksilaz eksikliğinin klinik ve moleküler spektrumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, klinik ve laboratuvar testi sonuçlarıyla 11-beta hidroksilaz eksikliği düşünülen hastaların periferik kan örneklerinden standart yöntemler ile DNA izolasyonu yapıp polimeraz zincir reaksiyonu ile hedef bölge çoğaltıldıktan sonra yeni nesil dizi analizi yöntemleriyle CYP11B1 geni dizi analizi yapıldı. CYP11B1 geninde hastalık yapıcı varyant saptanan 10 farklı aileden 10 olgunun klinik bulguları ve laboratuvar test sonuçları retrospektif olarak incelendi. Saptanan varyantlar, The Human Gene Mutation Database (HGMD) veri tabanında araştırıldı, novel varyantların patojenitesi in-silico analizlerle değerlendirildi.

On aileden 10 hastada CYP11B1 geninde biallelik, 10 farklı hastalık yapıcı varyant saptandı. Saptanan varyantların 5'i missense, 2'si splicing, 1'i nonsense, 2'si frameshift varyanttı. İki varyant (p.R120G, p.A199P) daha önce literatürde bildirilmemişti ve sırasıyla p.L299P, p.R448H varyantlarıyla birleşik heterozigot durumda saptandı. Birleşik heterozigotluk aile bireylerinden segregasyon analizi yapılarak doğrulandı. Bu varyantlardan p.R120G ve p.L299P varyantlarının birleşik heterozigot olarak saptandığı hasta, 4 aylıkken ambiguus genitalya nedeniyle tanı almıştı, karyotipi 46,XX'ti, ambiguus genitalya nedeniyle cerrahi prosedür uygulanmış, kız cinsiyette yetiştirilmiş ve takiplerinde hipertansiyon gelişmişti. p.A199P ve p.R448H varyantlarının birleşik heterozigot olarak saptandığı hasta, 2 yaşındayken konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan, genetik analizi 23 yaşında yapılan bir erkek hastaydı; 20 yaşında hipopotasemiye bağlı ileus tablosu nedeniyle opere olmuş ve üçlü tedaviyle ancak kontrol altına alınabilen hipertansiyon gelişmişti.

11-beta hidroksilaz eksikliği, virilizasyon ve hipertansiyon kliniği ile ömür boyu takip ve tedavi gerektirmekte, aynı zamanda hastalarda ciddi psikososyal problemlere yol açabilmektedir. Çalışmamızda Türk toplumunda diğer toplumlara göre daha sık rastlanan 11-beta hidroksilaz eksikliğinin klinik ve moleküler spektrumu değerlendirilmiş ve 2 yeni varyant bildirilmiştir. Hastalığın moleküler spektrumunun genişletilmesi, daha sağlıklı genetik danışma verilmesini sağlayacak ve preimplantasyon / prenatal tanı olanaklarını arttıracaktır.

**ANAHTAR KELİMELER:** KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ, 11-BETA HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİ, CYP11B1



# S28 - İNMEMİŞ TESTİS, MİKROPENİS VE YARIK DAMAK İLE BAŞVURAN 4Q PARSİYEL MONOZOMİSİ OLGUSU

## Sözel Bildiri

**Eren ER<sup>1</sup>, Esra IŞIK<sup>2</sup>, Tahir ATİK<sup>2</sup>, Samim ÖZEN<sup>3</sup>,**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı , <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı , <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,

İnmemiş testis ve mikropenisin eşlik ettiği 4q parsiyel monozomi gibi sendromik olgularda sorumlu genlerin araştırılması açısından karyotip analizinden sonra mikroarray analizinin yardımcı olabileceği vurgulanması amaçlanmıştır

Kromozom 4q delesyonu, ilk olarak 1967'de tanımlanan, şiddeti, delesyonun boyutuna ve konumuna ve hangi genlerin dahil olduğuna bağlı olarak değişebilen kromozom anomalisidir. Bu delesyona sahip bireylerde; kraniyofasiyal bozukluklar, iskelet ve kalp anomalileri, mental retardasyon, gelişimsel gecikme ve kısa boy gözlenir. Burada inmemiş testis, mikropenis ve yarık damak nedeni ile başvuran hastada, mikroarray analizi sonucu 4q parsiyel delesyonu saptanan olgu sunulmaktadır.

Altı yaşında erkek olgu, inmemiş testis, mikropenis ve yarık damak olması nedeni ile başvurdu. Öz ve soygeçmiş: Normal vajinal yol ile, 2030 gr (-2.93 SDS), zamanında doğan olgu yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak izlenmiş, postnatal 3. aylıkken solunum sıkıntısı devam etmesi nedeni ile trakeostomi açılmış, postnatal 7 aya kadar yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlemine devam edilmiş. Trakeostomi öyküsü (3 ay-3 yaş), 15 aylık yarık damak operasyonu, 1,5 yaş inguinal herni operasyonu, 2,5 yaş gastroözefagial reflü (GÖR) nedeni ile nissen fundoplikasyonu, 4 yaş nefrolitiazis nedeniyle operasyon öyküsü vardı. Nöromotor gelişimde; baş tutmanın 3 yaş, destekli oturma ve emeklemenin 5 yaş, yürümenin henüz olmadığı belirtildi. Birinci derece kuzen evliliği (teyze çocukları) ve babanın teyze çocuklarında yarık damak varlığından söz edildi. Fizik bakı: Ağırlık: 18 kg (-1,03 SDS), boy: 100 cm (-3,38 SDS), baş çevresi: 46,5 cm (-3,65 SDS) idi. Cilt soluk görünümde, baş boyun bakımında, baş boyun görünümü; palpebral fissür dar, hipotelorizm, seyrek kaş, yukarı dönmüş göz aralıkları, kulaklar önde, basit kulak yapısı mevcut, kepçe kulak, ince üst dudak, düz filtrum, antevort burun delikleri, kolumella alanı belirgin, seyrek düzensiz ve çürük dişler mevcut, boyunda hipertrikozis gözlemlendi. Testisler skrotumda bilateral palpe edilemedi, sağ testis inguinal orta kısım, sol testis inguinal alt kısım yerleşimli saptandı, mikropenis [penis boyu: 3.5 cm(<-2 SDS)] mevcuttu. Ekstremiteler muayenesinde el ayası çizgileri düzensiz, ayak parmaklarında, üst üste binme, ayak 5. falankslar kısalık, nörolojik muayenede, yaygın spastisitesi ve nöromotor gelişim geriliği saptandı. Yarık damak gibi orta hat defektlerine eşlik edebilecek hormon eksikleri açısından 7 aylıkken yapılan tetkiklerinde; ACTH: 11 pg/ml, kortizol: 5.85 mcg/dl, prolaktin: 12.06 ng/ml, TSH: 6.04 mU/L, serbest T4: 1.13 ng/dl, FSH: 3.37 mIU/ml, LH: 1.83 mIU/ml, total testosteron <12 ng/dl saptandı. Metabolik hastalık ayırıcı tanısı nedeni ile yapılan bazal metabolik tetkikleri normal aralıkta idi. Skrotal doppler USG: Bilateral testisler normal boyutta ve homojen ekoda izlenmiş, sağ inguinal kanalda skrotuma doğru uzanan herni ile uyumlu görünüm izlendi. Eşlik edebilecek ek anomaliler açısından yapılan abdominal USG'de sol böbrek orta zonda 7 mm çaplı ekojenite dışında özellik saptanmadı. Ekokardiyografi, kaslar ventriküler septal defekt (VSD)-kapanmakta olan, olarak raporlandı. Kranial MR, MR spektroskopisi, normal sınırlarda saptandı. İşitme testi (BERA testi)'de, sağ kulakta 95 dB, sol kulakta 75 dB işitme eşiği saptandı. Göz dibi bakımında, koryoretinal atrofi benzeri görünüm mevcuttu. Karyotip analizi, 46 XY, inv(4)(p15.2q31) olan olguda bir sonraki basamak olarak mikroarray analizi istendi, arr[hg19]4q32.3q35.2(169.899.959-190.957.473)x1, arr[hg19]4p16.3p16.1(68.345-10.284.727)x3 olarak sonuçlandı. DNA mikroarray analizi sonucu elde edilen veriler öncelikle bölümümüz 'in-house' veri tabanında, ayrıca DGV, DECIPHER, OMIM ve diğer veri tabanlarında literatürde önerilen yöntemlerle araştırılmış, 4q parsiyel monozomisi ile uyumlu patojenik kopya sayısı değişiklikleri (CNV) saptandı. 4p'de 'gain CNV' 69 OMIM geni, 4q'da 'loss CNV' 41 OMIM geni tespit edildi. DECIPHER veri tabanında benzer delesyon bölgelerinde CNV'leri olan olgularda da fenotip örtüşüyordu.

Kromozom 4q delesyonlarında, klinik özelliklerin şiddeti, kromozomal delesyonun yerine ve kaybedilen kromatin miktarına bağlıdır. 4q kromozom kaybı genellikle, kraniyofasiyal dismorfizm, düşük kulaklar, yarık damak, mikropenis, konjenital kalp kusurları, iskelet ve parmak anomalileri, mental retardasyon, otizm spektrum bozuklukları, davranış bozuklukları ve gelişimsel gecikme ile ilişkilidir. İnmemiş testis ve mikropenisin eşlik ettiği sendromik olgularda sorumlu genlerin araştırılması açısından karyotip analizinden sonra mikroarray analizi yardımcı olabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** 4Q DELESYONU, MİKROARRAY, KRİPTORŞİDİZM, MİKROPENİS

# S29 - 3B-HİDROKSİSTEROİD DEHİDROGENAZ-2 EKSİKLİĞİ OLAN DÖRT OLGU: UZUN DÖNEM İZLEM

## Sözel Bildiri

**Gülin KARACAN KÜCÜKALİ<sup>1</sup>, Şenay SAVAS ERDEVE<sup>1</sup>, İclal OKUR<sup>1</sup>, Melikşah KESKİN<sup>1</sup>, Nursel MURATOĞLU SAHİN<sup>1</sup>, Elvan BAYRAMOĞLU<sup>1</sup>, Merve ŞAKAR<sup>1</sup>, Semra ÇETİNKAYA<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Ve Çocuk Sağlığı Ve Hırsalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

3B-hidroksi steroid dehidrogenaz-2 (HSD3B2) eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) vakalarının %0,5'inden daha azını oluşturmaktadır. Nadir görülen bu hastalığa sahip olguların klinik izlemleri, tedavi yanıtları ve komplikasyonları ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Burada; kliniğimizde uzun dönem izlemi olan, iki kardeş, dört olgunun uzun dönem izlemi, genotip fenotip ilişkisi ve izlem sırasında karşılaşılan nadir durumların sunulması amaçlandı.

Olgu 1: Yenidoğan döneminde kuşkulu genital yapı nedeniyle danışılan olguda, adrenal kriz ve tuz kaybı mevcuttu. Fizik incelemede labioskrotal katlantılarda gonad ele geliyordu, 1 cm fallusu mevcut idi ve ürogenital sinus açıklığı fallus orta kısmına açılıyordu. Laboratuarda Na: 130 meq/L, K: 7,02 meq/L, ACTH: 872 pg/ml, kortizol: 3,02 mcg/dl, DHE-SO4: 521 mcg/dl, 17-hidroksi-progesteron (17-OHP): 56,8 ng/ml, plazma renin aktivitesi 1658 pg/ml, aldosteron 717 pg/ml idi. Adrenal kriz protokolü ile hidrokortizon ve fludrokortizon tedavisi başlandı. Dış genital yapı düzeltici operasyonları erkek cinsiyete uygun şekilde uygulandı. Kromozom analizi sonucu 46,XY idi. HSD3B2 geninde de novo p.V127E homozigot missense varyant saptandı. İzlemi süresince ilaç uyumsuzluğuna bağlı kötü metabolik kontrol nedeniyle hastaneye yatırılarak değerlendirildi, adolesan görüşmeleri ve psikolog değerlendirmeleri yapıldı. Altı yaşında testiküler mikrolitiazis saptandı. Onüç yaşında jinekomasti (Evre IV meme görünümünde) nedeniyle opere oldu. 16 yaşında testiküler adrenal rest tümör (TART) (her iki testiste 30x16x15 mm ve 38x13x12 mm) saptandı. Hidrokortizon dozu artırıldı, ancak TART'da küçülme olmadı, spermiyogramda azospermi saptandı ve testis koruyucu cerrahi uygulandı. Olgu 2: Olgu 1'in kardeşi dört günlükken kuşkulu genitalyaya nedeni ile getirildi. Gonadlar labioskrotal katlantılarda ele geliyordu, 1,5 cm fallus mevcut idi ve ürogenital sinus açıklığı fallus orta kısmına açılıyordu. Başvuruda Na: 127 meq/L, K:5,2 meq/L, ACTH: 328 pg/ml, kortizol: 4 mcg/dl, total testosteron: 142 ng/dl idi. Adrenal kriz protokolü ile hidrokortizon ve fludrokortizon tedavisi başlandı. Kromozom analizi sonucu 46,XY olan olgunun büyük kardeşine benzer şekilde HSD3B2 geninde de novo p.V127E homozigot missense varyant saptandı. Dış genital yapı düzeltici operasyonları erkek cinsiyete uygun şekilde uygulandı. İzlemi boyunca iyi metabolik kontrolde olduğu değerlendirildi. Olgu 3: Dış merkezde KAH nedeni ile izlenen olgu iki yaşında iken adrenal kriz ile hastanemize sevk edildi. Bu sırada bakılan Na: 106 meq/L, K: 7,49 meq/L idi. Fizik incelemesinde dış genitalyaya dışı görünümde idi. Adrenal kriz protokolü ile hidrokortizon ve fludrokortizon tedavisi başlandı. Kromozom analizi 46,XX ile uyumlu olan olgunun HSD3B2 geninde p.W355R (c.1063T>C) homozigot mutasyon saptandı. İzleminde ilaç uyumsuzluğu ve kötü metabolik kontrol gözlemlendi. Hastaneye yatırılarak değerlendirildi, adolesan görüşmeleri ve psikolog değerlendirmeleri yapıldı. 12 yaşında sağ overde 46x35x26 mm boyutlarında kist saptandı. Kist boyutlarında artış olması nedeni ile kistektomi yapıldı. Operasyon sonrası karşı overde 52x47x36 mm boyutlarında kist saptandı ve opere edildi. Olgu 4: Olgu 3'ün kardeşi doğumda kliniğimize danışıldı. Bir haftalıkken Na: 128 meq/L, K: 8,7 meq/L, ACTH:1228 pg/ml, kortizol: 10 mcg/dl, total testosteron:454 ng/dl, DHEA-SO4:2006 mcg/dl, 1-4 androstenedion: 190 ng/ml, renin: 6,9 ng/ml/sa ve aldosteron:2187 pg/ml idi. Adrenal kriz protokolü ile hidrokortizon ve fludrokortizon tedavisi başlandı. Kromozom analizi 46,XY ile uyumlu olan olgunun HSD3B2 geninde p.W355R (c.1063T>C) homozigot mutasyon saptandı. İzleminde ilaç uyumsuzluğu ve kötü metabolik kontrol gözlemlendi. Hastaneye yatırılarak değerlendirildi, adolesan görüşmeleri ve psikolog değerlendirmeleri yapıldı. Puberte prekoks nedeniyle tedavi verildi. Sonrasında metabolik kontrolü iyileşen olguda 12 yaşında TART saptandı (4,2x2,4 mm boyutlarında).

Her iki cinsiyette de kuşkulu genitalyaya neden olabilen, tuz kaybı ile seyreden etkilenmemiş periferik HSD3B1 enzimi nedeni ile klinik heterojinitesi bulunan HSD3B2 eksikliğinde, henüz genotip-fenotip ilişkisi net olarak ortaya konulmamıştır. Olgularımızın aynı aile içerisinde değişik fenotipe ve değişken metabolik kontrole sahip olmaları, izlemlerinde TART, jinekomasti ve tekrarlayan over kisti geliştirmeleri açısından uzun dönem izlemlerinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. HSD3B2 eksikliğinde jinekomastinin nedeni; yüksek miktardaki DHEA ve androstenediolun, periferdeki HSD3B1 enzimi ile androstenedion ve testosterona dönüşmesi olarak bildirilmekte, TART'ın nedeni ise; ACTH dışında anijotensin II reseptör uyarısının olması olarak bildirilmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** 3B-HİDROKSİSTEROİD DEHİDROGENAZ, HSD3B2, OVER KİSTİ, REST TÜMÖR

# S30 - NR5A1 İLİŞKİLİ BİR 46,XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLGUSU

## Sözel Bildiri

**Kadriye Cansu ŞAHİN<sup>1</sup>, Yasemin DENKBOY ÖNGEN<sup>1</sup>, Meltem BUHUR PİRİMOĞLU<sup>1</sup>, Erdal EREN<sup>1</sup>, Ömer Faruk TARIM<sup>1</sup>, Mehmet Uğur YILMAZ<sup>2</sup>, Nizamettin KILIÇ<sup>2</sup>, Şafak ERAY<sup>3</sup>, Mehmet TÜRE<sup>4</sup>, Tahsin YAKUT<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, <sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, <sup>3</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>4</sup>Özel Jimer Hastanesi, Tıbbi Genetik Birimi,

NR5A1 (nuclear receptor subfamily 5 group A, member 1) geni (eski adıyla Stereoidogenik Faktör-1/ SF-1) steroidogenik dokular (adrenal korteks, Leydig, Sertoli, granuloza ve teka hücreleri), hipofizde gonadotrop hücreler ve ventromedial hipotalamus nöronlarında eksprese olur. Cinsiyet gelişiminin erkek yönünde oluşumu ve devamlılığı için kritik rolü bulunan bazı genlerin (LHCGR, STAR, CYP11A1, CYP17A1, INSL3, AMH, AMHR2, SRY, SOX9) de ekspresyonunu uyarır. NR5A1 mutasyonları 46,XY olgularda cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) ile oligo-azospermi ve 46,XX olgularda ovotestiküler - testiküler CGB ile primer ovaryen yetmezlik arasında geniş bir spektrumda patolojilere yol açabilir. Bu bildiri kliniğimizde izlenen bir NR5A1 ilişkili 46,XY CGB olgusu sunulacaktır.

4 yaşında olgu, bir yıl önce dış genitalyasında ailesi tarafından farklılık olduğu düşünülmesi üzerine başvurduğu merkezlerde yapılan incelemelerinde cinsiyet gelişim bozukluğu saptanması üzerine ileri değerlendirme amacıyla kliniğimize yönlendirildi. Olgunun herhangi bir yakınması olmadığı, doğum sonrası kız ismi verilerek kız olarak yetiştirildiği ve kız çocukların tercih ettiği oyuncaklarla oynadığı öğrenildi. Öz geçmişinde özellik bulunmayan hastanın soy geçmişinde anne baba arasında birinci dereceden akrabalık olduğu ve ailede benzer yakınması olan birey bulunmadığı belirtildi. Fizik muayenesinde ağırlığı 17,5 kg (38,9 persentil, -0,28 SDS) boyu 108 cm (45,2 persentil, -0,12 SDS), dismorfik bulgu yok, Tanner evre 1, gonadlar bilateral inguinal kanalda palpe edildi, gerili fallus boyu 2,8 cm ölçüldü, tek ürogenital açıklık mevcut ve Quigley evre 3 olarak değerlendirildi.

Bazal tetkiklerinde FSH: 2,62 IU/L, LH: <0,07 IU/L, estradiol: 13,24 ng/L, progesteron: <0,21 µg/L, total testosteron: <0,14 µg/L, prolaktin: 6,44, kortizol: 3,69 µg/dL, ACTH: 23,5 ng/L, DHEA-Sülfat: 10,9 µg/dL, 11 deoksi-kortizol: 3,11 ng/mL, 17-alfa-hidroksi-progesteron: 1,2 ng/mL, androstenedion: <0,30 ng/mL, sodyum: 138 mmol/L, potasyum: 4,13 mmol/L, klor: 103 mmol/L saptandı. Pelvik ve yüzeysel inguinal ultrasonografi incelemesinde over ve uterus ile uyumlu yapı gözlenmezken her iki inguinal kanal içinde sağda 14 x 7 mm, solda 13 x 6 mm boyutlarında testis ile uyumlu hipoeoik yapılar bulundu. Dinamik testlerde düşük doz (1 µg) ACTH uyarı testine kortizol yanıtları 0. dakika: 6,1 µg/dL, 30. dakika: 12,3 µg/dL, 60. dakika: 13,8 µg/dL ile yeterli ve hCG ile uyarılmış total testosteron: 0,60 µg/L, dihidrotestosteron: 18,54 pg/mL ile yetersiz olarak saptandı. Periferik kandan kromozom analizinde karyotip 46,XY ve periferik kandan FISH analizinde X ve Y kromozomlarına ait birer sinyal ve SRY pozitif bulundu. Tüm ekzom sekanslama analizinde NR5A1 geninde NM\_004959 c.880delC (p.Q294Rfs\*2) varyantı heterozigot pozitif saptandı. Bu varyant ‘frameshift’ tipte bir mutasyon olup veri tabanlarında toplumda bulunma sıklığına dair veri yoktur. Literatür ve ilgili veri tabanı çalışmalarından elde edilen veriler ışığında söz konusu varyant patojenik kabul edildi. Bu varyant hasta, anne ve babada dizi analizi ile doğrulandı, hastada heterozigot, anne ve babada “wild” tip olarak saptandı; mevcut verilerle bu değişim de novo olarak değerlendirildi. Hasta cinsiyet gelişim bozukluğu konseyinde görüşüldü. Hastanın kız yönde yetiştirilirse fertilité olasılığı bulunmadığı, erkek yönde yetiştirilirse azalmış olmakla birlikte fertilité olasılığı bulunduğu aileye anlatıldı. Ailenin hastanın erkek yönde yetiştirilmesi yönünde isteği bulunması üzerine hastaya çocuk üroloji tarafından ağır hipospadias onarımı ilk seansı ve kordi onarımı uygulandı. Hastanın kliniğimizde izlemi devam etmekte, aralıklı olarak adrenal yetmezlik açısından tarama ve puberte döneminde testosteron replasmanı planlanmaktadır.

Cinsiyet gelişim bozukluğu olgularında etiolojinin belirlenmesinde genetik tanı, prognoz, fertilité potansiyeli ve gelişebilecek komorbiditelerin ön görülmesinde oldukça değerli veriler sağlar.

**ANAHTAR KELİMELER:** CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU, NR5A1, SF-1

# S31 - MİTOKONDRIYAL SİTOPATİ AYRICI TANISINDA BARDET-BIEDL SENDROMU

## Sözel Bildiri

**Melis KÖSE<sup>1</sup>, Esra ER<sup>2</sup>, Hande GAZETECİ TEKİN<sup>3</sup>, Berna EROĞLU FİLİBELİ<sup>4</sup>, GÖNÜL ÇATLI<sup>4</sup>, Bumin Nuri DÜNDAR<sup>4</sup>,**

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim Kliniği, Çocuk Metabolizma Bölümü, İzmir, Türkiye, <sup>2</sup>Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Kliniği, Çocuk Metabolizma Bölümü, İzmir, Türkiye, <sup>3</sup>Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü, İzmir, Türkiye, <sup>4</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim Kliniği, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, İzmir, Türkiye,

Bardet-Biedl Sendromu (BBS), otozomal resesif kalıtmı, sıklığı 1/125000 olarak belirlenen, siliopati grubundan bir hastalıktır. Günümüzde 24 farklı gendeki biallelik patojenik varyantların BBS'na neden olduğu bilinmektedir. Fenotipik bulguları oldukça değişken olabilen hastalığın temel klinik özellikleri; majör bulgular ve minör bulgular olarak ayrılmaktadır. Majör bulgular; rod-kon distrofisi, santral obesite, postaksiyal polidaktili, kognitif yetersizlik, hipogonadizm, renal hastalık, gelişme geriliği, epilepsi yada davranış bozukluklarını kapsayabilen nörolojik anormallikler, anozmi-hipozmidir. Minör özelliklerde en çok öne çıkan bulgular, metabolik sendrom, subklinik hipotiroidi ve tip II diabetes mellitustur. Çalışmamızda mitokondriyal sitopati ön tanısı ile bölümümüze yönlendirilen ve bardet-biedl sendromu tanısı alan bir hastanın klinik ve moleküler özelliklerinin paylaşılması amaçlanmıştır.

Öndört yaşında erkek hasta ılımlı mental retardasyon, epilepsi, serebellar testlerde beceriksizlik, dış merkezde yapılmış olan göz değerlendirmesinde retinal distrofi, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MR) bilateral beyaz cevherde simetrik hiperintens lezyonları olması nedeniyle mitokondriyal hastalık ön tanısı ile kliniğimize yönlendirildi. Öz soy geçmişi incelendiğinde; anne baba arasında 1.derece kuzen evliliği olduğu, annenin iki abortus öyküsü olduğu, nöromotor gelişim basamaklarının normal olduğu ancak 2 yaşında jeneralize tonik klonik vasıflı nöbetlerinin başladığı, okula başladıktan sonra öğrenme güçlüğü ve görme kaybının farkedildiği öğrenildi. Göz dibi incelemesinde görme kaybının retinal distrofiye bağlı olduğu değerlendirilmişti. Fizik muayenesinde strabismus, santral obesite, yaygın akantozis nigricans, brakidaktili görülürken; nörolojik muayenesinde ise serebellar testleri beceriksizdi ve ataksisi mevcuttu. Genitoüriner sistem muayenesi olağandı. Oral glukoz tolerans testi bozuk olarak değerlendirildi. Hasta; retinal distrofisi, santral obesitesi, brakidaktili göz önünde bulundurularak BBS olarak değerlendirildi. BBS fenotipinden sorumlu 20'den fazla gen olması nedeniyle hastadan tüm eksom analizi (TES) çalışıldı. TES sonucunda BBS1 geninde (NM\_024649.4) daha önce literatürde bildirilmemiş ve çerçeve kaymasına neden olan c.752delT (p.leu251Glnfs\*25) varyantı homozigot olarak saptandı. Yapılan segregasyon çalışmasında anne ve babanın aynı varyantı heterozigot olarak taşıdığı gösterildi.

BBS, fenotipik ve genotipik heterojenitesi oldukça yüksek; retinal distrofi, santral obesite ve polidaktili-brakidaktili temel bulguları olan bir siliopatidir. Kognitif yetersizlik ön planda olmakla birlikte daha az sıklıkla epilepsi ve hareket bozukluğu gibi nörolojik bulgular da görülebilmektedir. Retinal distrofi, beyaz cevher lezyonları ve çocukluk çağında başlangıç gösteren hareket bozuklukları çocuk sağlığı ve hastalıkları pratiğinde mitokondriyal hastalıkları düşündürmektedir. Ancak obesite-metabolik sendrom ve brakidaktili bulguları BBS'nu düşündürmelidir. Bu hastaların fenotipik özelliklerinin bilinmesi hastaların tanısal sürecini hızlandıracaktır.

**ANAHTAR KELİMELER:** BARDET BIEDL SENDROMU, MENTAL RETARDASYON, BBS1 GENİ

## S32 - NOVEL PATOJENİK BİR VARYANT NEDENİYLE VANDEN ENDE-GUPTA SENDROMU

### Sözel Bildiri

**Serpil ALBAYRAK<sup>1</sup>, Ahmet YILDIRIM<sup>1</sup>, Murat KARAOĞLAN<sup>1</sup>, Mehmet KESKİN<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Gaziantep Üni. Tıp Fak. Çocuk Endokrinolojisi,

Van Den Ende-Gupta sendromu (VDEGS), 22q11.21 bölgede kodlanan SCARF2 gendeki patolojik varyantlardan kaynaklanan blefarofimoz, malar ve / veya maksiller hipoplazi, üçgen yüz, dar ve gagalı bir burun dışa dönük alt dudak, araknodaktili, kamptodaktili, iskelet anormallikleri ile birlikte zeka ve gelişimi normal seyreden kendine özgü kraniyofasiyal özelliklerle karakterize, otozomal resesif bir hastalıktır. Olgu tanımladığımız patojenik bir yeni bir varyantın olası etkileri nedeniyle sunulmaktadır

Olgu: 2 yaşında kız hasta kuzen evliliği olan ailenin 39 haftalık C/S ile 3600 gram olarak doğduğu, annenin G2P1Y1 in utero 2 aylıkken exitus gebelik hikayesi olup, hastanın yaşa göre uyar persentilleri boy:90.7cm (90-95p) kilo14.3 kg (90-95p) idi. Fizik bakıda üçgen yüz, sivri çene, küçük ağız, maksilla hipoplazik, dar ve gaga burun, dışa dönük alt dudak, yüksek damak, düşük ve belirgin kulaklar, ince uzun parmakları mevcuttu. Tüm ekstremiteler hareketli dirsekte ve dizinde ekstansiyon 20-30 derece kısıtlı idi. Doğumdan sonra hırıltılı solunum nedeniyle değerlendirmelerde laringomalazi tanısı konuldu. Yapılan fizik bakı, laboratuvar ve görüntüleme değerlendirmelerinde sistemik ek anomali saptanmadı. torakal bilgisayarlı tomografi, ekokardiografi ve beyin MR'ı normaldi, göz ve işitme testleri normaldi. Anne ve babadan moleküler analiz planlandı

Hastanın genetik raporunda SCARF2 genine ait sekans analizinde homozigot c.488G>A (p.Cys163Tyr), saptanan genetik değişimi protein dizisinin 163.aminoasidi olan sisteini kodlayan kodonun tirozini kodlayan kodonun tirozini kodlayan kodona dönüşmesine neden olan yanlış anlamlı( missense) bir mutasyon olarak raporlandı. Literatürde şimdiye dek gösterilmemiş yeni bir varyant olup, olası etkilerini öngörmek için geliştirilen insilico algoritmaların 9 unda patojenik olarak değerlendirilmiş olduğu saptandı

Olgu, bildirdiğimiz novel patojenik varyantın olası etkileri, hastanın klinik yönetimi ve ilerleyen yaşlarda ortaya çıkacak ek bozukluklar açısından izlenmektedir.

### **ANAHTAR KELİMELER:**

# S33 - SERTOLİ-LEYDİĞ HÜCRELİ TÜMÖR, MULTİNODÜLER GUTR ZEMİNİNDE GELİŞEN FOLLİKÜLER TİROİD KARSİNOMU VE EMBRİYONEL RABDOMİYOSARKOM BİRLİKTELİĞİ: DICER1 SENDROMLU OLGUNUN SUNUMU

## Sözel Bildiri

İbrahim KARNAK<sup>1</sup>, Yağmur ÜNSAL<sup>1</sup>, Ahmet Cevdet CEYLAN<sup>2</sup>, Mithat HALİLOĞLU<sup>1</sup>, Alev ÖZÖN<sup>1</sup>, Diclehan ORHAN<sup>1</sup>, Tezer KUTLUK<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, <sup>2</sup>Ankara Şehir Hastanesi,

Ribonükleaz III protein ailesinin üyesi olan DICER1 proteinini kodlayan DICER1 (14q32.13) microRNA (miRNA) prekürsörlerinden matür miRNA oluşumunda görevlidir. Post-transkripsiyonel gen ekspresyonunun kontrolünden sorumlu miRNA'lar, hücre metabolizması, morfogenezi, proliferasyonu ve apoptozis gibi çeşitli biyolojik olaylarda önemli rol oynar. miRNA downregülasyonu ve düzenlenmesinde bozukluklar karsinogenez ile sonuçlanır. Yakın zamanda heterozigot germline DICER1 mutasyonunun plevropulmoner blastom, kistik nefroma, SLHT, embriyonel rabdomyosarkom, Wilms tümörü gibi çeşitli tümörlere yatkınlık oluşturduğu gösterilmiş, ailevi plevropulmoner blastom tümör yatkınlık sendromu (DICER1 Sendromu OMIM #601200) tanımlanmıştır. Multinodüler guatr (MNG), DICER1 Sendromu'nda sık tanımlanmış (%13-30) olsa da diferansiye tiroid karsinomu olan az sayıda olgu bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda ovaryen SLHT, MNG zemininde gelişen folliküler tiroid karsinomu ve embriyonel rabdomyosarkom ile izlenen, DICER1 mutasyonu saptanan olgu anlatılacaktır.

İlk kez 5 yaşında karın ağrısı, idrar tutamama şikâyetleri ile başvuran kız olguda sağ overde 1,5x1 cm kitle saptandı, eksize edildi. Patolojik incelemesi orta diferansiye SLHT ile uyumlu olan olgu iki yıl kemoterapi aldı. 6 yaşında fizik muayenede tiroid bezi nodül ve guatr saptandı. Laboratuvar incelemelerinde TSH 3,531 uIU/ml, sT4 13,51 pmol/l, tiroglobulin 137 mg/dl ölçüldü. Tiroid ultrasonografisinde sol lobda 15x10x14 mm periferik ve internal kanlanması olan hiperekoik, içinde hipoekoik alanlar olan heterojen nodül ve orta kesim lateralinde 11 mm kalsifik, hiperekoik noktasal nodül izlendi. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi folliküler neoplazi şüphesi taşıyan olguya total tiroidektomi yapıldı. Multinodüler guatr zemininde kapsüler invazyon gösteren 1,5 cm çapında folliküler tiroid karsinomu saptandı, patolojik lenf nodu saptanmadı. Postoperatif tiroid sintigrafisinde tiroid bezi sağ lob superior lojuna uyan alanda rezidü tiroid dokusu ile uyumlu radyoaktif madde tutulumu saptanarak I-131 ablasyon tedavisi verildi. 8 yaşında tekrarlayan karın ağrısı ve vajinal kanama şikâyetleri ile başvuran olgunun fizik muayenesinde ergenlik bulguları Tanner evre 1 ile uyumluydu. Cinsiyet steroidleri (LH <0,1 mIU/mL, FSH 1,72 mIU/mL, estradiol 16,35 pg/mL) ve pelvik ultrasonografi bulguları prepubertaldi, puberte prekoks düşünülmüdü. 1 ay sonra vajende kitle görüldü, botroid tip servikal embriyonel rabdomyosarkom saptandı, kitle eksizyonu yapıldıktan sonra olgu bir yıl süreyle kemoterapi aldı.

Sertoli-Leydig hücreli tümör, MNG zemininde folliküler tiroid karsinomu ve embriyonel rabdomyosarkom ile izlenen olguda DICER1 Sendromu olabileceği düşünüldü. DICER1 analizinde monoallelizm 21. Ekzon c.3377delC (p.Thr1126fs\*18) mutasyonu tespit edildi. Eşlik edebilecek plevropulmoner blastom için toraks bilgisayarlı tomografisi çekildi, sol akciğer alt lobda hava kisti vardı, tümör saptanmadı. Olgu, 12 yaşında halen L-tiroksin süpresyonu altında rekürrens olmaksızın izlenmektedir. Olgunun babası ve kız kardeşinde de aynı monoallelizm mutasyon tespit edilmiş, patolojik fizik muayene ve inceleme bulgusu saptanmamıştır.

Germline DICER1 mutasyonu taşıyıcılarının %5,3'ünde 10 yaşına kadar DICER1 ilişkili tümörler görülür. Heterozigot germline DICER1 mutasyonları ile ilişkilendirilen tümörlerin çoğu primitif histolojik görünümü olan embriyonel tümörlerdir. Olguda da görülen ovaryen SLHT, orta diferansiye veya diferansiye olmayan primitif histolojik alt tipte bildirilmiş, SLHT'lerin %50-60'ında DICER1 mutasyonu tanımlanmıştır. Olgularda ürogenital sistemde embriyonel rabdomyosarkom da tanımlanmış olup bu iki tümör ile MNG birlikteliği bildirilmiştir. Yakın dönemde miRNA'ların embriyogenez sırasında tiroid bezinin folliküler organizasyonu ve tiroisit farklılaşmasında, tiroid folliküllerinin oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilse de DICER1 Sendromlu çocuklarda MNG gelişiminin mekanizması net olarak bilinmemektedir. DICER1 Sendromu nadirdir, klinik özellikleri son dönemde tanımlanmaktadır. İlk veriler MNG insidansının yüksek olduğunu gösterse de MNG'nin gerçek insidansı bilinmemektedir. DICER1 taşıyıcılarında tiroid kanseri gelişimi riskinin topluma göre 16 kat artmış olduğu bildirilmiştir. Literatürde iyi diferansiye olan tiroid karsinomu olan 30 olguda tanımlanmış, papiller tiroid karsinomu folliküler varyant ve olguda da görülen folliküler tiroid karsinomu bildirilmiştir. Çalışmalar DICER1 taşıyıcılarının %75'inde 40 yaşına kadar MNG geliştiği, tiroidektomi ihtiyacı olduğunu göstermiş, 8 yaşından itibaren hastanın bulgularına göre 2-3 yıl ara ile tiroid ultrasonu ile izlem önerilmiştir. Sertoli Leydig hücreli tümör, MNG zemininde gelişen folliküler tiroid karsinomu, embriyonel rabdomyosarkom birlikteliği DICER1 Sendromunu düşündürmelidir. DICER1 Sendromlu olgularda MNG zemininde diferansiye tiroid karsinomu gelişebileceği akıldta tutulmalı, olgular fizik muayene ile izlenmeli, tiroid bezinde asimetri veya nodül saptandığında tetkik edilmelidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** DICER1, DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMU, FOLLİKÜLER TİROİD KARSİNOMU, MULTİNODÜLER GUATR, SERTOLİ-LEYDİĞ HÜCRELİ TÜMÖR

# S34 - MİKROSEFALİK OSTEODİPLASTİK PRİMORDİYAL CÜCELİK TİP II: PCNT GENİNDE YENİ MUTASYON

## Sözel Bildiri

**Avla GÜVEN<sup>1</sup>, Ayça ASLANGER<sup>2</sup>, Özlem AKGÜN DOĞAN<sup>3</sup>,**

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrin, <sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Dalı, <sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik,

Mikrosefalik Osteodisplastik Primordiyal Cücelik (MOPD), intrauterin dönemde başlayan ve doğumu takiben devam eden ağır büyüme gelişme geriliği ile giden, üç farklı şekli olan, hastalıklar grubudur. Her üç tip de de klinik bulgular birbirine benzer. MOPD Tip II (OMIM 210720) en sık görülen şekil olup 21q22.3 (3) de yerleşik perisentrin (PCNT) genindeki biallelik mutasyonlar sonucu olduğu ilk kez 2008 yılında tanımlanmıştır. Hastaların doğum ağırlıkları genellikle <1500 gr olup erişkin boyu yaklaşık 100 cm'dir. Hastalarda baş çevresi küçük olduğu halde çok azında zeka geriliği vardır. Ergenlik döneminden önce başlayan uzağı görmede zorluk, düzensiz pigmentasyon, gövdesel şişmanlık, tip 2 diyabet ve diş ve bozuklukları görülür. Mezomeli ve akromeli ve kemik anormalliklerine bağlı ilerleyici orantısız boy kısalığı saptanır. Hastaların erken başlangıçlı diyabet, kardiyomyopati ve serebral damar anormalliklerine ikincil inme nedeniyle yaşam süreleri uzun değildir. PCNT geninde yeni bir patojenik mutasyona bağlı MOPDII tanısı koyduğumuz olgumuz bu nadir sendromun fenotipik özelliklerine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Düzeltilmiş yaşı 11 ay olan erkek büyüme nedeniyle getirildi. Aralarında 1.kuzen evliliği olan ebeveyninden, ilk ikiz gebelikten, 31 haftalık ve 800 gram olarak, ikizi ise 1500 gram olarak doğmuştu. Doğumu takiben yoğun bakım 120 gün ünitesinde izlenmişti. Düzeltilmiş yaşı 4.5 aylıkken kasık fitiği nedeniyle ameliyat edilmişti. Muayenesinde boy 52.5 cm (SD -7.44), ağırlık 3.4 kg (SD-7.47), baş çevresi 37.3 cm (SD -3.92), VKI 12.34 kg/m<sup>2</sup> (SD -3.92), hedef boy 166 cm (SD -1.65), yüksek damak, seyrek saçlar, geniş alın, derine yerleşik gözler, dar ve iri burun, belirgin burun ucu, geriye yerleşik küçük çene, küçük ve çürük kesici dişler, küçük eller ve ayaklar, tırnaklarda hipoplazik saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde anemi saptanarak tedavi başlandı. Karaciğer ve böbrek işlev testleri normaldi.. Çölyak antikorları negatifti. TSH, sT4, IGF1, IGFBP-3 normal sınırlardaydı. Kemik grafilerinde solda koksa valga, femur al uç ve tibia üst uç metafizlerinde genişleme ve düzensizlik, el parmakları son falanslarında konikleşme saptandı. Ekokardiyografide patent foramen ovale ve göz muayenesinde bilateral +4.5 dioptri hipermetropi saptandı. Ultrasonografide karaciğerde segment 5-6 da, parankimden net ayırdelimeyen 3x2 cmlık alan saptandı. İzleminde düzeltilmiş yaşı 17 aylıkken, boyu -7.45 SD, ağırlığı -7.96 SD, baş çevresi -6.15 SD olduğu için, hastadan iskelet displazisi şüphesi ile bu hastalık grubuna yönelik hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi(NGS) yapılması planlandı.Takibinde düzeltilmiş yaşı 29 aylıkken, boyu -7.79 SD, ağırlığı-10.35 SD ve baş çevresi -6.34 SD'ye gerilediği görüldü ve büyüme hormonu uyarı testi yapıldı. Test normal yanıtlıydı (pik 9.79 ng/mL).

Analiz sonucunda PCNT geninde 13. Eksonda c.1996C>T, p.(Q656X\*) varyantı homozigot olarak saptandı, Sanger dizi analizi ile konfirme edildi. Varyant genin splice-donor bölgesinde yer almaktaydı ve toplumsal veri bankalarında(GnomAd) görülmemişti. ClinVar ve HGMD veri tabanlarında da bildirilmemişti. Hastanın anne ve babasında bu varyant heterozigot taşıyıcılık saptandı. Hastanın ikizinde bu varyant saptanmadı. Bu kanıtlar ve hastadaki klinik bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde saptanan varyant patojenik olarak sınıflandırıldı ve hastaya MOPD II tanısı konuldu.

Ebeveynleri akraba olan ağır büyüme geriliğiyle birlikte, mikrosefalisi olan hastalarda MOPD yanında Seckel sendromu da düşünülebilir. Ancak MOPD, büyüme geriliğinin Seckel sendromuna göre daha ağır olması, iskelet anormalliklerinin bulunması ve zeka geriliğinin hafif veya hiç olmaması nedeniyle Seckel sendromundan ayrılır. Bu hastaların ayırımında yeni nesil dizileme teknolojileri aynı anda pek çok genin incelenmesine olanak sağlayarak doğru ve hızlı tanıya yardımcı olmaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** MİKROSEFALİ, PRİMORDİYAL CÜCELİK, PCNT GEN

# S35 - FLOATİNG HARBOR SENDROMLU BİR ÇOCUKTA BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ

## Sözel Bildiri

Ayla GÜVEN<sup>1</sup>, Yasemin KENDİR DEMİRKOL<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrin, <sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik,

Floating Harbor sendromu (FHS) (OMIM 136140), oldukça nadir görülen, boy kısalığı, normal baş büyüklüğü, farklı yüz görünümü, düşük doğum ağırlığı, iskelet anormallikleri ve entelektüel yetersizliklerle karakterli bir hastalıktır. Otozomal dominant geçişli olan bu hastalık SRCAP genindeki (16p11.2) mutasyonlar sonucu oluşur. Erken ergenlik ve büyüme hormon eksikliği FHS'lu hastalarda çok nadiren bildirilmiştir. Bu olgunun sunulmasındaki amaç, nadir görülen FHS'nu ağır boy kısalığı olan hastalarda akılda tutmak ve bu hastaların büyüme hormon eksikliği yönünden değerlendirilmesidir

4 4/12 yaşındaki kız hasta son yılda yetersiz büyüme nedeniyle tekrar getirildi. Aralarında 2.kuzen evliliği olan ebeveynlerin ilk çocuğu olarak, 38 haftalık ve 2940 gram olarak doğmuş, solunum sıkıntısı nedeniyle iki gün yoğun bakım ünitesinde izlenmiş. Endokrin polikliniğine ilk başvurusunda 29 ay 15 gün yaşında, boyu 75.5 cm (SD-3.91), ağırlığı 9.2kg (SD -2.64), baş çevresi 48 cm (SD -0.2), VKI 16.14 kg/m<sup>2</sup> (SD 0.22 ), üst segment/alt segment: 1.55 saptanmış. Kemik yaşı 12ay ile uyumluymuş. Hasta izleme alınmış. Bu başvurusundaki muayenesinde boyu 87.5 cm (SD -3.9 ), ağırlığı 12.5 kg (SD -2.74 ) ve VKI 16.3 kg/m<sup>2</sup> (SD 0.1), kulaç-boy: 1.5 cm, üst segment/alt segment: 1.08,üst/boy:0.52, alında geniş ve çıkıklık, sol yanakta bir adet 1 cm lik kıllı nevüs, içe yerleşik göz yapısı, büyük ve geniş burun ucu, kısa filtrum, geniş ağız yapısı, ince ve geniş kolumella, ince dudaklar, düşük kulaklar, kısa boyun, gövdede iki adet hemanjiom, ellerinde kısa parmaklar ve büyük ayak baş parmakları vardı. Laboratuvar tetkiklerinde anemi saptanmadı. Açlık glikoz, karaciğer ve böbrek işlev testleri normaldi. Çölyak testleri negatifti. Kortizol, IGF1, IGFBP3, TSH ve sT4 düzeyleri normaldi. Kemik yaşı 2 yaş ile uyumluymuş. İskelet grafilerinde belirgin patoloji saptanmadı. Ekokardiyografik incelemesi normaldi.

Hastaya büyüme hormonu (BH) uyarı testi yapıldı ve kısmi büyüme hormonu eksikliği ile uyumlu sonuçlandı (pik BH 7.1 ng/mL).MR görüntülemesinde adenohipofiz hipoplazisi (2.5mm) ve serebella tonsiller foramen magnumdan 4 mm inferiora doğru uzanım gösterdiği ve bu durumun tonsiller ektopi açısından anlamlı olduğu saptandı. Büyüme hormonu başlandı. Karyotip analizi 46,XX idi.Hastadan boy kısalığına yönelik hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi(NGS) yapılması planlandı. Analiz sonucunda SRCAP geninde c.7330C>T p.(Arg2444\*) nonsense varyantı heterozigot olarak saptandı. Sanger dizi analizi ile konfirme edildi. Varyant genin splice-donor bölgesinde yer almaktaydı ve toplumsal veri bankalarında(GnomAd) görülmemişti. Varyant ClinVar veritabanında patojenik olarak yer almıştı. Böylece hastaya Floating Harbor sendromu tanısı konuldu.

Floating Harbor sendromunun ayırıcı tanısında 3M sendromu, Rubiştayn Taybi sendromu ve Silver-Russell sendromu dışlanması gereken durumlardır. Erişkin boyun nadiren 157 cm kadar ulaşabildiği bu hastalarda boy kısalığının tam nedeni bilinmemektedir. Hastaların erişkin boy şansının artırılması için hastalarda büyüme hormonu eksikliği araştırılmalı ve eksiklik saptandığında tedavi başlanmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** FLOATİNG HARBOR SENDROMU, BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ, SRCAP GENİ



## S36 - MONOGENİK İDYABETİN NADİR BİR NEDENİ: RFX6 MUTASYONU

### Sözel Bildiri

**Avlin KILINÇ UĞURLU<sup>1</sup>, Ahmet Cevdet CEYLAN<sup>2</sup>, Emre ÖZER<sup>1</sup>, Mehmet BOYRAZ<sup>3</sup>,**

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, <sup>2</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, <sup>3</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği,

Monogenik diyabette, beta hücre fonksiyon bozukluğu olması nedeni ile primer insülin salınımlarında problem mevcuttur. Beta hücresinin gelişimi ve fonksiyonlarının düzenlenmesinde birçok transkripsiyon faktörü görev almaktadır. Regülatör faktör X (RFX) ailesinin üyesi olan RFX6, prenatal dönemde beta hücre gelişiminde rol alan ayrıca postnatal dönemden erişkin dönem süresince de beta hücrelerinden eksprese edilen bir transkripsiyon faktörüdür. RFX6, L tipi kalsiyum kanal aktivitesini artırarak insülin salınımını arttırmaktadır. RFX6 beta hücrenin yanısıra ince bağırsak ve kolondan da eksprese edilmektedir. İncretin hormonlardan Gastrik İnhibitör Polipeptit (GİP) ve Glukagon-like Peptit (GLP- 1) salınımlarında görevlidir. RFX6 monogenik diyabetli olgularda hipergliseminin nedeni beta hücre disfonksiyonu ve açlık ve uyarılmış GİP seviyelerinin düşmesinden kaynaklanmaktadır.

On beş yaşında kız hastanın beş ay önce Diyabetes mellitus tanısı aldığı ve 0,57 Ü/kg/ gün' den çoklu insülin tedavisi aldığı, son dönemde hipoglisemileri olması nedeni ile tedavisini 2 aydır kestiği öğrenildi. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın babası ve abisi Diyabetes mellitus tanısı ile takipli ve insülin kullanmaktaydı. Baba 45 yaşında tanı almış iken abi 25 yaşında tanı almıştı. Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 53,2 kg (30p), boy: 161,2 cm (45 p), VKI: 20 kg/m<sup>2</sup> (33p), tiroid evre 0, puberte Tanner evre 5 idi. Hastanın açlık glukoz: 229 mg/dl, insülin: 12 mU/l, C-peptit: 1.72 ug/dl, Hba1c: %8.8, diyabet antikorları negatif saptandı. Hastanın kan şekeri izlemi yapılarak 0,53 ü/kg/gün çoklu insülin tedavisi başlandı. İzleminde kan şekeri regülasyonu ve insülin tedavisi uzaktan düzenlendi. 7 ay sonraki kontrol tetkiklerinde açlık glukoz: 105 mg/dl, C-peptit: 1.04ug/ dl, Hba1c: %7.1 saptandı. MODY gen analizinde RFX6 geninin 13. intronunda c.1437+2T>A heterozigot mutasyon saptandı. Hastanın tedavisine insüline ek olarak GLP1 analog tedavisi eklenmesi planlandı.

RFX6 mutasyonu monogenik olgular genellikle geç pubertal dönemde görülmektedir. Monogenik diyabetlilerde mutasyonun tipine göre tedavi seçenekleri değişmektedir. Genellikle insülin ve sülfonilüre tedavileri tercih edilmektedir. Monogenik diyabetli bireylerde mutasyonun saptanması disfonksiyon yaratan mekanizmaya yönelik tedavi ajanı seçmekte yol gösterici olmaktadır. Monogenik diyabetin nadir bir nedeni olması ve tedavide fizyopatolojiye yönelik tedavi seçimini vurgulamak için paylaşılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** MONOGENİK İDYABET, RFX6 , GLP1

# S37 - NEDENİ BİLİNMEYEN BOY KISALIĞI OLGUSUNDA TÜM EKZOM SEKANSLAMA İLE SAPTANAN ACAN GEN MUTASYONU

## Sözel Bildiri

**Aysun ATA<sup>1</sup>, Tahir ATİK<sup>2</sup>, Ayça AYKUT<sup>3</sup>, Asude DURMAZ<sup>4</sup>, Şükran DARCAN<sup>1</sup>, Samim ÖZEN<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, <sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Şükran,

ACAN geni ile kodlanan agrekan; büyüme plağı ve intervertebral disklerde yoğun olarak bulunan kartilaja özel proteoglikan içeren bir proteindir. Kimberley tipi spondiloepifizyel displazi, agrekan tipi spondiloepimetafizyel displazi ve disekan osteokondrit vakalarında mutasyonları bildirilmiştir. Kısa boylu, hafif iskelet displazisi bulguları olan ve kemik yaşı ileri olan olgularda da heterozigot mutasyonlar bildirilmektedir.

Dört yaş kız olgu boy kısalığı ve gelişme geriliği yakınmasıyla başvurdu. İlk kez 1 yaşından sonra boy kısalığının farkedildiği belirtildi. Özgeçmişinde miadında C/S ile 3500 gr, 48 cm doğum öyküsü, mental-motor gelişimi yaşlarıyla uyumlu idi. Soygeçmişinde anne 27 yaşında, sağlıklı; baba 29 yaşında sağlıklı, birinci derece kuzen evliliği tariflendi. Hedef boyu 158.5 cm (-0.78 SDS) olan olgunun fizik bakışında ağırlık 13.1 kg (-1.25 SDS), boy: 87.8 cm (-2.78 SDS), vücut kitle indeksi (VKİ)16.9 (0.89 SDS), baş çevresi 51 cm (0.69 SDS), oturma boyu 51.2 cm, oturma boyu/boy oranı 0.58 saptandı. Sistem muayenelerinde frontal çıkıklık, basık burun kökü, kubbe damak, yele boyun, düşük ense saç çizgisi dışında patoloji saptanmadı. Laboratuvar değerlendirmesinde hemogram ve biyokimya normal aralıkta, TSH:1.75 mU/mL, FT4: 1.28 ng/dL, IGF-1: 60 ng/mL (-1.5 SDS), ve IGF-BP3: 3804 ng/mL (1.48 SDS) saptandı. Kemik yaşı 4 yaş, karyotip 46 XX olan ve kemik survey normal saptanan hasta izleme alındı. İzlemede 4.5 yaşında iken yıllık büyüme hızının 3.4 cm olması nedeniyle yapılan büyüme hormonu uyarı testlerinde en yüksek BH yanıtı 2.99 ve 4.1 ng/mL saptanarak büyüme hormonu eksikliği tanısı konuldu ve rekombinant insan BH tedavisi 0.025 mg/kg/g dozunda başlandı. Son kontrolünde ağırlık: 27.1 kg (-0.94 SDS), boy: 124.1 cm (-2.12 SDS), VKİ: 17.6 (0.2 SDS) olan olgunun etiyojolojiye yönelik yapılan tüm ekzom sekanslama analizinde ACAN geninde heterozigot: c.6475\_6476delGG delesyonu saptandı.

Kısa boy ve minör iskelet displazisi, özellikle brakidaktili ve spondiloepifizyel displazisi olan hastalarda ACAN bir aday gen olarak düşünülmelidir. Agrekanopi/agrekan ile ilişkili displazilerde ilerlemiş kemik yaşı ve osteoartiküler komplikasyonlar bilinenin aksine zorunlu değildir ve boy kısalığı ayırıcı tanısında ACAN mutasyonları da düşünülmesi gerekmektedir. ACAN mutasyonlarının patojenik mekanizmalarının aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELER:** ACAN, İDİOPATİK BOY KISALIĞI,

# S38 - BÜYÜME HORMONU RESEPTÖR MUTASYONU OLAN İKİ KARDEŞ OLGU: LARON SENDROMUNDA DEĞİŞKEN KLİNİK EKSPRESSİVİTE

## Sözel Bildiri

**Behiye SARIKAYA ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Semra ÇETİNKAYA<sup>1</sup>, Naz GÜLERAY LAFÇI<sup>2</sup>, Merve ŞAKAR<sup>1</sup>, Gülin KARACAN KÜÇÜKALİ<sup>1</sup>, Selin ELMAOGULLARI<sup>1</sup>, Şenay SAVAŞ ERDEVE<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, <sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara,

**GİRİŞ:** Laron sendromu (LS), büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1) aksındaki genetik defekt sonucunda ortaya çıkan; primer büyüme hormon direnci veya duyarsızlığı olarak tanımlanır. Mutasyonlara göre değişen derecelerde, şiddetli veya orta düzeyde büyüme yetersizliği ve ek fenotipik özellikler görülebilir. Burada; büyüme hormon reseptöründe (BHR) mutasyon saptanan, Arap kökenli Irak'lı olan iki kardeş olguda farklı klinik spektrum açısından sunulmuştur.

**OLGULAR:** Boy kısalığı nedeniyle getirilen, Arap kökenli Irak'lı iki kardeş olgunun; term ve normal doğum ağırlığında doğdukları, kız olgunun bebekliğinden, erkek olgunun ise yedi yaşından sonra yaşlılarına göre büyümesinin geri olduğunu fark edildiği öğrenildi. Anne babaları arasında birinci derece evliliği mevcut idi. Anne boyu 150 cm (-2,23 SDS), baba boyu 183 cm (1,1 SDS), hedef boy kız olgu için 160 cm (-0,53 SDS), erkek olgu için 173 cm (-0,52 SDS) idi. Her iki olgunun başvuru klinik ve laboratuvar verileri aşağıda sunulmuştur. Her iki olguda; öykü, fizik inceleme ve laboratuvar tetkikleri ile kronik hastalık dışlandıktan sonra patolojik boy kısalığına yönelik endokrinolojik değerlendirme yapıldı.

**OLGU 1** (11 yaş 9 ay, kız): Fizik incelemesinde; boy 127,5 cm (-3,86 SDS), vücut ağırlığı (VA) 31,5 kg (-1,89 SDS), vücut kitle indeksi (VKİ) 19,3 kg/m<sup>2</sup> (0,16 SDS) idi. Pubertesi Tanner Evre II, pubik kıllanma Evre I ile uyumlu, kemik yaşı (KY) 12 yaş idi. Bazal BH 1,28 ng/mL, IGF-1 82 ng/mL (<-2 SDS), IGFBP-3 2,586 µg/mL (<-2 SDS), büyüme hormon uyarı testine pik BH yanıtı 27,8 ng/mL, IGF-1 jenerasyon testinde; IGF-1 108 ng/mL (<-2 SDS) (bazale göre %31 artış) artış saptandı. **OLGU 2** (14 yaş 10 ay, erkek): Fizik incelemesinde; boy 139 cm (-4,27 SDS), VA 35,9 kg (-3,2 SDS), VKİ 18,58 kg/m<sup>2</sup> (-0,97 SDS) idi. Testis volumleri 5/6 mL, pubik kıllanma Evre I, KY 13 yaş idi. Bazal BH 26,6 ng/mL, IGF-1 97,7 ng/mL (<-2 SDS), IGFBP-3 2,06 µg/mL (<-2 SDS), IGF-1 jenerasyon testinde; IGF-1 213 ng/mL [-1(-2) SDS arasında] (bazale göre %118 artış) saptandı. İki kardeş LS fenotipine sahip değildi. Olgulara yapılan genetik incelemede; BH reseptör geni ekzon 5'de homozigot c.344A>C (p.Asn115Thr) mutasyon saptandı. İzlemede takiplerine gelmedikleri için tedavi alamayan olgular; üç yıl sonra kontrole geldiklerinde final boya ulaşmış oldukları saptandı [Kız olguda; 138,3 cm (-3,92 SDS), erkek olguda; 156,3 cm (-3,17 SDS)]. BHR geninde homozigot mutasyon saptanan iki kardeş olgudan; kız olanın final boyunun LS eğrisinin üst sınırında; erkek olanın ise LS eğrisinin belirgin üzerinde olduğu saptandı.

Literatürde benzer mutasyonlu üç olgu bulunduğu, bu olguların da Arap kökenli olduğu ve final boy SDS değerlerinin bizim olgularımızdan daha geri olduğu (kız olguda -4,5 SDS, erkek iki olguda; -6,8 ve -6,9 SDS), belirgin LS fenotipine sahip oldukları, IGF-1 düzeylerinin de bizim olgularımızdan daha düşük olduğu görüldü. BHR mutasyonuna sahip beş olgu da Arap kökenli idi ve aynı genotipe rağmen farklı fenotip göstermeleri; 'founder effect' olasılığı yanı sıra, BH yolağında BHR geninin alt basamağında yer alan genlerdeki varyantlara bağlı olarak BHR aktivitesinin değişkenliği olasılığını da akla getirmektedir. Aynı aile içinde aynı genotipe sahip bireyler arasında bile değişken fenotip bulunabilir ve bu konuyu aydınlatacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELER:** LARON SENDROM, BÜYÜME HORMON RESEPTÖR, FENOTİP GENOTİP İLİŞKİSİ

## S39 - SENDROMİK BOY KISALIĞININ NADİR BİR NEDENİ: 3M SENDROMU TANILI ÜÇ AİLE

### Sözel Bildiri

**Esra IŞIK<sup>1</sup>, Duygu ARICAN<sup>2</sup>, Tahir ATİK<sup>1</sup>, Joo Enn OOI<sup>3</sup>, Şükran DARCAN<sup>4</sup>, Samim ÖZEN<sup>4</sup>, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER<sup>5</sup>, Eda UTİNE<sup>6</sup>, Özgür ÇOĞULU<sup>1</sup>, Ferda ÖZKINAY<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı İzmir , <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı İzmir , <sup>3</sup>Manchester, Üniversitesi Tıp Fakültesi Manchester UK, <sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı İzmir , <sup>5</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı Ankara, <sup>6</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı Ankara ,

3M sendromu ağır büyüme geriliği, dismorfik yüz bulguları, iskelet displazisi ile karakterize nadir görülen otozomal resesif genetik hastalıktır. Diğer dismorfik boy kısalığı sendromlarından farklı olarak zeka gelişimi normaldir. 3M sendromuna CUL7, OBSL1 ve CCDC8 gen mutasyonları yol açmaktadır. Bu çalışmada üç aileden dört 3M sendromu olgusunun klinik ve moleküler özellikleri sunulmuştur. Yöntem: Boy kısalığı ve dismorfik bulguları nedeniyle genetik danışma için tarafımıza yönlendirilen üç aileden dört olgu çalışmaya alındı. Demografik veriler, aile hikayesi, klinik ve radyolojik bulgular hastane kayıtlarından elde edildi. CUL7 (NM\_001168370), OBSL1 (NM\_015311) ve CCDC8 (NM\_032040) genlerinin dizi analizi Olgu 1, Olgu 2 ve Olgu 3'te Sanger dizi analizi ile yapılırken Olgu 4'te hedeflenmiş dizi analizi paneli (TruSight One Sequencing Panel by Illumina) kullanıldı. Saptanan varyantların patojenitesi American College of Medical Genetics (ACMG) rehberinin önerileri doğrultusunda değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen dört olguda da belirgin boy kısalığı, rölatif makrosefali ve tipik dismorfik yüz bulguları mevcuttu. Olguların nöromotor gelişimleri normal olarak değerlendirildi. Klinik ve radyolojik bulguları 3M sendromu ile uyumlu olarak değerlendirildi. CUL7, OBSL1 ve CCDC8 genlerinin dizi analizi sonucunda Olgu 1'de CUL7 geninde homozigot c.571\_572delCA, Olgu 2 ve 3'te OBSL1 geninde homozigot c.1273dupA ve Olgu 4'te CUL7 geninde homozigot c.4666dupG varyantları tespit edildi. CUL7 geninde saptanan varyantların ikisi daha önce toplum veri tabanlarında bildirilmemiş olup yeni varyant olarak değerlendirildi. Her ailede yapılan segregasyon analizi sonucunda anne ve babanın ilgili varyantı heterozigot olarak taşıdığı gösterildi.

Boy kısalığı nedeniyle başvuran olgularda tipik dismorfik ve radyolojik bulguların varlığında 3M sendromundan şüphelenilmelidir. Moleküler analiz tanının kesinleşmesini ve uygun genetik danışma verilebilmesini sağlamaktadır. Bu çalışma ile 3M sendromunun moleküler spektrumu genişletilmiş olmakla birlikte boy kısalığına yaklaşımda dismorfolojik muayenenin önemi vurgulanmaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** 3M SENDROMU, CUL7, OBSL1, BOY KISALIĞI

# S40 - A NOVEL MUTATION IN CRTAP CAUSING OSTEOGENESIS IMPERFECTA TYPE VII IN AN INFANT WITH LONG-TERM FOLLOW-UP DATA.

Sözel Bildiri

Fatih KILCI<sup>1</sup>, Jeremy JONES<sup>2</sup>, Ayca AYKUT<sup>3</sup>, Selen HURMUZLU<sup>1</sup>, Asude DURMAZ<sup>3</sup>, Filiz Mine CIZMECIOGLU-JONES<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Kocaeli University, Paediatric Endocrinology And Diabetes Dept, <sup>2</sup>Kocaeli University, Academic Writing Dept, <sup>3</sup>Ege University, Medical Genetics Dept,

Osteogenesis imperfecta (OI) is a group of heterogeneous conditions characterized by abnormal collagen formation leading to severe skeletal fragility and growth retardation. Autosomal recessive OI was first described in 2006 and include types VII-IX. These three types are due to mutations in the genes encoding the three components of the collagen modification complex (CMC), cartilage associated protein (CRTAP; OI VII); prolyl 3-hydroxylase 1 (P3H1/LEPRE; OI VIII); and cyclophilin B (OI IX). CRTAP and P3H1 are mutually stabilising in the CMC and thus the phenotype of both types of OI are characterised by rhizomelia, white/light blue sclera and normal head circumference in infancy. Bisphosphonates (BP) are widely reported to be effective in autosomal dominant OI, however, due to the different mechanism and rarity (5-7%), evidence for the use of BP in autosomal recessive OI is limited and still of concern. The aim is to present a case of OI VII with a novel CRTAP mutation, together with long-term outcome.

An infant suspected of achondroplasia because of short limbs on antenatal ultrasound was referred to the neonatology with respiratory distress. He was born by caesarian section at term with normal weight (SDS 0.0), short length (SDS -2.7) and relative macrocephaly (SDS 1.5). Parents, who are first cousins, were healthy. Family history was unremarkable. On initial examination he was agitated and cried easily when touched. He had a prominent forehead, white sclera and triangular face. Fontanelles and sagittal suture were open. Upper limb rhizomelia was evident. He had bilateral bowing of proximal and distal lower limbs with coxa vara. Pectus carinatus was present. X-ray at six days showed callus formation on the left femur indicative of intrauterine fracture, displaced fractures of left ulna and right radius and bowing of the humeri, right femur and bilateral tibia. He had gracile ribs but wormian bones were not seen. Initial blood tests were: calcium (Ca) 6.6 mg/dL, corrected-Ca 7.16 mg/dL, phosphate 6.9 mg/dL, alkaline phosphatase (ALP) 410 U/L, PTH 32.9 pg/mL, 25-OHD 16.7 ng/mL, Ctx 0.097 ng/mL (NR 0.115-0.748). These findings led to the clinical diagnosis of autosomal recessive osteogenesis imperfecta with rhizomelia (OI type VII or VIII).

Molecular genetic analysis (Quiagen, Hilden, Germany) showed that the proband was homozygous for c.535G>T (p.E179X) in exon 2 of the CRTAP gene. This mutation was not found on mutational databases and appeared to be a novel mutation. This is predicted to result in a premature stop codon at base 179 of a 401 amino-acid protein and severe loss of function. Each unaffected parent was heterozygote. Functional modeling with Mutation Taster, PolyPhen and SIFT programs support impaired protein function. Once serum Ca was normalized with oral vitamin D and calcium (day 16, 8.1 mg/dL), pamidronate treatment was commenced (0.5mg/kg/day for three consecutive days) and repeated every three months. After the first four cycles the dose was increased to 1.0 mg/kg/day. Over the 4.5-year treatment period he has had 17 cycles of pamidronate. Biochemistry was assessed before and after each cycle. Serum Ca decreased (p=0.005) following pamidronate with median (range) pre- and post-treatment Ca of 9.75 (8.1-10.3) vs 9.1 (7.1-9.9) mg/dL. Non-significant changes in other biomarkers between pre- and post-treatment median levels were: phosphate 4.51 (3.4-5.2) vs 4.3 (2.85-5.4) (p=0.67); ALP 224 (171-621) vs 220.5 (170-864) (p=0.45); PTH 18.3 (13.6-31.0) vs 27.0 (16.0-42.0) (p=0.09); and 25-OHD 28.0 (14.0-75.0) vs 16.2 (12.0-22.0) (p=0.21). At three years-old, lumbar bone mineral density (L1-L4) was 0.278 g/cm<sup>2</sup> (adjusted Z-score -1.55). Mother reports obvious pain relief following therapy. There have been four episodes of fractures: both femurs and left arm, aged 1.92yrs; right femur (bottom shuffling), aged 2.92yrs; right arm (opening chewing-gum box), aged 3.1yrs; right femur (iatrogenic, during venous access), aged 3.5yrs. Neuromotor development, apart from delayed motor milestones, was normal but head control was not achieved until 11 months. He was able to stand against a wall with leg braces after physiotherapy. On X-ray at one year, scoliosis was evident but rib appearance had improved and he has had no further respiratory problems after the neonatal period. Dentition with a "glassy" appearance erupted at 11 months. He is currently 4.75 years-old and upper dentition is very poor with caries and tooth loss. He has scoliosis, chest and leg bowing deformities while height, weight and head circumference SDS are -6.0, -3.4 and -0.6, respectively.

This is the first description of the c.535G>T (p.E179X) mutation in the CRTAP gene causing OI type VII. Follow-up over 4.75 years has shown that despite quarterly pamidronate cycles since day 16, his height SDS has worsened and he has had several significant fractures. The benefit of BP therapy in OI type VII, apart from anecdotal pain relief, remains unproven and there is a requirement to identify alternative therapies in these patients, including possible growth hormone or gene therapy.

**ANAHTAR KELİMELER:** OSTEOGENESIS IMPERFECTA, AUTOSOMAL RECESSİVE, CRTAP, BİSPHOSPHONATE

# S41 - CASR GENİNDE NOVEL HETEROZİGOT P.CYS575TYR VARYASYONU SAPTANAN FAMILİYAL HİPOKALSİÜRİK HİPERKALSEMİ TANILI KIZ OLGU

## Sözel Bildiri

**İsmail DÜNDAR<sup>1</sup>, Emine ÇAMTOSUN<sup>1</sup>, Mustafa DOĞAN<sup>2</sup>, Leman KAYAŞ<sup>1</sup>, Nurdan ÇİFTÇİ<sup>1</sup>, Ayşehan AKINCI<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji BD, <sup>2</sup>Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği,

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH), genellikle asemptomatik olan, orta düzeyde serum kalsiyum yüksekliği ile karakterize otozomal dominant geçişli bir bozukluktur. Hiperkalsemi ile uygunsuz olarak yüksek-normal paratiroid hormon seviyesi ve idrarla günlük kalsiyum atılımının belirgin düşüklüğü mevcuttur. FHH, kalsiyum algılama reseptörü (CaSR) genindeki heterojen inaktive edici mutasyonlarla ilişkili benign bir hastalıktır. Burada CaSR geninde novel heterozigot p.Cys575Tyr varyasyonu saptanan bir kız çocuk olgu sunulmuştur.

9,2 yaşında kız hasta, boy kısalığı nedeniyle başvurdu. Fizik muayenede boyu: 117,6 cm (-2.75 SDS), vücut ağırlığı: 24,2kg (-1.22SDS) saptanan prepubertal hastanın sistemik muayenesi doğaldı. Laboratuvar analizinde serum kalsiyum düzeyi: 12.4 mg/dl, saptandı. Hiperkalsemi etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerde serum parathormon düzeyi: 45 pg/ml (15-65), 25(OH)D vitamini düzeyi 24,2 ng/ml, 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyi 22 pg/ml ve spot idrar Ca/kreatinin oranı: <0,1 saptandı. Üriner sistem ultrasonografisinde nefrokalsinozis ve/ veya nefrolitiazise ait görünüm saptanmadı. Olguda; ılımlı hiperkalsemi, uygunsuz normal parathormon düzeyi ve idrarla günlük kalsiyum atılımında belirgin düşüklük saptanması nedeniyle ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi düşünüldü. Yapılan genetik çalışmada hastanın CaSR geninde literatürde daha önce bildirilmemiş olan heterozigot p.Cys575Tyr(c.1724G>A) varyasyonu saptandı. Anne babanın genetik analizinde varyasyon saptanmadı.

Asemptomatik hiperkalsemi saptanan çocuklarda parathormon düzeyi normal veya yüksek, idrar kalsiyumu düşük saptanması durumunda FHH tanısı düşünülmelidir. Bu bulgularla FHH tanısı alan olgumuzda CaSR geninde novel varyasyon saptanmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** FAMILİYAL HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMİA, HYPERCALCEMİA, KALSİYUMA DUYARLI RESEPTÖR (CASR) GENİ

### Sözel Bildiri

**Banu Pınar Şarer YÜREKLİ<sup>1</sup>, Sabay Emek AKBAŞ<sup>2</sup>, Aşlı Ece SOLMAZ<sup>3</sup>, Aysun ATA<sup>4</sup>, Süreyya ÖZBEK<sup>5</sup>, Samim ÖZEN<sup>6</sup>,**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi-Endokrinoloji, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi-İç Hastalıkları, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi-Tıbbi Genetik, <sup>4</sup>Ege Üniversitesi- Pediatrik Endokrinoloji, <sup>5</sup>Ege Üniversitesi-Radyoloji, <sup>6</sup>Ege Üniversitesi-Pediatrik Endokrinoloji,

Familial hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) hafif-orta derecede hiperkalsemi ile giden bir hastalıktır. Otozomal dominant olarak geçiş gösteren bu hastalıkta; ilk defa 1993 yılında “calcium sensing receptor” (CaSR) geninde heterozigot inaktive edici mutasyon tespit edilmiş olup, bu mutasyonlar ekstrasellüler kalsiyumun reseptörü aktive etmesi için gerekli olan eşik değeri yükselterek hiperkalsemik hastalıklara sebep olurlar. Neonatal ciddi hiperparatiroidide homozigot inaktive edici mutasyon görülürken , heterozigot CaSR inaktive edici mutasyonda FHH tablosu görülür. CaSR geninde homozigot ve heterozigot mutasyona sahip farklı klinik tabloları olan, hiperkalsemi ile seyreden bir aileyi sunmak istiyoruz.

Kırk-yedi yaşında kadın hasta, kalsiyum yüksekliği nedeni ile dış merkezde araştırıldıktan sonra Ege Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğine başvuruyor. Yedi yıldır tip 2 diyabeti olan hasta bolus-bazal insülin tedavisi alıyor. Geçmiş medikal öyküsünde hipotiroidi nedeni ile levotiroksin replasmanı aldığı bilinen hastanın dış merkezde bakılan kalsiyum (Ca) değeri 11.7 mg/dL olarak gelmiş. Hiperkalsemi nedeni ile araştırılan hastanın dış merkezde bakılan paratiroid hormon (PTH) değeri 59 ng/L gelmesi üzerine, ön planda primer hiperparatiroidi düşünülerek; boyun görüntüleme tetkikleri (USG, sintigrafi) isteniyor. Paratiroid adenomu görülemeyen hastada primer hiperparatiroidinin olası MEN 2 ile birlikteliği nedeni ile yapılan incelemelerden; 24 saatlik katekolamin değerleri normal ölçülüyor. Kalsitonin ölçümü ve RET gen sonucu normal geliyor. Öyküsünde nefrolitiazis olmayan hastanın dış merkez Ca değerleri 10.5-10.8 ve 11.5 mg/dL şeklinde seyrediyor ve 24 saatlik kalsiyum atılımının 300 mg/gün üzerinde olduğu görülüyor. Ege Üniversitesi Endokrinoloji Plk'teki izleminde Ca:11.5 mg/dL, PTH: 46.7 ng/L, albumin:4.1 g/L, 25 OH vitamin D:28 ng/mL, 24 saatlik idrar Ca:260-340 mg/gün, Ca/Cr oranı:0.003 olarak geliyor. Hastanın aile sorgulamasında oğlunun doğumdan 3 ay sonra hiperkalsemi nedeni ile total paratiroidektomi olduğu , paratiroidin bir parçasının kola ekili olduğu, calcitriol ve kalsiyum replasmanı aldığı öğreniliyor. Eşi ile 1. derece akrabalığı olan hastamızın eşinin de kalsiyum yüksekliği problemi yaşadığı öğreniliyor.

Bu öyküden yola çıkarak hastamızda bakılan genetik tetkiklerden CaSR heterozigot mutasyonu c.2510\_2513dupAGGT (p.I839GfsX143) tespit ediliyor. Eşinde (55y,E, Ca:10.3 mg/dl PTH 55 ng/L ) aynı CaSR heterozigot mutasyonu tespit ediliyor. Hastamızın oğlunda da CaSR homozigot mutasyonu c.2510\_2513dupAGGT (p.I839GfsX143) tespit ediliyor. Kalsiyum değerlerinin 12.0 mg/dL 'ye kadar yükseldiği hastamızda eşlik eden olası bir paratiroid adenomu ve primer hiperparatiroidi ihtimali ile merkezimizde yapılan MIBI sintigrafide hiperfonksiyone paratiroid dokusu gözlenmezken , paratiroid ultrasonografide tiroid bezi sol alt lob uç kaudal komşuluğunda belirgin hipervaskülaritesi olan (periferik ve santral ) yaklaşık 7x3x7 mm boyutlu, hafif hipoeoik solid yapıdaki lezyonun yüksek olasılıkla paratiroid adenomu olduğu düşünüldü. Pandemi nedeni ile şu an izlenmekte olan hastada FHH ve primer hiperparatiroidinin birlikte olabileceği düşünüldü.

Hiperkalsemi araştırılan bir hastada PTH baskılı olmadığı takdirde primer hiperparatiroidi ile birlikte FHH ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Primer hiperparatiroidi ön planda düşünülen bu hastada FHH hastalığı bilinmeden paratiroid cerrahisine verilmiş olsaydı, postoperatif dönemde serum kalsiyum değerlerinde hafif yükseklik görülebilirdi. Buna bağlı olarak cerrahinin başarısız olduğu şeklinde bir yoruma sebep olabilirdi. FHH ve primer hiperparatiroidi birlikteliği literatürde nadir olarak görülmekle birlikte, hastamızda paratiroid cerrahi gerekliliğinin de tartışılması gerekmektedir. CaSR geninde tespit edilen mutasyonun homozigot formu neonatal hiperparatiroidi gibi çok daha ciddi bir klinik tabloya sebep olurken, heterozigot mutasyon hastamızda ve eşinde FHH tablosuna sebep olmuştur. Azalmış CaSR ekspresyonu paratiroid sellüler proliferasyona sebep olabilir.

**ANAHTAR KELİMELER: FAMILİYAL HİPOKALSİYÜRİK HİPERKALSEMİ, CALCIUM SENSING RECEPTOR**

# S43 - SLC29A3 MUTASYONUNA BAĞLI HASTALIK SPEKTRUMU: DİSOSTEOSKLEROZİSDEN H SENDROMUNA

## Sözel Bildiri

**Sare Betül KAYGUSUZ<sup>1</sup>, Büşra TOSUN<sup>1</sup>, Ceren ALAVANDA<sup>2</sup>, Ahmet ARMAN<sup>2</sup>, Tuba MENEVŞE<sup>1</sup>, Mehmet ELTAN<sup>1</sup>, Didem HELVACIOĞLU<sup>1</sup>, Zehra ABALI<sup>1</sup>, Tülay GÜRAN<sup>1</sup>, Abdullah BEREKET<sup>1</sup>, Serap TURAN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet BD, <sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik BD,

Disosteoskleroz (DOS), metafizlerde skleroz, genişlemiş diyafizlerin görece radyolüens görünümü ve platispondili ile karakterize bir sklerozan kemik hastalığıdır. DOS genetik olarak heterojendir. Hastalığa SLC29A3, CSF1R ve TNFRSF11A genlerindeki biallelik mutasyonlar neden olur. SLC29A3 geni, nükleosit taşıyıcı protein ENT3'ü kodlar. Bu gendeki mutasyonlar dizosteosklerozis'e ve daha sıklıkla H sendromuna (Histiocytosis-lymphadenopathy plus syndrome) yol açar. H sendromunda generalize lenfadenopati, hepatomegali, histiositik plaklar ve artmış inflamasyon gözlenir. SLC29A3 geninde mutasyon tanımlanan iki olgumuz bu nadir hastalığın tipik bulguları ve tanısına dikkat çekmek amaçlı sunulmuştur.

Tekrarlayan kırık nedeniyle yönlendirilen 2 aylık kız hasta, miadında, 3850 g (+1.53 SDS) doğmuştu ve özgeçmişinde özellik yoktu. Ailede ikinci dereceden kuzen evliliği mevcuttu. Başvuruda hastanın boyu; 57.5 cm (-0.22 SDS), ağırlığı ; 4.7 kg (-0.97 SDS), baş çevresi; 38.5cm (-0.64 SDS) idi. Sistem muayenelerinde ciltte kuruluk, hipertrikozis ve hiperpigmente makül dışında patoloji saptanmayan hastanın belirgin ekstremitte deformitesi yoktu. Biyokimyasal tetkikleri normal sınırlardaydı. Radyolojik değerlendirmesinde belirgin metafizyel sklerozu nedeniyle DOS düşünüldü. Hastanın 58/12 yaşındaki erkek kardeşinin iki yıldır lenfadenopati nedeniyle tetkik edildiği, yapılan eksizyonel biyopsinin lenfoid doku ve kronik sialadenit olarak değerlendirildiği öğrenildi. Başvuruda boyu; 103.8 cm (-2.27 SDS), ağırlığı; 16.8 kg (-1.34 SDS) idi. Fizik muayenede; submandibular, servikal ve inguinal lenfadenopati, hipertrikozis, hiperpigmente makul, klinodaktili, göz kapağı infiltratları mevcuttu. Biyokimyasal değerlendirmesinde hipergamaglobulinemisi saptandı. Radyolojik değerlendirmesinde DOS'la uyumlu olabilecek bulguya rastlanmadı. Hastanın bulguları H sendromu ile uyumlu düşünüldü.

Genetik incelemede her iki kardeşte SLC29A3 geninde homozigot novel c.1284C>G (p.Y428\*) mutasyonu saptandı.

Literatürde SLC29A3 geninde 32 farklı mutasyon tanımlanmış, bunların 4'ü dizosteosklerozis ile ilişkilendirilmiştir. Olgularımızda görüldüğü gibi aynı aile içinde aynı mutasyona sahip bireylerde fenotipik farklılıklar gözlenebilmektedir ve aile bireyleri hem DOS hem H sendromu açısından sorgulanmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** SLC29A3, DİSOSTEOSKLEROZİS, H SENDROMU



# S44 - APOA5 MUTASYONU TAŞIYAN ŞİDDETLİ HİPERTRİGLİSERİDEMİ OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

## Sözel Bildiri

**Sena YERAL<sup>1</sup>, Büşra ÖZCAN<sup>1</sup>, Hüseyin ONAY<sup>2</sup>, İlgin YILDIRIM ŞİMŞİR<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

Hipertrigliseridemi (HTG), yetişkin olguların yaklaşık %5'inde gözlenen yaygın bir biyokimyasal fenotiptir [1]. HTG, artmış kardiyovasküler hastalık ve pankreatit riski dahil olmak üzere çeşitli komorbiditelerle ilişkilidir [2]. Dolaşımdaki trigliserid (TG) seviyeleri çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörler tarafından da kontrol edilir [3]. Şilomikron metabolizmasında rol alan başlıca 5 enzim tanımlanmıştır; Lipoprotein lipaz (LPL), apolipoprotein (apo) C-II, apo A-V, lipaz maturasyon faktörü 1 (LMF1) ve glikosilfosfatidilsinositol yüksek yoğunluklu lipoprotein bağlayıcı protein 1 (GPIHBP1). LPL, TG'yi hidrolize eden anahtar bir enzimdir. Bu enzim eksikliklerine yol açan mutasyonlar LPL aracılı TG hidrolizinin kusurlu olmasına yol açar. Sonuç olarak, trigliseridlerden zengin lipoproteinler (TRL) dolaşımda birikerek şiddetli HTG'ye neden olurlar [4, 5]. Şiddetli hipertrigliseridemisinin son yıllarda genetik mekanizmanın önem kazanmıştır. Ülkemizde bu konu ile ilgili az çalışma mevcuttur. Biz vaka serimizde hastanemizdeki hastaların APO A5 genetik varyantlarını inceleyerek literatüre katkıda bulunmayı ve şiddetli hipertrigliseridemilerde genetik testlerinin bakılmasının farkındalığını arttırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmamızda kliniğimize başvuran ve TG düzeyi  $\geq 500$  mg/dL olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. APOA5 mutasyonu saptanan 6 olgunun sonuçları değerlendirildi. Sonuç: Altı olgunun 2'si (%33.3) kadın, 4'ü (%66.7) erkekti. Olguların yaş ortalaması  $35 \pm 16$  yıl (min-maks: 21-57 yıl), TG ortalaması  $2696 \pm 962$  mg/dl (min-maks: 1351-4087 mg/dl) ve vücut kitle indeksi ortalamaları  $30.7 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup> (24.9-41.0 kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı. İki olgu diyabetli idi, intensif insülin tedavisi almaktaydılar ve hemoglobin A1c ortalamaları  $8.7 \pm 0.1$  ölçüldü. Dört (%66.7) olguda saptanan mutasyon homozigot, 2 (%33.3) olguda heterozigottu. İlk iki vakamız kardeşti, homozigot c16\_39delGCCGTGCTCACCTGGCTCTGGCT(p.A6-A13del) mutasyonu saptandı. 3. hastada homozigot p.Q22X(c.64C>T), 4. hastada homozigot c.C56G(p.S19W), 5. hastada heterozigot p.Q22X(C.64C>T), 6. hastada da heterozigot c.427delC(p.R143AfsX57) mutasyonu saptandı. 1., 2. ve 6. vakaların anne babalarının akraba olduğu öğrenildi. Bir hastamız dışında diğer olgularda (%83.3) geçirilmiş pankreatit öyküsü vardı.

Bu olgu serisinde hastalarımızın ilk başvuru anında TG düzeyleri  $>1000$  mg/dl ve olguların %83.3'ünde pankreatit öyküsü mevcuttu. Bazı çalışmalarda; APOA5'teki nadir varyantların, yalnızca homozigot formda veya eşzamanlı ortak APOA5 varyantları ile TG seviyelerini etkilediği varsayılmıştır [6]. APOA5'te heterozigot bir mutasyonun tanımlanması, henüz bilinmeyen bir gende başka bir mutasyonun varlığının gözlemlenen fenotipe katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir [7]. Bizim 2 hastamızda APOA5 heterozigot olmasına rağmen şiddetli hipertrigliseridemileri mevcuttu ve pankreatit atak öyküleri vardı. Bu durum bize heterozigot varyantların da önemi olduğunu göstermiştir. Karmaşık özelliklerin gelişiminde ortak varyantlara ek olarak nadir varyantların kümülatif rolü, özellikle dislipidemi alanında giderek daha fazla kabul edilmektedir [8]. Bu serimizde c16\_39del(p.A6-A13del), p.Q22X(C.64C>T) varyantları veri tabanımında kayıtlı olarak bulundu. Genetik tarafından c16\_39del(p.A6-A13del) ve c.C56G(p.S19W) etkinliği bilinmeyen varyant olarak değerlendirildi. Şiddetli HTG'lerde nadir varyantlar, düşük TG düzeylerine kıyasla sık görülmektedir. Evans ve ark. yaptığı çalışmada şiddetli HTG yanı sıra orta şiddette HTG olan hastalarda da nadir varyantların daha sık görüldüğü ortaya koyulmuştur [9]. Bizim çalışmada da çoğu çalışma gibi sadece şiddetli HTG olan vakalar alınmıştır. Şiddetli HTG'ye sahip olan hastalar akut pankreatit ve kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risk altındadır [2]. Vaka serimizde 6 hastamızın 5'i akut pankreatit geçirmiştir, akut pankreatit geçirenlerin çoğu bu olayı birden fazla kez yaşamıştır. Polikliniğimizde şiddetli HTG nedeniyle genetik incelemeleri yapılan 6 hastamızda APOA5 gen mutasyonu saptanmıştır. LPL genindeki mutasyonlar, literatürde şimdye kadar bildirilen ailesel şilomikronemi vakalarının %95'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bu bozukluğun 1:1.000.000 nüfusta tahmini bir prevalansı vardır [10]. Ailesel şilomikronemilerde en çok LPL mutasyonu görülse de ülkemizde akraba evliliklerinin de fazlalığı göz önüne alınarak APOA5 gibi diğer mutasyonlar da araştırılmalıdır. Vaka serimizde ciddi HTG olup dikkatle seçilmiş vakalarda moleküler tanıların etkinliğini ve önemini vurgulamaya çalıştık. Sonuçlarımız, çeşitli aday genlerdeki nadir varyantların HTG patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığına dair artan kanıtlara katkıda bulunmaktadır. Bu hastaların birçoğunun genetik temeli yine de bilinmemektedir ve daha ileri araştırmalara konu olmaya devam etmektedir. Referanslar: 1. Hegele, R.A., et al., The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. The lancet Diabetes & endocrinology, 2014. 2(8): p. 655-666. 2. Yuan, G., K.Z. Al-Shali, and R.A. Hegele, Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. Cmaj, 2007. 176(8): p. 1113-1120. 3. Hegele, R.A., Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. Nature Reviews Genetics, 2009. 10(2): p. 109-121. 4. Oliva, C.P., et al., Hypertriglyceridaemia and low plasma HDL in a patient with apolipoprotein A-V deficiency due to a novel mutation in the APOA5 gene. Journal of internal medicine, 2008. 263(4): p. 450-458. 5. Rahalkar, A.R., et al., et al. Novel LPL mutations associated with lipoprotein lipase deficiency: two case reports and a literature review. Canadian journal of physiology and pharmacology, 2009. 87(3): p. 151-160. 6. Dorfmeister, B., et al. Effects of six APOA5 variants, identified in patients with severe hypertriglyceridemia, on in vitro lipoprotein lipase activity and receptor binding. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2008. 28(10): p. 1866-1871. 7. Calandra, S., et al. APOA5 and triglyceride metabolism, lesson from human APOA5 deficiency. Current opinion in lipidology, 2006. 17(2): p. 122-127. 8. Charriere, S., et al., Modulation of phenotypic expression of APOA5 Q97X and L242P mutations. Atherosclerosis, 2009. 207(1): p. 150-156. 9. Evans, D., J. Aberle, F. Beil. Resequencing the apolipoprotein A5 (APOA5) gene in patients with various forms of hypertriglyceridemia. Atherosclerosis, 2011. 219(2): p. 715-720. 10. Brahm, A. and R.A. Hegele. Hypertriglyceridemia. Nutrients, 2013. 5(3): p. 981-1001

**ANAHTAR KELİMELER:** HİPERTRİGLİSERİDEMİ, PANKREATİT, APO A5

# S45 - OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA ÖN TANISIYLA SEVK EDİLEN OLGUDA SAPTANAN NADİR BİR İSKELET DİSPLAZİSİ: KAMPOMELİK DİSPLAZİ

## Sözel Bildiri

**Tuba SEVEN MENEVSE<sup>1</sup>, Pınar ERGENEKON<sup>2</sup>, Hamza POLAT<sup>3</sup>, Mehmet ELTAN<sup>1</sup>, Didem HELVACIOĞLU<sup>1</sup>, Zehra YAVAŞ ABALI<sup>1</sup>, Sare Betül KAYGUSUZ<sup>1</sup>, Buşra GÜRPINAR TOSUN<sup>1</sup>, Yasemin GÖKDEMİR<sup>2</sup>, Tülay GÜRAN<sup>1</sup>, Bilgen Bilge GEÇKİNLİ<sup>3</sup>, Abdullah BEREKET<sup>1</sup>, Ela ERDEM<sup>2</sup>, Serap TURAN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, İstanbul, <sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Göğüs Hastalıkları BD, İstanbul, <sup>3</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, İstanbul,

Osteogenezis imperfekta (OI), kemik kırılabilirliğine ve deformitelere neden olan fenotipik ve moleküler olarak heterojen kalıtsal bir metabolik kemik hastalığıdır. Ağır formlarında intrauterin dönemde oluşan kırıklar ve buna bağlı deformiteler hastaların antenatal dönemde de tanı alabilmelerini sağlamakla birlikte tanı çeşitli iskelet displazileri ile karışabilmektedir. Kampomelik displazi (KD) heterozigot SOX9 mutasyonlarının sebep olduğu nadir otozomal dominant bir sendromdur. Hastalarda; uzun kemiklerde kısalık ve özellikle tibiada eğrilme, pes ekinavrus, kosta eksikliği, skapula hipoplazisi, pelvis ve spinal anomaliler, yarık damak, düşük kulak, kısa boyun, Pierre Robin sekansı, düz yüz, geniş alın ve %70 olguda 46 XY cinsiyet gelişim bozukluğu görülmektedir. Akciğer hipoplazisi, dar göğüs kafesi, bronkotrakeomalazi gibi solunumsal problemleri nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olup, hastalar hayatın ilk 6 ayında kaybedilmektedir. Bu hastalar hem kemik eğriliklerinin olması hem de solunum sıkıntısı nedeniyle Silence tip veya tip 2 OI ile karışabilir. Burada kliniğimize OI tanısıyla sevk edilen ağır solunum sıkıntısı olan ve ilk değerlendirmesi iskelet bulguları ile KD tanısı düşünülen ve genetik olarak konfirme edilen bir olgu sunulacaktır.

Üç aylık kız hasta, dış merkez yenidoğan yoğun bakım ünitesinde solunum sıkıntısı nedeniyle takip edilirken, her iki alt ekstremite eğriliklerinin prenatal kırıklara bağlı olduğu düşünüldüğü üzerine OI ön tanısı ile kliniğimize sevk edildi. Özgeçmişinde akrabalık olmayan anne babadan normal vajinal doğum ile 2700 gr olarak doğduğu ve ailede tekrarlayan kırık veya OI öyküsü olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde boyu 52 cm (-3,32 SDS), kilosu 3,1 kg (-4,06 SDS) baş çevresi:42 cm (1,51 SDS) idi. Hastanın yüksek akımlı oksijen, nazal kanül ile solunum desteğine ihtiyacı vardı. Hastada dismorfolojik olarak relatif makrosefali, hipertelorizm, basık burun ve burun kökü, kısa burunla birlikte antevort burun delikleri, uzun filtrum, mikroretrognati, yarık damak, düşük kulak, kısa boyun mevcuttu. Ayrıca, dar ve üçgen göğüs, her iki alt bacakta eğrilik, ayaklarda pes ekinovarus, iki taraflı tibia üzerinde ciltte gamzelenme ve iki taraflı ellerde beşinci parmaklarda klinodaktili, vardı. Hastanın radyolojik değerlendirmesinde uzun kemiklerde ve vertebralarında kemik mineral dansitesinin normal olduğu, kafa grafisinde vormian kemiklerin bulunmadığı, kosta sayısının 11, skapulalarının hipoplazik olduğu görüldü. Antenatal ve postnatal her iki tibiada kırık olabileceği düşünülen görüntünün kırık olmadığı ve eğrilik olduğu görüldü. Laboratuvarında kalsiyum:9,7 mg/dL (8,8-10,8 mg/dL), fosfor:6 mg/dL (3,3-5,4 mg/dL), alkalin fosfat:213 U/L (122-400 U/L), PTH: 23 ng/L (15-65 ng/L) 25-OH Vitamin D :16 ug/L (20-100 ug/L) prokollajen I: 1200 µg/L (227-4762 µg/L) osteokalsin:10,1 µg/L (20,8-144,3 µg/L) saptandı. Bu bulgularla OI tanısı ekarte edildi. Hastanın dismorfik ve radyolojik bulgularının kampomelik displazi ile uyumlu olması nedeniyle yapılan genetik incelemede SOX9 geninde novel heterozigot c.950dupG (S318Qfs\*260) mutasyonu saptandı. FSH:3,30 IU/L LH:<0,3IU/L estradiol:<5 pg/ml, anti müllerian hormon:2,50 ng/ml (0-4,7 ng/ml) olan hastanın ultrasonda uterus ve vajeni görüldü. Hastanın karyotipik incelemesi 46XX olarak sonuçlandı ve DSD'nin eşlik etmediği görüldü.

Kampomelik displazi prenatal ve yenidoğan dönemde kemik deformiteleri ve solunum problemleri nedeniyle prenatal başlangıçlı ağır OI tipleri ile karışabilmektedir. Solunumsal problemler nedeniyle çoğu zaman neonatal dönemde tanı alamadan kaybedilen bu olgularda erken tanı uygun genetik danışma verilebilmesini sağlar.

**ANAHTAR KELİMELER:** KAMPOMELİK DİSPLAZİ, SOX9, OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA, İSKELET DİSPLAZİSİ

# POSTERLER

# P01 - YENİ MUTASYON NEDENİYLE AKANDROPLAZİ OLGUSU

## Poster Bildiri

**Aslı BEŞTAŞ<sup>1</sup>, Amine AKTAR KARAKAYA<sup>1</sup>, Edip UNAL<sup>1</sup>, Yusuf Kenan HASPOLAT<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Dütf Çocuk Endokrin Bölümü,

Akondroplazi orantısız boy kısalığına neden olan en sık genetik iskelet hastalığıdır. Görülme sıklığı 1/15 000 ile 1/25 000 arasında değişmektedir. Otozomal dominant geçişli olmakla birlikte olguların % 80'i yeni gen mutasyonlarına bağlı olarak oluşmaktadır. Dördüncü kromozomun kısa kolu (4p 16,3) üzerinde yerleşik olan Fibroblast Growth Factor Receptor 3(FGFR3) genindeki missense mutasyonlar büyüme plağındaki kondrositlerin transmembran bölümündeki tirozin kinaz reseptörünü etkileyerek hastalığa yol açar. Yeni gen mutasyonlu akondroplazili olgularda ileri baba yaşının (35 yaş üzeri) risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Başlıca klinik bulguları arasında orantısız boy kısalığı, makrosefali, frontal kemikte belirginlik, burun kökü basıklığı ve brakidaktili yer almaktadır.

2 ay 15 günlük erkek hasta ailesi tarafından polikliniğimize kol ve bacak kısalığı nedeni ile getirildi. Öyküsünde aralarında akrabalık bulunmayan 42 yaşındaki baba ve 38 yaşındaki annenin 6.gebeliğinden 6.canlı doğum olarak, hastanede spontan vajinal yol ile 39 haftalık 3200 gram olarak doğduğu öğrenildi. Prenatal öyküde, anneye gebelik sırasında yapılan ultrasonografi ölçümlerinde bebeğin kol ve bacaklarının kısa kaldığı söylenmiş. Özgeçmişinde başka bir bulgusu olmayan hastanın anne, baba ile diğer 5 kardeşinin yapılan antropometrik ölçümleri normal idi. Hastanın yapılan fizik muayenesinde, vücut ağırlığı: 4,9 kg (-1.26 SDS), boy: 50 cm (-2,3 SDS), baş çevresi: 40 cm (0,22 SDS), ekstremitelerinde rizomelik kısalık, frontal kemikte belirginlik ve basık burun kökü mevcut idi. Hastanın diğer sistem muayeneleri ve laboratuvar tetkikleri normal olarak değerlendirildi. Fizik muayene bulguları akondroplaziyi düşündürten hastanın yapılan genetik analizinde FGFR3 geni Ekzon 9 bölgesinde heterozigot c.1138G>A mutasyonu saptandı. Aileye genetik danışmanlık verildi. Hasta akondroplazinin olası komplikasyonları açısından takibe alındı.

Akondroplazi, otozomal dominant geçişli olmasına rağmen olguların çoğu yeni gen mutasyonu ile oluşmaktadır. Bu nedenle akondroplazi, aile öyküsü olmasa da rizomelik ekstremitelere kısalığı, dismorfik yüz bulguları, makrosefali, orantısız boy kısalığı olan olgularda ileri baba yaşı da eşlik ediyorsa akla gelmelidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** ORANTISIZ BOY KISALIĞI, FGFR3, RİZOMELİK KISALIK

# PO2 - AĞIR BOY KISALIĞININ OLDUKÇA NADİR BİR NEDENİ: SOFT SENDROMU-POC1A GENİNDE YENİ MUTASYON

## Poster Bildiri

Ayla GÜVEN<sup>1</sup>, Özlem AKGÜN DOĞAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrin, <sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik,

Primordial cücelik (PC), prenatal dönemden başlayan ağır boy kısalığıyla karakterize bir grup hastalıktır. Bu grup içerisinde yer alan SOFT sendromu (OMIM614813) sendromu, boy kısalığı, tırnak distrofisi dismorfik yüz bulguları ve hipotrikozis ile giden nadir görülen bir sendromdur. Şu ana kadar 15 aileden yaklaşık 30 hastanın bildirildiği sendromdan POC1A genindeki biallelik mutasyonlar sorumludur. POC1A geninde yeni bir patojenik mutasyona bağlı SOFT sendromu tanısı koyduğumuz olgumuz bu nadir sendromun fenotipik özelliklerine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur

15 aylık erkek, boy kısalığı nedeniyle getirildi. Gebelik döneminde femurda ve karın çevresinde kısalık saptanmış olan hasta 1.derece kuzen ebeveynlerin 3. çocuğu olarak 38 haftalık 1900 (-4.05 SD) doğmuş, takiben solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım ünitesinde izlenmişti. İlk kez 3.5 aylıkken çocuk endokrinoloji bölümünde değerlendirilen hastanın yapılan ölçümlerinde boy 50 cm ( SD -6.74), ağırlık 2.1 kg (SD -5.62), baş çevresi 37 cm (SD -3.4) . 15 aylık kontrolünde ise boy 76.2 cm (SD -5.76), ağırlık 8.3 kg (SD -5.77), baş çevresi 49.5 cm (SD -1.59), VKI 14.29 kg/m<sup>2</sup> (SD -2.04), hedef boy 170.9 cm (SD -0.86), kulaç-boy:-6.5 cm, üst segment/ alt segment: 1.77 ve üst/boy: 0.63 olarak saptanmıştı. Fizik muayenede geniş alın, kranium lehine artmış kraniyofasiyal oran, dolikosefali, göreceli makrosefali, ince ve seyrek saçlar, basık burun kökü, yüksek damak , mikrognati, üçgen yüz, rizomeli, uzun kemiklerde kısalık, brakidaktili, distal falanksalarda hipoplazi ve hipoplastik tırnaklar tespit edildi. Hastanın elektrolitik, karaciğer ve böbrek işlev testleri, kortizol, tiroit işlev testleri normal sınırlardaydı. Anemi saptanmadı. Malnütrisyonu için yapılan doku transglutaminazı antikorları, dışkıda yağ, parazit ve entamoeba histolitika antijeni saptanmadı. El-bilek grafisinde kemik yaşı yenidoğan dönemi ile uyumluydu. Uzun kemik grafilerinde femur alt uç, tibia üst üç ve humerus alt uç metafizlerinde düzensizlik ve sakrumda hipoplazi mevcuttu. Hastanın izleminde 3 yaş bir aylıkken yapılan muayenesinde boy SD -5.31, ağırlık SD -5.46, baş çevresi SD -0.41, VKI SD -1.19, kulaç- boy: -4.7 cm, üst segment/ alt segment:1.54, üst/boy: 0.60 olarak saptandı. Önceki muayene bulgularına ek olarak, lumbal lordozda artış yanında bilateral inmemiş testis saptandı, penis boyu normaldi. Hastaya hCG uyarısı yapıldı. Testisler skrotuma indi ve testislerin hacminde ve testosteron düzeyinde artış saptandı. Ekokordiyografisi normaldi.

Hastadan iskelet displazisi şüphesi ile bu hastalık grubuna yönelik hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi(NGS) yapılması planlandı. Analiz sonucunda POC1A geninde(NM\_001161580) c.103+1G>T, p.? varyantı homozigot olarak saptandı, Sanger dizi analizi ile konfirme edildi. Varyant genin splice-donor bölgesinde yer almaktaydı ve toplumsal veri bankalarında(GnomAd) görülmemişti. ClinVar ve HGMD veritabanlarında da bildirilmemişti. Bu kanıtlar ve hastadaki klinik bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde saptanan varyant patojenik olarak sınıflandırıldı ve hastaya SOFT sendromu tanısı konuldu.

Ağır büyüme geriliği ile birlikte rölatif makrosefalinin görüldüğü hastalarda 3M sendromu, Mulibrey nanizm ve Russel-Silver sendromu gibi sendromların yanında özellikle akraba evliliği öyküsü varlığında SOFT sendromu da tanı için akılda tutulmalıdır. Ülkemizden daha önce iki olgu yayınlanmıştır. SOFT sendromlu hastaların baş büyüklükleri çocukken normal olduğu halde erişkin yaşta küçük kalmaktadır. Hastaların nihai boyunun 117-127 cm kadar olduğu görülmüştür. SOFT sendromu olan iki yetişkin kadında ağır boy kısalığı yanında insülin direnci de saptanmıştır. Büyüme hormonu tedavisi hastalarda denenmiş ancak yanıt alınamamıştır. Yeni nesil dizileme teknolojileri ayırıcı tanı listesinin uzun olduğu bu grup hastalıklarda aynı anda pek çok genin incelenmesine olanak sağlayarak doğru ve hızlı tanıya yardımcı olmaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** SOFT SENDROMU, PREMORDİYAL CÜCELİK, POC1A MUTASYONU

## P03 - FAMILİYAL RENAL GLUKOZÜRİ: YENİ MUTASYON

### Poster Bildiri

**Aylin KILINÇ UĞURLU<sup>1</sup>, Ahmet Cevdet CEYLAN<sup>2</sup>, Sare Gülfem ÖZLÜ<sup>3</sup>, Mihriban İNÖZÜ<sup>4</sup>, Keziban TOKSOY ADIGÜZEL<sup>1</sup>, Seçil ÇAKIR GÜNDOĞAN<sup>1</sup>, Mehmet BOYRAZ<sup>5</sup>,**

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği, <sup>2</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, <sup>3</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği, <sup>4</sup>Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği, <sup>5</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği,

Glukozun hidrofilik yapısı nedeniyle hücre zarında hareketi glukoz taşıyıcıları ile yapılmaktadır. Glukozun tamamına yakını renal proksimal tübülden Glukoz-Na kanalları aracılığıyla geri emilmektedir. Böbrek proksimal tübül hücrelerinin apikal bölgesinde glukoz taşıyıcısı olarak SGLT ailesi yer almaktadır. SGLT2 erken proksimal tübülde (S1), SGLT1 ise medüller proksimal tübül (S3) yer almaktadır. SGLT2 düşük afiniteli, yüksek kapasiteli glukoz taşıyıcısı iken SGLT1 yüksek afiniteli, düşük kapasiteli bir glukoz taşıyıcısıdır.

Onüç yaş altı aylık kız olgu, Haşimoto tiroiditi- hipotiroidi fazında izlemde ve l- tiroksin tedavisi almaktaydı. Başvurusunda idrarda yanma olması nedeniyle istenilen tam idrar tetkikinde glukoz: +++ saptandı. Özgeçmişinde özellik olmayan olgunun, soygeçmişinde abla ve babasının da glukozürisi olduğu ve anne ve baba arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. Olgunun fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 46 kg (20 p), boy: 157.1 cm (36 p), VKI: 18 kg/m<sup>2</sup> (25 p), tiroid evre 2, puberte Tanner evre 4 idi. Olgunun açlık glukoz 76 mg/dl, insülin 13 mU/l, C-peptit: 2.5 ug/ dl, Hba1c: %5, eş zamanlı idrar dansitesi:1026, idrar glukoz :+++, oral glukoz tolerans testi normal saptandı. Tübülopati açısından yapılan tetkiklerinde proteinüri, fosfatüri ve aminoasidüri saptanmadı. Böbrek fonksiyon testleri, elektrolitleri ve renal ultrasonografisi normaldi. Ailesel renal glukozüri- SGLT 2 eksikliği ön tanısıyla olgudan gönderilen SCL5A2 gen analizinde 7. ekzonda c.830C>A (p.Pro277His) homozigot mutasyon saptandı. Abla ve babada da aynı mutasyon homozigot olarak saptanırken annede aynı mutasyon heterozigot saptandı.Bu mutasyon literatürde daha önce bildirilmemiş olup in siliko parametrelerine göre hasarlayıcı etkisi olduğu gösterildi.

Renal glukozüri normoglisemi varlığında ve renal tübüler disfonksiyon bulgusu olmadan üriner glukoz atılımı olarak tanımlanmaktadır. Proksimal tübülde glukoz geri emiliminde sekonder aktif transportu sağlayan taşıyıcı proteinlerden SGLT2'yi kodlayan SLC5A2 genindeki mutasyon sonucu familial renal glukozüri gelişmektedir. Genellikle asemptomatiktir ancak bazı vakalarda poliüri ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir. Prognozu iyidir. Olgumuzda familial renal glukozüride tanımlanan yeni bir mutasyon olması nedeniyle paylaşılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELEER:** FAMILİYAL RENAL GLUKOZÜRİ, SGLT2, SCL5A1

# P04 - HİPERTİROKSİNEMİNİN NADİR BİR NEDENİ: AİLESEL DİSALBUMİNEMİK HİPERTİROKSİNEMİ

## Poster Bildiri

**Aysun ATA<sup>1</sup>, Hüseyin ONAY<sup>2</sup>, Damla GÖKŞEN<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bilim Dalı, <sup>2</sup>Multigen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi,

Ailesel disalbuminematik hipertiroksinemi (ADH); 1/10000 sıklıkta, otozomal dominant geçiş gösteren, ALB genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Klinik bulgu olmaksızın, albüminin T4 bağlanma kapasitesinin yaklaşık 10-60 kat artması sonucu, ölçülen total T4 düzeyi artmıştır. Serbest T4 (ST4), TSH ve ST3 düzeyi normal sınırlardadır. Laboratuvarlarda kullanılan birçok yöntemde serbest tiroid hormon ölçümü dolaylı olarak yapılması nedeniyle hatalı yüksek ST4 değerleri olabilir. Bu da hastalarda TSH salgılayan adenom, tiroid hormon direnci gibi hastalıkların ayırıcı tanısının yapılmasını gerektirir.

Dört yaşında kız olgu, ilk kez 20 günlükken konjenital hipotiroidi taraması sonrası yönlendirildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmayan olgunun C/S ile miad 3280 gr doğduğu, doğum sonrası yakınmasının olmadığı öğrenildi. Başvuruda fizik bakıda aktif canlı, KN: 120/dk, ön fontanel normal bombelikte 1\*0.5 cm, ağırlık: 3680 gr -0.81 SDS boy:52 cm -0.53 SDS saptandı. Laboratuvar incelemelerinde TSH:6.77 µIU/mL (0.35-5.50), ST4: 2.47 ng/dL (0.93-1.7), ST3:6.87 pg/mL (2.3-4.2) olan olgunun tiroid USG ve kardiyak değerlendirme normal saptandı. Anne ve baba tiroid hormon düzeylerinde patoloji saptanmadı ve bakılan THRB mutasyon araştırması normal saptandı. İzlemede seri ölçümlerde benzer laboratuvar değerleri gözlendi. Nöromotor gelişimi normal seyreden, ek yakınması olmayan olgunun 4 yaşında son kontrolünde ağırlık: 17.2 kg (0.32 SDS), boy: 107.5 cm (0.89 SDS), fizik bakı olağan saptandı. Babanın dış merkezde TSH: 4.78 uIU/ml (0.27-4.2), ST4: 2.62 (0.93-1.7) değerleri ile hipertiroidi tanısı alması üzerine ADH şüphesiyle olguya ve babasına yapılan tüm ekzom sekans analizinde ALB geninde heterozigot p.R242H( c.725G>A) mutasyonu saptanarak ADH tanısı konuldu.

ADH genelde iyi seyirli, klinik bulgu vermeyen ve tedavi gerektirmeyen bir hastalıktır. Hastalığın yeterli tanınmaması nedeniyle gereksiz tetkik, tedavi ve cerrahi işlemler yapılabilmektedir. ADH tanısını koyabilmek için doğrudan ST4 ve ST3 ölçümü yapan metodlar kullanılmalıdır. Aynı numunenin farklı cihazlarda çalışılmasında normalden yükseğe kadar değişen ST4 ve ST3 düzeyleri gösterilmiştir. Bu nedenle klinik şüphe halinde doğru ST4 ve ST3 ölçümü için izoelektrik odaklanma, immunpresipitasyon gibi yöntemler, ya da denge diyalizi veya ultrafiltrasyon gibi doğrudan ölçüm yapılan yöntemler kullanılmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELELER:** ST4 YÜKSEKLİĞİ, AİLESEL DİSALBUMİNEMİK HİPERTİROKSİNEMİ

# P05 - SLC34A1 GENİNDEKİ HOMOZİGOT MUTASYONA BAĞLI GELİŞEN İDİYOPATİK İNFANTİL HİPERKALSEMİLİ OLGU SUNUMU

## Poster Bildiri

**Beray SELVER EKLIÖGLU<sup>1</sup>, Mehmet Emre ATABEK<sup>1</sup>, Yeşim KÜÇÜKKAĞNICI<sup>1</sup>, Serdar CEYLANER<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, <sup>2</sup>Intergen Tıbbi Genetik Merkezi,

Hiperkalsemi renal, gastrointestinal, nörolojik bozukluklarla ortaya çıkan; çocukluk çağında nadir görülen bir bozukluktur. Bilinçsiz D vitamini kullanımı sonucu görülebildiği gibi, hiperparatiroidizm, kalsiyum sensor reseptör mutasyonu sonucu, malign granümatöz hastalıklar ile birlikte ve idiyopatik olarak görülebilmektedir. Nadir sebeplerden olan İdiyopatik infantil hiperkalsemi; hiperkalsemi, dehidrasyon, kusma ve gelişememe ile karakterize en sık 24-hidroksilazdaki ( CYP24A1 ) mutasyonlardan kaynaklanan bir hastalıktır . Son zamanlarda, böbrekte eksprese edilen sodyum fosfat cotransporter'da ( SLC34A1 ) mutasyonlar , idiyopatik infantil hiperkalseminin bir nedeni olarak tanımlanmıştır. İdiyopatik infantil hiperkalsemi'de (IIH) şiddetli hiperkalsemi, hiperkalsiüri, düşük paratiroid hormon seviyesi, nefrolitiazis ve böbrek yetmezliği görülebilir. Bu yazıda SLC34A1 geninde homozigot mutasyon saptanan bilateral nefrokalsinozis saptanan idiyopatik infantil hiperkalsemi tanılı bir olgu sunulmuştur.

Üç yaş 1 aylık kız hasta kardeşinde nefrolithiyazis öyküsü olması nedeni ile başvurmuştu. Aralarında akraba evliliği olan anne ile babanın 2. Gebelik 2. Canlı doğumu olarak doğmuştur. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 13,5 (-0,37 sd), boyu:95,7 (0,23 sd) olan hastanın sistemik muayenesi doğal olup, puberte muayenesi tanner evre 1 ile uyumluydu. Laboratuvar tetkiklerinde ; Kalsiyum: 12,2 mg/dl , Fosfor:3,3 mg/dl ALP: 195 U/L D vit:31,8 ng/ml PTH: 6,39 pg/ml idrar Ca/ kreatinin: 1,3 saptanması üzerine yapılan üriner usg'de bilateral nefrolithiyazis saptanmıştır. İki kardeşte de bilateral nefrolithiyazis saptandığı için yapılan moleküler analizde; hastamızda SLC34A1 geninde homozigot mutasyon (c.1438\_1440delTTC) tespit edilmiştir. Bu nedenle genetik analiz yapılan aile bireylerinden anne ve babada da aynı gende heterozigot mutasyon saptanmış; nefrolithiyazisli diğer kardeşte ise aynı gende homozigot mutasyon gözlenmiştir.

İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi erken dönemde tanı alabildiği gibi erişkinde de görülebilen bir hastalıktır. Nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliği riskleri nedeni ile özellikle ailede nefrolithiyazis öyküsü olan, akraba evliliği olan hastalarda akılda tutulması gerekmektedir. Moleküler tanı, IIH tanısında önemli bir yer tutar ve etkilenen kardeşlerde genetik danışmanlık önerilmelidir.

**ANAHTAR KELİMELER: HİPERKALSEMİ, İNFANT**



# P06 - NR5A1 GENİNDE NOVEL VARYANT İLE İLİŞKİLİ 46 XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLGUSU

## Poster Bildiri

**Berna EROĞLU FİLİBELİ<sup>1</sup>, Gönül ÇATLI<sup>2</sup>, İlkey AYRANCI<sup>1</sup>, Hayrullah MANYAS<sup>1</sup>, Seyran BULUT<sup>1</sup>, Kadri Murat ERDOĞAN<sup>3</sup>, Bumin DÜNDAR<sup>3</sup>,**

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, <sup>2</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, <sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İzmir,

NR5A1 (SF-1) geni, adrenal ve gonad gelişimi ile steroidogeneizde rol oynayan genlerin transkripsiyonunda çok önemli rol oynar. NR5A1'deki mutasyonlar, gonadal gelişim bozukluklarının en sık genetik nedenleri arasındadır ve geniş bir fenotipik spektruma sahiptir. 46, XY bireyde, NR5A1 ile ilişkili fenotipler, cinsiyet gelişim bozukluklarından (CGB), oligo / azospermiye ve 46, XX kişide 46, XX ovotestiküler ve testiküler DSD'den primer over yetersizliğine kadar değişebilir. Bazı olgularda adrenal yetmezlik eşlik edebilir. Bu raporda, 46 XY CGB nedeniyle araştırılan ve NR5A1 geninde novel varyant saptanan olgunun sunulması amaçlanmıştır.

4 aylık olgu kliteromegali ve CGB şüphesi nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Zamanında 3000 gr ağırlığında doğan, ebeveynler arasında akrabalık olmayan olgunun antropometrik ölçümleri ve sistem muayeneleri normaldi. Dış genital muayenesinde 1.5x1.2 cm fallus, distal penil hipospadias, vajinal açıklık mevcuttu ve her iki inguinal kanalda gonadlar palpe ediliyordu.

Karyotipi 46, XY ve FISH ile SRY (+) saptandı. Biyokimyasal testlerinde; elektrolitleri normal, FSH, LH ve testosteron düzeyleri mini-puberte dönemi ile uyumlu; östradiol düşük; adrenal androjenler, ACTH ve kortizol normal sınırlarda idi. Pelvik ultrasonografide müller yapıları izlenmedi; inguinal bölgede 11x6 mm ve 12x5 mm boyutlarında testis dokusu mevcuttu. Yeni nesil dizi analizi ile yapılan 46 XY CGB panelinde NR5A1 geninde, c.382delG (p.Val128CysfsTer18) novel heterozigot varyant tespit edildi. Segregasyon analizinde varyantın de novo olduğu gösterildi. In-silico analizler çerçeve kaymasına neden olan bu varyantın patojenik olduğunu düşündürdü. Multidisipliner CGB konseyinde değerlendirilen olgunun erkek cinsiyette yetiştirilmesine ve gerekli düzeltici operasyonların yapılmasına karar verildi.

Kuşkulu genitalya ile başvuran olgularda genetik analiz, yeni varyantların belirlenmesi, cinsiyet tercihi, genetik danışma verilebilmesi ve olası riskler (adrenal yetmezlik, gonadal malignite) açısından önemlidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** 46 XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU, KUŞKULU GENİTALYA, NR5A1 (SF1) GENİ

# P07 - ODONTOKONDRODİSPLAZİ İLE İLİŞKİLİ TRİP11 GENİNDE YENİ BİR MUTASYON

## Poster Bildiri

Nursel H. ELÇİOĞLU<sup>1</sup>, Burcu YETER<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Odontokondrodizplazi (ODCD) orantısız boy kısalığı, pulmoner hipoplazi, eklem hiper mobilitesi ve dentinogenesis imperfekta ile karakterize oldukça nadir bir iskelet displazisidir. Vertebra ve uzun kemiklerin metafizini tutar. Tiroid hormon reseptör interaktör protein 11 (TRİPP11) genindeki homozigot mutasyonlar bu hastalığa yol açar. İlk olarak TRİPP11 genindeki homozigot mutasyonların letal bir iskelet displazisi olan Akondrogenesis tip1A'ya (ACG1A) yol açtığı öğrenildi. ACG1A ciddi dar toraks, çeşitli kemiklerin hipomineralizasyonu ve kısa ekstremite ile karakterizedir. Biz burada daha önce tanımlanmamış compound heterozigot mutasyonu olan 2,5 aylık ODCD tanısı koyduğumuz bir hastayı sunacağız.

2,5 aylıkken iskelet displazisi ön tanısıyla danışılan erkek hastanın öyküsünde prenatal ultrasonografisinde (USG) 2.trimester sonunda ekstremitelerinde kısalık fark edilmiş. Term, makat gelişe bağlı olarak sezeryan ile doğan hastanın doğum ağırlığı 4035 gr (90.p), boyu 47 cm (3-10p), baş çevresi 38 cm (>97p) idi. Postnatal 17 gün solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş. Anne ve baba arasında akrabalık olmayıp aynı ya da yakın köylerden de değillerdi. 2,5 aylıkken yapılan ilk fizik muayenesinde vücut ağırlığı 4,9 kg (10.p), boyu 55 cm (10.p), baş çevresi 40,5 cm (50.p) ön fontanel 4\*5 cm idi. Dismorfik yüz muayenesinde rölatif makrosefali, midfasyal retruzyon, frontal bossing, aşağı eğimli palpebral aralık, basık burun kökü, kısa burun, antevort kulak delikleri, kısa boyun ve ensede cilt fazlalığı vardı. Dar göğüs kafesi, mezomelik kısalık, üst ve alt ekstremiteerde cilt boğumları, dizler önünde gamzeler, dirsek ve dizlerde ekstensiyon kısıtlılığı ve brakidaktili diğer muayene bulgularıydı. Baş tutması olmayan hastanın diğer sistem muayene bulguları normaldi. 15 aylıkken tekrar muayene edilen hastanın vücut ağırlığı 7,2 kg (-3,2 sds), boyu 67 cm (-3,9 sds), baş çevresi 46 cm (25-50p) ön fontanel 3\*3 cm olup 9 aylıkken çıkan dişlerinin translusen ve gri şeklinde olduğu ve pedodontist tarafından dentinogenesis imperfekta olarak adlandırıldığı öğrenildi. 12 aylıkken başını tutmaya başladığı ve 14-15 aylıkken de desteksiz oturmaya başladığı, yapılan ekokardiyografisinin ve batin USG'sinin normal olduğu görüldü. 2,5 aylıkken bakılan kemik surveyinde platispondili, metafizyel düzensizlik ve genişleme ile beraber mezomelik kısalık, küçük sakroiliak çentik, düz asetabular çatı, genişlemiş iliak kanatlar ve tibianın fibulaya göre kısa olduğu görüldü. 15 aylıkken tekrarlanan grafilinde ise alt torakal vertebralarda koronal yarıklar, geniş-küp şeklinde metakarpaller, kısa falankslar, koni şeklinde epifizler ve hafif karpal ossifikasyonda gecikme saptandı. Metabolik testleri normal aralıktaydı. Yapılan karyotip analizi 46,XY ile uyumlu gelip FGFR3 tüm gen dizi analizinde mutasyon saptanmamıştı. Bunun üzerine tüm ekzon analizi yapıldı. TRİPP11 geninde c.3296A>T (p.K1099M), c.3298delG (p.V1100Tfs\*5) ve c.1225G>T (p.D409Y) heterozigot varyantları tespit edildi. Segregasyon analizinde annenin ekzon 9'daki c.1225G>T varyantı, babanın ise ekzon 11'de c.3296A>T ve c.3298delG varyantlarını taşıdığı görüldü. c.1225G>T varyantı Clin-Var veritabanında olası patojenik, Polyphen v.2, SIFT, ve Mutation Taster 'da ise zarar verici olabileceği öngörülmüştü. c.3298delG variantı ise bir frameshift değişikliğe yol açtığı için patojenik olarak düşünüldü. Babadaki bir diğer varyant olan c.3296A>T ise Polyphen v.2'de polimorfizm olarak sınıflandırılmıştı. Buna göre hastamıza klinik, radyolojik ve moleküler olarak ODCD tanısını koyduk.

ODCD ilk olarak 1991 yılında 3,5 yaşındaki bir hastada spondilometafizer tutulum, eklem hiper mobilitesi ve dentinogenesis imperfekta bulgularıyla tanı almıştır. TRİPP11 homozigot mutasyonlarının ODCD'ye yol açtığı 2019 yılında öğrenilmiş olup o zamana kadar klinik ve radyolojik olarak tanı konmaktaydı. TRİP11 geni golgi-mikrotübül-ilişkili protein 210 (GMAP210)'u kodlar ve bu protein golgi cihazı için vazgeçilmezdir. TRİPP11 geninin homozigot mutasyonları aynı zamanda ACG1A'ya yol açar. ACG1A'da golgi cihazı organizasyonu, total sekresyon kapasitesi ve flajellar transport işlevleri ortadan kalkmışken ODCD'de ise korunmuştur. Ancak her iki hastalıkta da Golgi glikan işlenmesi ve glikolize kartilaj matriks proteinlerinin sentezi bozulmuştur. Null mutasyonları ACG1'a yol açıyorken hipomorfik mutasyonları ise ODCD'ye yol açar. ODCD ile ilişkili mutasyonlar sıklık sırasına göre missense, küçük delesyonlar ve splice mutasyonlar olup hot-spot bölge henüz tanımlanmamıştır. Hastalığın karakteristik radyolojik bulguları dar toraks, platispondili, koronal yarıklar, genişlemiş iliak kanatlar, düz asetabulum, küp şeklinde metafizler ve uzun kemiklerde kısalıktır. İlerleyen yaşla birlikte el bileğindeki metafizyel değişiklikler encondroma benzer. Hastalığın karakteristik fizik muayene bulguları ise boy kısalığı, makrosefali, pulmoner hipoplazi, uzun kemiklerde kısalık, eklem hiper mobilitesi ve dentinogenesis imperfektadır. Entelektüel gerilik, iştme kaybı ya da göz tutulumu beklenen bulgulardan değildir. Bizim hastamızda ise bu zamana kadar literatürde bahsedilmeyen eklem kısıtlılığı vardı. Aynı zamanda bu hastalıkta aynı aile içinde dahi fenotip oldukça değişiklik gösterebilir.

Sonuç olarak compound heterozigot yeni bir mutasyonu olan erkek bir hasta tanımladık. Klinik ve radyolojik olarak da hastalık ile uyumlu olan hasta Türkiye'den bildirilen 3.vakadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** ODONTOKONDRODİSPLAZİ, TRİPP11 GENİ, İSKELET DİSPLAZİSİ

# P08 - LEGG-CALVE-PERTHES HASTALIĞI İLE KARIŞAN BİR İSKELET DİSPLAZİSİ: MULTİPL EPİFİZİYAL DİSPLAZİ

## Poster Bildiri

**Burcu YETER<sup>1</sup>, Nursel H. ELÇİOĞLU<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Multipl epifizyal displazi (MED)(OMIM #132400) otozomal dominant (OD) kalımlı özellikle kalça ve diz eklemlerini tutan belirgin boy kısalığı yapmayan bir iskelet displazisidir. Doğumda normal olup 2-10 yaşları arasında kolay yorulma, yalpalayarak yürüme, eklemlerde ilerleyici ağrı ve sertlik, egzersiz sonrası ağrılar ve yavaş büyüme ile karakterizedir. Sırt ağrıları tipik olup semptomlar çocukluk çağında ortaya çıkabileceği gibi 30-35 yaşlarına kadar bulgu vermeyebilir. Burada MED tanısı koyduğumuz bir anne ve kız çocuğunu sunacağız.

10 yaş kız hasta 7 yaşlarında başlayan kalça ve diz ağrısı şikayetiyle başvurduğu ortopedi tarafından Leg-Calve-Pertes hastalığı ve prematür artroz düşünülmüş. Ailede benzer hastaların olması nedeniyle çocuk genetik polikliniğine yönlendirilen hastanın anne ve babası arasında 1.kuzen evliliği mevcuttu. Annede, anneannede, dayıda, teyzede ve annenin dayısında da benzer şikayetlerin olduğu, erken yaşlarda kalça protezi takıldığı öğrenildi. 29 yaşındaki annenin 25 yaşlarında kalça, diz ağrıları ve kolay yorulma şikayetleri başlamış. Her iki hastanın da nöromotor gelişimi normal olup şikayetlerini hafifletmek için NSAİİ alıyorlarmış. Annenin 1,5 yaşında gelişimsel kalça displazisine bağlı operasyon öyküsü olmuş. Fizik muayenesinde dismorfik yüz görünümü yoktu. 10 yaşındaki hastanın VA:41kg(70.p), boy:154cm(94.p), B.Ç:55cm(87.p) idi. Bilateral 5. parmakta klinodaktilisi vardı. Annenin VA:73kg(>97p), boy:161cm(50.p), B.Ç:55cm(%50-98p) idi. Kalça eklemi 45 dereceden fazla abduksiyona, dizlerini de tam flexiona getiremiyordu. Her iki hastanın da göz muayenesinde myopi ve lens opasiteleri saptandı. Röntgenogramlarında bilateral kalça eklemi daralmış olup osteoartritik değişiklikler mevcuttu. Tüm bu şikayet ve bulgularla OD kalımlı MED düşünülerek COMP gen analizi yapıldı. COMP geni 10. ekzonda heterozigot c.G1024T değişimi saptandı, veri tabanlarında patojenik olarak tanımlanmıştı.

MED klinik değişkenliği olan ve genetik heterojenite gösteren bir hastalıktır. COMP geni 19p13.1'de lokalize olup heterozigot mutasyonları tip1 MED'e yol açar. Çift katmanlı patella MED'e özgü olup sıklıkla DTDST mutasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir.

Boy kısalığı ön planda olmayan eklem ağrıları, kolay yorulma ve ailede erken yaşlarda eklem protezi takılma öyküsü olan hastalar nadir bir iskelet displazisi olan MED düşünülerek genetik polikliniğine yönlendirilmelidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** MULTİPL EPİFİZİYAL DİSPLAZİ, LEGG-CALVE-PERTHES HASTALIĞI, ARTRALJİ, İSKELET DİSPLAZİSİ

# P09 - PRİMER ADRENAL YETMEZLİK, ASPLENİ, HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM: NR5A1 MUTASYONLU KIZ OLGUNUN YEDİ YILLIK İZLEMİ

## Poster Bildiri

**Burçe Orman<sup>1</sup>, Tülay Güran<sup>2</sup>, Şenay Savaş Erdeve<sup>1</sup>, Behiye Sarıkaya Özdemir<sup>1</sup>, Selin Elmaoğulları<sup>1</sup>, Zehra Aycan<sup>3</sup>, Semra Çetinkaya<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, <sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, <sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara,

Primer adrenal yetmezlik acil tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. En sık nedeni konjenital adrenal hiperplazi (KAH) dir. KAH dışı adrenal yetmezliğin 30'dan fazla genetik nedeni vardır. NR5A1 mutasyonları; 46,XX-Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB), 46,XY-CGB, adrenokortikal yetmezlik, premature ovaryan yetmezlik, spermatojenik yetmezlik görülen ve otozomal dominant kalıtılan nadir adrenal gelişim kusurlarındandır. Burada NR5A1 mutasyonu saptanan, adrenal yetmezliği olan, CGB olmayan bir kız olgu genotip fenotip ilişkisi açısından sunulacaktır.

38 hafta 3000 gram olarak doğan kız olgunun postnatal ilk 24 saatte hipoglisemisinin olduğu, hastanede izlendiği ve hipoglisemileri tekrarlamadığı için taburcu edildiği, 11 günlükken huzursuzluk ve kusma şikayetleri ile acil servise getirildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde; genel durumu kötü, vücut sıcaklığı 36,2°C, oksijen saturasyonu %95, kan basıncı 71/32 mm/Hg, nabız 138/dk, vücut ağırlığı 2400 gram, generalize hiperpigmentasyonu mevcuttu, sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Labaratuvar incelemesinde, Na 125 mEq/L, K 6,9 mEq/L, glukoz 42 mg/dl, kortizol <0,2 µg/dl, ACTH >1250 pg/ml, total testosteron 45,69 ng/dl, DHEASO<sub>4</sub> <15 µg/dl, 17-OH-Progesteron 0,19 ng/ml, 1-4 Δ androstenedion 0,14 ng/ml (0,1-4), aldosteron 4,41 ng/dl (5-175), renin 3,42 (2,4-37) ng/ml/saat olarak sonuçlandı, lipid profili ve çok uzun zincirli yağ asitleri normal bulundu. Olguya adrenal kriz tedavisi, fludrokortizon ve oral tuz tedavisi verildi. Surrenal ultrasonda sağ surrenal gland hipoplazik, sol surrenal gland görüntülenemedi, dalak lojunda 16 mm çapında hipoeoik oluşum izlendi. Uterus boyutları 7x5x25 mm idi, her iki over görülemedi. 17 günlükken (minipubertede) bakılan LH <0,07 mIU/ml, FSH <3 mIU/ml, E<sub>2</sub> <12 pg/ml bulundu ve hipogonadotropik hipogonadizm lehine yorumlandı. Kromozom analizi 46,XX (20 metafaz) bulundu. Primer adrenal yetmezlik, adrenal hipoplazi/aplazi, hipogonadotropik hipogonadizm ve ovaryan agenezi nedeni ile bakılan genetik incelemede SF1 heterozigot p.R92Q (p.Arg92Gln)(c.275G>A) mutasyonu saptandı. Son kontrolünde takvim yaşı 7 yıl, kemik yaşı 4 yıl 6 ay, boy 122,2 cm (-0,1sds), vücut ağırlığı 23,15 kg (-0,15sds), yıllık uzama hızı 4,8cm olup, hidrokortizon 17,5 mg/m<sup>2</sup>/gün, fludrokortizon 0,05 mg/gün dozunda tedavi almakta idi. Hastanın tekrarlanan ultrasonografisinde; dalak görüntülenemedi. Bu nedenle hastaya kapsüllü bakteri aşılı önerildi.

NR5A1 heterozigot mutasyonları; genellikle 46, XY CGB veya primer overyan yetmezliğe neden olurlar, adrenal yetmezlik ise oldukça nadirdir. Literatürde sadece altı çocuk olguda NR5A1 mutasyonuna bağlı adrenal yetmezlik bildirilmiştir (p.G35 ve p.R92 varyantlarında). Olgumuz NR5A1'de heterozigot p.R92Q (p.Arg92Gln) mutasyonu saptanan, adrenal yetmezlik, aspleni ve hipogonadotropik hipogonadizmi olan, yedi yaşına kadar virilizasyon bulgusu göstermeyen kız olgu idi. Bu olguda primer adrenal yetmezliğin mevcut olması nedeniyle, etyopatogenezi aydınlatmak için ileri genetik incelemeler yapılması planlandı. Bu olgularda aspleni varlığı açısından değerlendirme yapılmalı, aspleni varlığında kapsüllü bakteri aşılı unutulmamalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** ADRENAL YETMEZLİK, ASPLENİ, HİPOGONADİZM

# P11 - NOONAN SENDROMLU OLGUDA BEKLENMEDİK ELEKTROKARDİYOĞRAFİK BULGU: VENTRİKÜLER PREEKSİTASYON

## Poster Bildiri

Cem KARADENİZ<sup>1</sup>, Gönül ÇATLI<sup>2</sup>, Bumin Nuri DÜNDAR<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Kardiyolojisi BD, <sup>2</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi BD,

Ventriküler preeksitasyon veya Wolff-Parkinson-White (WPW); elektrokardiyografi (EKG)'de; kısa PR mesafesi, delta dalgası ve geniş QRS ile karakterizedir. Ventriküler preeksitasyon, taşikardi ile birlikte olduğunda WPW sendromu olarak adlandırılır. Noonan Sendromu (NS) otozomal dominant, multisistem bir hastalık olup genellikle doğumsal kardiyak anomaliler ile birlikte. NS'da değişik elektrokardiyografik değişiklikler tanımlanmış olmasına rağmen, ventriküler preeksitasyon daha önce bildirilmemiştir.

Noonan sendromu tanısıyla (heterozigot PTPN11 mutasyonu [c.922A>G (p.Asn308Asp)] takip edilen ve herhangi bir yakınması olmayan 16 yaş erkek hasta, eşlik edebilecek kardiyak anomaliler açısından yönlendirildiği çocuk kardiyoloji polikliniğinde yapılan fizik muayenesinde; geniş-basık burun kökü, okuler hipertelorism ve pektus ekskavatus deformitesi dışında herhangi bir bulguya rastlanmadı. Periferik nabızları açık olarak değerlendirildi.

Yapılan ekokardiyografisinde herhangi bir yapısal ve fonksiyonel anomali saptanmadı. Çekilen EKG'inde, normal sinus ritmi, kısa PR ve delta dalgasının eşlik ettiği geniş QRS ile karakterize WPW paterni saptandı. Aksesuar yolun (AP) elektrofizyolojik özelliklerini saptamak amacıyla elektrofizyolojik çalışma (EPS) yapıldı. EPS sonucunda, aksesuar yolun ileti özelliklerinin risksiz (APERP 320 msn, afib sırasında en kısa RR mesafesi (SPERRI) 350 msn) olması ve herhangi bir taşikardi uyarılmaması nedeniyle ablasyon işlemi uygulanmadı. Hasta kardiyoloji poliklinik takibine alınarak taburcu edildi.

Aksesuar yolun antegrad iletisinin hızlı olduğu riskli WPW sendromlu hastalar, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm için risk altındadırlar. Asemptomatik WPW'li bireylerde dahi yıllık ani kardiyak ölüm % 0.2 ila 0.3 arasındadır. Bu nedenle, hayatı tehdit edebilecek aritmilere neden olabilecek ventriküler preeksitasyon açısından NS'lu hastaların EKG'leri dikkatli incelenmelidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** ELEKTROKARDİYOĞRAFİ, NOONAN SENDROMU, WOLFF-PARKINSON WHITE SENDROMU

## P12 - MAYER-ROKİTANSKY-KUSTNER-HAUSER SENDROMU VE OVER DİSGERMİNOMU BİRLİKTELİĞİ: 22Q11.2 DUPLİKASYONU

### Poster Bildiri

**Dicle CANORUC EMET<sup>1</sup>, Betül YAMAN<sup>1</sup>, Saniye EKİNCİ<sup>2</sup>, Eda UTİNE<sup>3</sup>, Nazlı GÖNÇ<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı , <sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Genetik Bilim Dalı ,

Mayer-Rokitansky-Kustner-Hauser Sendromu (MRKHS) müllerian kanal gelişim anomalisi (agenезisi/hipoplaizisi) olarak tanımlanır. Over ve ikincil seks karakterleri gelişimi çoğunlukla normal olan 46 XX bireylerde 1/4000-1/10.000 sıklıkla görülür. Çoğunlukla olgular sporadik olmakla birlikte nadir ailesel olgu serilerinin olması genetik nedenleri akla getirmektedir. Altta yatan etioloji tam olarak bilinmemekle birlikte kopya sayısı varyasyon sıklığını % 20 bildiren çalışmalar mevcuttur. MRKHS'ye eşlik eden over tümörü çok nadir görülür; literatürde 15 olguda bildirilmiş olup bunların sadece 2 tanesi çocukluk yaş grubundadır. Bu bildiride 13 yaşında MRKHS ve over disgerminomu tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Onüç yaşında kız hasta iki yıldır devam eden karın ağrısı şikayeti ile özel bir sağlık kuruluşunda çekilen ultrasonografi ile uterusun görülmemesi üzerine hastanemize yönlendirildi. Hastanın ikincil seks karakterlerinin yaklaşık iki yıldır gelişmeye başladığı öğrenildi. Meme gelişimi ve pubik kıllanması Tanner evre 4 idi. FSH 3,11 mIU/ml, LH 3,16 mIU/ml, estradiol 186,95 pg/ml saptandı. Kromozom analizi 46 XX olarak saptandı Karın ağrısı şiddetlenen hasta acil ameliyata alındı ve sağ over torsiyonu düzeltildi. Cerrahi sırasında bilateral atretik didelfis uterus ve atretik vajen saptandı. MRKHS tanısı ile izlenen hastanın cerrahiden iki ay sonra kontrol amacı ile çekilen abdominal ultrasonografisinde sağ overde yaklaşık 10 cm çapında kitle görüldü, kitle eksize edildi, patoloji disgerminom olarak rapor edildi. Beş kür kemoterapiden sonra remisyonda izlenen hastanın mikrodizin analizinde 22q11.2 duplikasyonu saptandı.

Literatüde MRKHS'li hastalarda 22q11.2 duplikasyonu bildirilmiştir. Disgerminom ve MRKHS gibi nadir görülen ve embryolojik gelişim bozukluğu olduğu düşünülen iki tanının aynı olguda görülmesi ortak bir genetik etioloji olduğunu düşündürmektedir. Patofizyolojinin aydınlatılması için ileri genetik ve fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELER:** MAYER, DİSGERMİNOM, 22Q11.2 DUPLİKASYONU

# P13 - NADİR BİR İSKELET BOZUKLUĞU SENDROMU: FRANK-TER HAAR SENDROMU TANISI ALAN BİR OLGU

## Poster Bildiri

**Durdugül AYYILDIZ EMECEN<sup>1</sup>, Esra IŞIK<sup>1</sup>, Ayhan KEÇELİOĞLU<sup>1</sup>, Hüseyin ONAY<sup>2</sup>, Özgür ÇOĞULU<sup>1</sup>, Ferda ÖZKINAY<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Çocuk Genetik Bilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Frank-Ter Haar sendromu (FTHS); iskelet anomalileri, kardiyovasküler sistem bozuklukları ve göz bulguları ile karakterize otozomal resesif olarak kalıtılan nadir bir genetik sendromdur. FTHS'den 5q35.1 bölgesinde bulunan SH3PXD2B genindeki biallelik patojenik varyantlar sorumludur. Günümüze kadar hastalıktan sorumlu sadece 24 varyant tanımlanmıştır. Burada bir yaşında, makroftalmi ve dismorfik yüz bulguları nedeniyle tarafımıza başvurup, 3 yaşında yeni nesil dizi analizi yöntemiyle yapılan klinik ekzom panelinde FTHS tanısı alan nadir bir olguyu sunarak, sendromun klinik ve moleküler özelliklerine katkıda bulunmayı amaçladık.

Üç yaşındaki olgu, ilk kez bir yaşında iken makroftalmi ve dismorfik yüz bulguları nedeniyle Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'na başvurdu. Termde, sezaryan doğum ile 3150 gr doğan olgunun, anne ve babası arasında 2. derece kuzen evliliği mevcuttu. Olgunun baş tutması 2. ay, desteksiz oturması 7. ay ve tek kelimesi 10. aylarda olup nöromotor gelişimi normal sınırlarda idi. Boyu: 91 cm (10-25P), kilosu: 12,6 kg (10-25P) ve baş çevresi: 48 cm (25-50P) idi. Dismorfolojik muayenesinde; halen açık ve geniş ön fontanel, makroftalmi, megalokornea, basık burun kökü, kubbe damak, geniş el baş parmaklar, brakidaktili, iğsi parmaklar, turnak displazisi, sol ayakta pes ekinovarus ve sakral gamze tespit edildi. Organomegalisi yoktu, kardiyovasküler sistem muayenesinde 1/6 sistolik üfürümü mevcuttu. Yapılan biyokimyasal ve metabolik testleri normal sınırlardaydı. Göz muayenesinde optik diskler silikti, işitme testinde ileti tipi işitme kaybı saptandı. Ekokardiyografisinde 2-3 mm patent foramen ovale ve ince patent duktus arteriosus saptandı. Olgunun tüm vücut iskelet sistemi X-ray görüntülemesinde kemik yaşı geri idi. Kranial MR'da, serebellar hemisfer beyaz cevherde hipomyelinize alanlar ve vasküler boşluklarda genişleme saptandı. Mevcut bulgular ile ön planda Robinow sendromu düşünüldü ve sırasıyla ROR-2 ve WNT5A gen dizi analizi gönderildi ve normal saptandı. Kromozom anomalileri açısından gönderilen karyotipi (46,XX) ve mikroarray sonucu da normal tespit edildi. Ardından olguda klinik ekzom paneli (4800 gen içeren) çalışıldı ve SH3PXD2B geninde homozigot c.969delG (Arg324GlyTer19) varyantı tespit edildi. Bu varyant ACMG kriterlerine göre patojenik olup literatürde hastalık ile ilişkili olarak tanımlanmıştı. SH3PXD2B genindeki biallelik patojenik varyantlar Frank-Ter Haar sendromundan sorumludur. Olgu moleküler sonucu üzerine geriye dönük fenotipleme ile tekrar değerlendirildi. Karakteristik yüz bulguları, göz ve kardiyak anomalisi nedeniyle klinik ile ilişkili olduğu düşünülen varyantın anne ve babasından segregasyon analizi planlandı.

Akraba evliliğinin olduğu ve karmaşık fenotipe sahip olgularda, geniş gen panelleri sonrası yapılan geriye dönük fenotipleme tanı süresini kısaltmakta, tanı koyma değerini ve yapılan genetik danışmanın kalitesini arttırmaktadır.

**ANAHTAR KELİMELEER: FRANK TER HAAR, İSKELET HASTALIKLARI, DİSMORFOLOJİ**

# P15 - PRİMER ADRENAL YETMEZLİK, KONJENİTAL NEFROTİK SENDROM VE HİPERGONADOTROPIK HİPOGONADİZM BİRLİKTELİĞİ: NADİR BİR OLGU

## Poster Bildiri

**Elvan BAYRAMOĞLU<sup>1</sup>, Bağdagül AKSU<sup>1</sup>, Tülay GÜRAN<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>S.B.Ü. Sultangazi Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, <sup>2</sup>Marmara Üniversitesi,

Primer adrenal yetmezlik (PAY) acil tanı ve tedavi gerektiren potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur ve 30'dan fazla farklı nedeni bildirilmiştir. Yakın zamanda sfingozin-1- fosfat liyaz (SGPL1) geninde mutasyonlara bağlı olarak adrenal yetmezlik ve steroide dirençli nefrotik sendrom birlikteliği tanımlanmıştır. SGPL1, Sfingolipid yıkım yolağının son basamağını katalizleyen endoplazmik retikulum enzimi olup eksikliğinde sfingolipit birikimi ile sitozolde apoptozisi indüklediği gösterilmiştir. Bu hastalarda iktiyoz, nörolojik fonksiyon bozukluğu, dislipidemi, lenfopeni ve primer hipotiroidizm ve kriptorşidizm gibi bir çok sistemin tutulumu görülmektedir.

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne babanın birinci çocuğu olarak miadında 3450 gr olarak doğan 5,5 aylık erkek olgu hiponatremi ve hiperpotasemi saptanması üzerine endokrine yönlendirildi. Öyküsünde 3 aylık iken skrotal ödem şikayeti ile başvurduğu, hipoalbuminemi(<1,5g/l), proteinüri (3+protein) ve dislipidemi (TG:475, LDL:108, HDL:23, T.kolesterol:135 mg/dl) saptanmasıyla konjenital nefrotik sendrom tanısı aldığı, 1 kez albümin desteği verildiği sonrasında tedaviz izlendiği öğrenildi. Başvuru fizik muayenesinde, hiperpigmentasyon ve ek cilt bulgusu yoktu, mikropenis (2 cm) mevcuttu, gonadlar skrotumda palpe edilemedi.

Laboratuvarında: Hg:%10,1 hct: 31,1, BK:12500 plt:46000mm<sup>3</sup>, Na:123 mEQ/L (136-146) K:7,9 mEQ/L ( 3,5-5,1) ACTH: >1250 pg/ ml (<46), Kortizol: 6,4, Renin: 613 µIU/ml, Aldosteron: <3,7 ng/dl, DHEAS: 4µg/dl, 17OHP: 0,047 ng/ml, 1,4 delta AS:0,11 ng/ml (0,06-0,68). Primer adrenal yetmezlik düşünülen hastada hidrokortizon ve fludrokortizon tedavileri başlandı. Bilateral inmemiş testisi olan hastanın LH düzeyi 52,6 µIU/ml FSH düzeyi 71,5 µIU/ml ile çok yüksek, AMH:11,6 ng/ml (14-466), T.testosteron: 0,1 ng/ml ile düşüktü. Karyotip 46XY olarak sonuçlandı. USG'de testisler inguinal kanalın proksimalinde görüldü, müller yapı saptanmadı, surrenal bezler normal olarak değerlendirildi. Hidrokortizon tedavisinin ve fludrokortizon 4. Gününde böbrek fonksiyonları normal iken Albümin:2.7 g/l Ca:6,4 mg/dl (8,4-10,5) P:9,5 (4-7) PTH:484pg/ml (12-88),ALP:267 U/L (82-383) 25 oh d vt:18,3 ng/ml (14-49,8) olarak ölçüldü. Psödohipoparatiroidi tablosu gelişen olguya kalsitriol, kalsiyum karbonat tedavileri başlandı. Tiroid fonksiyon testleri subklinik hipotiroidi (TSH:9,2 mIU/L (0,38-5,33) st4:0,98 mg/dl (0,61-1,12)) ile uyumlu idi. İzleminin 10. gününde skrotal ödemi gelişen olguda nefroloji tarafından günlük albümin desteği verilmesine rağmen hipoalbuminemisi derinleşmesi, plevral efüzyona bağlı solunum sıkıntısı gelişmesi nedeni ile yoğun bakım ünitesine nakledildi, periton diyalizine başlandı. Nefrotik sendrom, primer adrenal yetmezlik, kriptoorşitizm, hipergonadotropik hipogonadizm ve subklinik hipotiroidi olan olgumuzda SGPL1 eksikliği düşünüldü. Genetik analizde SGPL1 geninde Ex11: c.1018C>T (p.R340W) homozigot mutasyon saptandı.

Tanımlanmış az sayıda olguda SGPL1 eksikliğinin, bir çok sistemi tutan ilerleyici bir hastalık olduğu ve farklı klinik seyirler gösterebildiği belirtilmiştir. Olgumuzda literatürde daha önce bildirilmemiş olan psödohipoparatiroidi tablosu gelişti. Bu nadir olguların klinik, laboratuvar ve uzun dönem izlem verilerinin tam olarak aydınlatılması hastalığın klinik seyrinin tanımlanarak izlem protokollerinin oluşturulması ile doğru yönetimin yapılması, riskli aile bireylerinin belirlenmesi ve genetik danışmanlık için oldukça önemlidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** PRİMER ADRENAL YETMEZLİK, NEFROTİK SENDROM, SGPL1 GEN MUTASYONU



## P16 - KOMPLET ANDROJEN DUYARSIZLIK SENDROMLU BİR OLGU

### Poster Bildiri

**Emine KARTAL BAYKAN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Komplet Androjen Duyarsızlık sendromu (testiküler feminizasyon) erkek psödohermafroditizmin en sık nedenini oluşturur. Alta yatan temel patoloji androjen stimülasyonuna karşı end organ duyarsızlığıdır ve bunun sonucunda androjenlerin etki ettiği vücut yapıları ve sistemlerde farklılaşmayı etkileyen bir hastalıktır. Kalıtım şekli hücre içi androjen reseptörlerinden sorumlu olan X'e bağlı resesif bir gen ile ilişkilidir. DNA'nın Xq11-Xq12 lokusunda cinsiyetin erkeklik yönünde gelişmesini sağlayan androjen reseptör geni mevcuttur (1). Bu gendeki mutasyon androjenlere karşı duyarsızlığa neden olur (2). Hastaların cinsiyet kromozomları, XY olup, SRY genine bağlı gonadlar testise farklılaşmasına rağmen X kromozunda ki mutasyona bağlı, fenotipik olarak dişi görünümünde olurlar. Kesin prevalansı bilinmemekle beraber genetik olarak 46 XY karyotipi olan bireylerde tahminen 1/20,000-1/90,000 oranında görülmektedir (3). Hem nadir görülmesi hemde kalıtsal özelliğini vurgulamak amaçlı bir olgu sunacağız.

21 yaşında kadın hasta aile hekiminde yapılan tetkiklerde TSH>150 saptanması üzerine endokrinoloji polikliniğe yönlendiriliyor. Hastanın anemnez sorgulamasında yaklaşık 1 yıldır halsizlik ve vücutta şişlik olduğunu ve şimdiye kadar hiç adet görmediği öğreniliyor. Fizik muayenede boyu 171 cm, 61 kilo, axiller ve pubik kıllanmanın olmadığı, meme gelişiminin normal olduğu, dış genital organ görünümünün normal olduğu saptandı.. Hastanın aile öyküsünde anne ve baba arasında akrabağlık ilişkisi olmadığı öğrenildi. Annenin altı kız kardeşi olduğu ve annenin üç kız kardeşinde hiç adet görmediği ve çocuklarının olmadığı, yaşlarının 50 üzerinde olduğu öğrenildi. Hastanın 3 kız kardeşi var, 18 yaşında olan kız kardeşin adet olduğu ancak 15 yaşındaki ve 11 yaşındaki kız kardeşlerin adet görmediği öğrenildi ve tüm aile bireylerinde tarama yapılması planlandı

Yapılan tetkiklerinde FSH:13.29 m IU/ml, LH:30.93 IU/L, Estradiol:54 pg/ml, Total testosteron:440.96 ng/dl (17.55-50.41), prolaktin:17.06, ACTH:33.3 pg/ml, kortizol:12.7 µg/ml, TSH:>150 u IU/ml, FT4:0.17 ng/dl (0.83-1.43), FT3:0.68 pg/ml (3.0-4.7), anti TPO:3870 U/ml (0-60), büyüme hormon:0.173 ng/ml, IGF-1:221 ng/ml (105-346), BUN:10 mg/dl, kreatinin:0.64 mg/dl, AST:198 U/L, ALT:473 U/L saptandı. Tiroid USG Tiroid zemin parankim ekosu dffüz azalmış olup parankimde milimetrik ebatlı multiple sayıda pseudonodüller izlendi. Suprapubik USG de: uterus ve overler görüntülenemedi. İnguina USG de ektopik gonad görüntülenmedi. Tüm batin BT ve MR da uterus ve overler izlenmedi, batin içi yerleşmiş bir gonadal yapı saptanmadı. Kemik dansitometrede L1-L4 T + 1.3, Z +1.5, Femur neck T + 0.7, Z+ 1.2 saptandı. Karyotip analizinde 46 XY saptandı, cinsel gelişim bozukluğu için yapılan genetik analizde AR NM 000044.6 c.1714T>G p.Y572D homozigot mutasyon saptandı, bu mutasyontestiküler feminizasyon için patojenik olup daha önce literatürde saptanmamıştı. Hastaya primer hipotiroidi ve testiküler feminizasyon sendromu tanısı kondu. Hipotiroidi için levotiroksin replazman tedavisi başlandı. Laporoskopik gonod aranması planlandı ancak hastada aşikar hipotiroidi olduğu için işlemin hastanın ötiroidi sağlandıktan sonra yapılmasına karar verildi

Androjenik aktiviteye direnç sonucunda androjenlerin etki ettiği vücut yapıları ve sistemlerde farklılaşma etkilenmektedir ve androjen direncinin derecesine göre klinik tablo da değişkenlik göstermektedir. Klinik, infertil erkek ile tam dişi fenotip arasında değişiklik göstermekte olup, hafif, parsiyel ve komplet olmak üzere üç farklı form tanımlanmıştır (4). Komplet Androjen Duyarsızlık sendromu (KADS) tanısı olan hastaların çoğunda primer amenore, pubertede normal meme gelişimi, pubik ve aksiller kıllanmanın yokluğu, kısa ve kör sonlanan vajen, serviks ve uterus yokluğu izlenmektedir. 46 XY karyotipine sahip dişi fenotipli bu hastalarda serum testosteron düzeyleri de normal erkek düzeyindedir. Testis ise intraabdominal olabileceği gibi genellikle inguinal kanal yerleşimli olup ultrasonografi ya da manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile yeri belirlenmelidir (5). KADS'da androjen reseptöründeki defekt sonucunda androjenlere karşı bir duyarsızlık gelişmektedir ve embriyolojik gelişimi için androjenlerin gerekli olduğu mezonefrik kanallara ait yapılar olan epididimis, vaz deferens ve seminal vesikül gelişimi olmamaktadır. Bu arada testisten normal miktarda antimüllerian hormon üretimi olmaktadır ve paramezonefrik kanal gelişimini engellemektedir. Bu nedenle paramezonefrik kanal kökenli olan tuba, uterus ve vajenin 2/3 üst kısmının gelişimi de olmamaktadır (6). KADS'de androjen reseptörlerindeki defekt sonucunda ürogenital sinüs dişi yönünde farklılaşır. Ancak müllerian yapıların gelişimi olmadığı için vajenin üst kısmının farklılaşması olmamaktadır. Bu nedenle dış genitaler açık olarak dişi fenotipinde olsa da sadece ürogenital sinüsün farklılaşması sonucunda vajen kısa ve kör olarak sonlanmaktadır. Testisler ise abdominal bölgede bulunabilse de antimüllerian hormonun etkisi ile genellikle inguinal kanal ya da labium majus içerisinde görülmektedir. KADS'de androjen duyarsızlığı nedeni ile aksiller ve pubik kıllanma izlenmemektedir ancak androjenlerin periferik aromatisasyonu sonucu oluşan karşılanmamış östrojen etkisinden dolayı meme gelişimi olmaktadır. Bu hastalar normal kadınlara göre daha uzun boy ve kiloda olmasına rağmen genel vücut habitusu olarak dişi fenotipine ve dişi seksüel oryantasyona sahip bireylerdir (6). Bu hastaların tedavisinde uygun hormon replasman tedavisi, fonksiyonel bir vajenin oluşturulması, tümör gelişiminin önlenmesi için pubertal gelişimi takiben gonadektomi yapılması ve psikolojik destek amaçlanmalıdır. KADS'de inmemiş testiküler dokuda malignite gelişme riski bulunmaktadır ve gonadektomi yapılmayanlarda tümör riski %30'dan fazla artmaktadır (7). Bazı KADS tanısı olan olgular artan gonadal tümör riskine rağmen gonadektomiye kabul etmemektedir ve bu hastaların takibinde monitorizasyon yöntemleri kullanılmalıdır. Sonuç olarak Maternal X'e bağlı resesif kalıtımı olan KADS'da doğacak kız çocukların %50'si taşıyıcı, erkek çocukların %50'si hastalıklı olacağından hastanın diğer fenotipik olarak dişi olan kardeşleri de bu sendrom yönünden araştırılmalıdır. Ayrıca öz ve soy geçmişlerinde KADS'li çocuk doğumu öyküsü olan çiftlere de genetik danışmanlık verilmesi

gerekmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** PRİMER AMENORE, 46 XY, TESTİKÜLER FEMİNİZASYON

# P17 - YENİ NESİL DİZİ ANALİZİYLE TANI KONAN NADİR BİR İSKELET DİSPLAZİSİ: AKAMPTOMELİK KAMPTOMELİK DİSPLAZİ

## Poster Bildiri

**Enise AVCI DURMUŞALİOĞLU<sup>1</sup>, Esra IŞIK<sup>1</sup>, Özgüç Semih ŞİMŞİR<sup>1</sup>, Özgür ÇOĞULU<sup>1</sup>, Tahir ATİK<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Genetik Bilim Dalı ,

Kamptomelik displazi, (OMIM #114290), SOX9 genindeki heterozigot patojenik varyantlar ya da geni içine alan kromozomal yeniden düzenlenmeler sonucu ortaya çıkan, çoklu malformasyonların eşlik ettiği, nadir ve ağır bir iskelet displazisidir. Bazı hastalarda 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğu da kliniğe eşlik eder. Uzun kemiklerde kısalık ve eğrilik olarak tanımlanan kamptomeli, hastalığın karakteristik bulgusu olsa da, hastaların %10 unda saptanmamış ve ‘akamptomelik kamptomelik displazi’ ismiyle farklı bir antite olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, kliniğimizde iskelet displazisi nedeniyle değerlendirilen ve yeni nesil dizi analizi yöntemiyle çalışılan klinik ekzom paneli (TruSight One Sequencing Panel by Illumina) sonucunda, SOX9 geninde hastalıkla ilişkili varyant saptanan bir olgu sunulmuş, akamptomelik kamptomelik displazinin klinik ve moleküler spektrumunun genişletilmesi amaçlanmıştır.

On iki yaşında erkek hasta, kemik gelişim bozukluğu nedeniyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde, term, 2000 gram ağırlığında doğmuş, gelişimsel kalça displazisi nedeniyle atel uygulaması yapılmış, larengomalazisi 1 yaşında düzelmiş, yürüme ve konuşma 2 yaş civarında gerçekleşmişti. Anne baba arasında akrabalık yoktu, babasının 44 yaşında miyokard infarktüsü nedeniyle öldüğü öğrenildi

Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 37 kg ( 3-10 p), boyu 148 cm (3-10 p), baş çevresi 56,5 cm ( 50-75p) olarak ölçüldü. Dismorfolojik muayenede, düz ve geniş alnı, kalın ve dağınık kaşları, basık burun kökü, geniş ve basık burun ucu, uzun ve belirgin filtrumu, yüksek damağı, dolgun yanakları, mandibular hipoplazisi, pektus karinatumu, torakal kifoskolyozu, lomber skolyozu, dirseklerde feksiyon kontraktürü, el bileklerinde ulnar deviasyonu, el parmaklarında fleksiyon kontraktürü, ikinci el parmaklarında kısalık, genu valgumu ve ayak parmaklarında üst üste binme anomalisi saptandı. Dış genital muayenesinde penis boyu, testis volümleri ve pubik kıllanması yaşıyla uyumluydu. Hastanın rutin biyokimyasal tetkikleri ve metabolik tarama testleri normaldi. Kemik grafilerinde; dorsal vertebralarda kifoz tersine dönmüş, beşinci vertebra kama vertebra özelliğinde, kostalar buna bağlı asimetric aralıklarla yerleşimli, platispondili, her iki tarafta koksa vara varyasyonu, üst ekstremitte kemik yapılarında humerus distal uçla medial epikondilde spur şeklinde düzensizlik, düzensiz karpal kemikler, her iki el 2. parmak birinci falanksı distal uçta psödoepifiz görünümü, el tübüler kemiklerinde koni şekilli epifizler, alt ekstremitte grafilerinde her iki tibia medial kondilleri hipoplazik, buna bağlı X-bain deformitesi, her iki ayakta ‘rocker-bottom foot’ anomalisi ve kemik yaşı, kronolojik yaşa göre geri saptandı. Karyotip analizi 46,XY ve moleküler karyotipleme (Microarray) normaldi. Bu bulgularla, ön tanıda spondiloepifizyel displazi düşünüldü. İskelet displazilerinin genetik heterojenitesi nedeniyle hastadan 4810 gen içeren klinik ekzom paneli (TruSight One Sequencing Panel by Illumina) çalışıldı ve SOX9 geninde (NM\_000346.4), heterozigot c.339G>A (p.Met113Ile) varyantı saptandı. Saptanan varyant, ACMG (The American College of Medical Genetics and Genomics) kriterlerine göre ‘patojenik’ olarak sınıflanıyordu ve yeni bir varyanttı; ancak aynı kodondaki ve aynı protein domainini (HMG) etkileyen diğer nükleotid değişiklikleri daha önce hastalık yapıcı olarak bildirilmişti. Hasta tekrar değerlendirildiğinde, iskelet bulgularının SOX9 geninin sorumlu olduğu akamptomelik kamptomelik displazi ile uyumlu olduğu görüldü. Aile bireylerinden segregasyon çalışılması planlandı.

İskelet displazileri, 400’den fazla hastalığı kapsayan oldukça heterojen bir gruptur. Yeni nesil dizi analizi yöntemleriyle altta yatan genetik nedenin belirlenmesi; sağlıklı bir genetik danışma ve hastalığın prognozu ile ilgili öngörü sağlamanın yanında, patofizyolojinin anlaşılması ve tedavi potansiyelinin araştırılması için olanak yaratır.

**ANAHTAR KELİMELER:** SOX9, KAMPTOMELİK DİSPLAZİ, YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ

## P19 - SENDROMİK BOY KISALIĞININ NADİR BİR NEDENİ: 15Q26.3 DELESYONU

### Poster Bildiri

**Gizem ÜREL DEMİR<sup>1</sup>, Emel Hatun AYTAÇ KAPLAN<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Mersin Şehir Hastanesi,

Kromozom 15q terminal delesyonları büyüme geriliği, dismorfik yüz bulguları, kardiyak malformasyonlar, genitoüriner anomaliler ve zihinsel yetersizlik ile karakterizedir. Hastalarda boy kısalığı ile birlikte brakidaktili, pes ekinovarus ve orta falanks hipoplazisi gibi iskelet sistemi bulguları gözlenebilmektedir. Kromozom 7q36.2q36.3 bölgesinin duplikasyonları zihinsel yetersizlik, boy kısalığı, nöbet ve dismorfik bulgular ile ilişkilendirilmiştir. Burada 7q36.2q36.3 duplikasyonu ve 15q26.3 delesyonu saptanan iki kardeş sunulmuştur.

Olgu 1: 12 yaşında kız hasta boy kısalığı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Büyüme hormonu tedavisi uygulandığı, ancak boy uzama hızı yetersiz olması nedeniyle tedavinin kesildiği öğrenildi. Gelişimi yaşlıları ile uyumlu olan hastanın okul başarısı orta idi. Hastanın ilk başvurusunda boy: 128 cm (-2.01 SDS), vücut ağırlığı: 36 kg (0.02 SDS) olarak ölçüldü. Fizik muayenede uzun yüz, ince üst dudak, mikroretrognati, brakidaktili ve el 5. parmaklarında orta falanks hipoplazisi saptandı. Ekokardiyografi normal olarak değerlendirildi. Olgu 2: Boy kısalığı nedeniyle değerlendirilen 14 yaşındaki erkek kardeşinin pes ekinovarus nedeniyle opere edildiği ve 2 yaşından sonra yürümeye başladığı öğrenildi. Dil gelişimi yaşlıları ile uyumlu olan hastanın okul başarısı orta idi. Hastanın ilk başvurusunda boy: 131 cm (-3.66 SDS), vücut ağırlığı: 35 kg (-1.99 SDS) olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde uzun yüz, ince üst dudak, mikroretrognati, brakidaktili ve pes ekinovarus sekeli mevcuttu. Boy kısalığı nedeniyle yapılan büyüme hormonu uyarı testlerinde büyüme hormonunda eksiklik saptanmadı. Ekokardiyografide ventriküler septal defekt tespit edildi.

Fenotipik özellikleri birbirine benzeyen iki kardeşe mikrodizin analizi yapıldı ve 7q36.2q36.3 bölgesinde 4,9 megabazlık duplikasyon ile 15q26.3 bölgesinde 3,8 megabazlık delesyon saptandı.

Mikrodizin analizi dismorfik bulgular, büyüme geriliği ve konjenital malformasyonlar varlığında verimli bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. IGF1R genini içeren ardışık gen delesyon sendromu 15q26-qter delesyonu; boy kısalığı, gelişme geriliği, dismorfik özellikler ve iskelet sistemi anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir. Boy kısalığı ve dismorfik bulgular gözlenen iki kardeşte IGF1R genini içeren 15q26.3 delesyonunun boy kısalığından sorumlu olduğu düşünülmüştür. Dengeli translokasyon taşıyıcılığı açısından parental kromozom analizi planlanmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** BOY KISALIĞI, 15Q26.3 DELESYONU, MİKRODİZİN ANALİZİ

# P20 - KÖTÜ KONTROLLÜ TİP 1 DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONU:MAURİAC SENDROMU OLGU SUNUMU

## Poster Bildiri

### Gülsah İNAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.B.Ü. Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Olguyu sunmaktaki amaç kötü kontrollü Tip 1 Diabetes Mellitus'un nadir ve önlenebilir bir komplikasyonu olan Mauriac Sendromu'na dikkat çekmek ve literatür eşliğinde değerlendirmektir.

8 yıl önce Tip 1 DM tanısı almış olan 18 yaşında erkek hasta, 2017 yılında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokronoloji polikliniğine karın ağrısı ve gelişme geriliği şikayeti ile başvurdu.

Hastanın yapılan kan testlerinde; açlık kan şekeri 195mg/dL, Hb-A1c %8,9, KCFT'lerinde yükseklik (ALT 74 U/L, AST 87 U/L, GGT 99 U/L, ALP 133 U/L), Trigliserid 225mg/dL, büyüme hormonu 0,40 mikrogram/L ve IGF-1 düzeyi 75,10 mikrogram/L olarak tespit edildi. El bileği grafisi incelemesinde kemik yaşı Pyle Atlasına göre 10 yaş ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hipofiz MR'ı normal sınırlarda olarak raporlandı. Renal USG'de herhangi bir patoloji saptanmadı. Hepatobilier USG'de karaciğer boyutları artmış(18 cm), konturları düzenli olup parankim ekojenitesi steatoza sekonder Grade 1 artmış olarak değerlendirildi. Transtorasik Ekokardiyografide patent foramen ovale ve eser mitral kapak yetersizliği dışında bulgu saptanmadı. EKG'sinde özellik yoktu. Optik koherens tomografide özellik saptanmadı. Hastaya bu bulgularla girişimsel radyoloji bölümünde karaciğer parankim kor biyopsisi yapıldı. Gönderilen karaciğer biyopsisinin histopatolojik incelemesinde hepatositlerde yaygın geniş vakuolize sitoplazmik değişiklikler mevcut olup bazılarının nükleuslarında berraklaşma, bazılarında ise tek hücre nekrozları izlendi. Biyopsinin %1'inden azında makroveziküler steatoz mevcuttu. Yapılan PAS boyamada hepatosit sitoplazmalarında granüler bir boyanma tespit edildi. MT boyamada portal alanlarda ve parankimde fibrozis tespit edilmedi. Karaciğer biyopsisinde saptanan bulgular hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde glikojenik hepatopati ile uyumlu olarak kabul edildi.

Mauriac Sendromu ilk kez 1930 yılında Pierre Mauriac tarafından tanımlanmıştır. Literatürde bildirilen vakaların önemli bir kısmı DM kontrolünün yalnızca kan şekeri ölçümü ile yapıldığı, Hb-A1c ölçümünün henüz uygulanmadığı dönemlerde yapılmıştır. Modern insülin tedavisi ile ender olarak görüldüğü bildirilmiştir. Bu sendromdaki büyüme geriliğinin muhtemel nedeni diabetin kötü metabolik kontrolüdür, büyüme hormonu eksikliği gösterilememiştir. Kötü metabolik kontrollü insüline bağımlı diabetli hastalarda plazma IGF-1 düzeyleri düşüktür. Düşük IGF-1 düzeyleri boy kısalığının etiyojisini açıklamaya yardımcı olabilir. İnsülin, IGF-1 sentez ve sekresyonu üzerine uyarıcı etkilere sahiptir. Portal sistemde yeterli insülin düzeylerinin bulunması karaciğerde IGF-1'in normal sekresyonu için gereklidir. Ayrıca kronik nütrisyonel eksiklikler de IGF-1 sekresyonunu baskılar. Bu hastalarda düşük olan IGF-1 düzeyleri yoğun insülin tedavisi ve kalori alımının düzenlenmesiyle düzeltiler. Bu nedenle uzun süreli düşük insülinizasyon ve düşük kalorili diyet alınmasının IGF-1 sentez ve sekresyonu üzerine baskılayıcı etki yaparak gelişme geriliğine yol açtığı düşünülebilir. Mauriac Sendromlu hastalarda sitoplazmik glikojen birikimine bağlı olarak belirgin karaciğer büyümesi gözlenir. Hiperglisemi ve kortizolün artmış konsantrasyonu glikojen fosforilaz ve sentaz enzimlerinin birlikte etkileri ile glikojen depolanmasına yol açabilir. Ayrıca hiperkortizoleminin büyüme geriliği ve gecikmiş puberteden de sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Hepatopati yapan nedenler açısından bakıldığında hemokromatozis, infeksiyöz ve otoimmün hastalıklar, metabolik nedenler, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile obstrüktif ve onkolojik nedenler ayırıcı tanıya girebilir. Klinik, laboratuvar, radyolojik ve patolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde ayırıcı tanı içine giren durumlar genellikle kolay bir şekilde dışlanabilir. Sonuç olarak Diabetes Mellitus tanısı almış çocukların ailelerinin bilinç düzeyinin artırılması, doğru ve yeterli beslenmelerinin sağlanması, yakın ve düzenli metabolik takiplerinin yapılması ile normal büyüme ve gelişmeleri sağlanarak ciddi ve kalıcı komplikasyonların önüne geçilmesi mümkündür.

**ANAHTAR KELİMELER:** MAURİAC SENDROMU,KÖTÜ KONTROLLÜ DİABETES MELLİTUS,HEPATOMEGALİ,GLİKOJENİK HEPATOPATİ

## P23 - TROYER SENDROMU: SENDROMİK BOY KISALIĞININ NADİR BİR FENOTİPİ

### Poster Bildiri

**Hanife Gül BALKI<sup>1</sup>, Esra IŞIK<sup>1</sup>, Damla GÖKŞEN<sup>1</sup>, Ferda ÖZKINAY<sup>1</sup>, Şükran DARCAN<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi,

Sendromik boy kısalığının oldukça nadir bir nedeni olan ve yeni nesil dizi analizi ile tanı konulan Troyer sendromlu bir olgu sunulmuştur.

Troyer Sendromu boy kısalığı, gelişme geriliği, iskelet anomalileri, kas güçsüzlüğü, distal amiyotrofi, psödobulbar paralizi, entelektüel yetersizlik, emosyonel değişkenlik ve dizartri ile giden herediter spastik paraplejilerin oldukça nadir rastlanan bir üyesidir. Troyer Sendromu, 13q13 üzerinde bulunan 14 ekzon içeren SPART geni tarafından kodlanan Spartın proteininin kısmi ya da tam eksikliği sonucu oluşur. SPART mutasyonları otozomal resesif kalıttır. Sendromik boy kısalığının oldukça nadir bir nedeni olan ve yeni nesil dizi analizi ile tanı konulan Troyer sendromlu bir olgu sunulmuştur.

Altı yaş altı aylık kız olgu boy kısalığı ve gelişme geriliği ile başvurdu. Zamanında 2500 gram (-1,94 SDS) doğan, nöromotor ve zihinsel gelişimi yaşlıtlarına göre geri olan olgunun soygeçmişinde anne ve baba arasında akraba evliliği mevcut olup başka etkilenmiş birey öyküsü yoktu. Olgunun fizik bakışında ağırlık 12,7 kg (-3,91 SDS), boy 97,8 cm (-4,26 SDS), vücut kitle indeksi 13,28 (-1,67 SDS), hedef boyu 156,5 cm (-1,12 SDS) olarak saptandı. Sendromik yüz görünümü, belirgin maksilla, ayrık meme başı, 4. metakarp kısalığı, el ve ayak kaslarında amiyotrofi saptanan olgunun pubertesi Tanner evre 1 diğer sistem bakıları olağandı. Laboratuvar incelemelerinde TSH: 2,98 mU/ml, sT4: 1,04 ng/dl, IGF-1: 127 ng/ml (-1 SDS) ve IGFBP3: 5549 ng/ml (1,39 SDS), kemik yaşı 4 yaş 2 ay ile uyumlu olan olguya büyüme hormonu (BH) eksikliği ön tanısıyla yapılan büyüme hormonu uyarı testlerinde en yüksek BH yanıtı 4,22 ve 6,54 ng/ml saptandı. Karyotip 46,XX olan olgunun etiyojolojiye yönelik yapılan testlerinde SHOX delesyonu ve PTPN11 gen mutasyonu saptanmadı. Büyüme hormonu tedavisi 0,035 mg/kg/g dozunda başlanan olgunun izlemde 7 yaş 1 aylık iken tek taraflı meme gelişimi başlaması üzerine yapılan LHRH testinde pik FSH:15,26 mIU/ml, LH:6,36 mIU/ml saptanması üzerine triptorelin 3,75 mg/ay tedavi başlandı. Klinik ve dismorfik bulguları eşliğinde spesifik bir tanı konulamayan olguda ailede akraba evliliği hikayesi olması nedeniyle öncelikle otozomal resesif sendromik boy kısalığı düşünüldü. Sendromik boy kısalığı ayırıcı tanısının yapılması amacıyla olgu hedeflenmiş yeni dizi analizi paneline (TruSight One Sequencing Panel by Illumina) alındı. Moleküler analiz sonucunda SPART geninde homozigot c.364\_365delAT (p.M122Vfs\*2) varyantı saptandı. Bu varyantın daha önce ClinVar veritabanında Troyer sendromundan sorumlu olarak tanımlandığı görüldü. Geriye dönük fenotipleme yapıldığında entelektüel yetersizlik, dismorfik yüz görünümü, boy kısalığı, dizartri ve spastisite bulgularının Troyer sendromu ile uyumlu olduğu görüldü.

Sendromik boy kısalıklarının moleküler genetik temeli çok heterojendir. Özellikle dismorfolojik muayene ile ön tanı oluşturulamayan olgularda genetik tanı için yeni nesil dizi analizi temelli gen panelleri kullanılabilir. Boy kısalığı, gelişim geriliği, ılımlı mental retardasyon, atipik yüz görünümü, iskelet/kas sistemi problemleri gibi sendromik bulguların eşlik ettiği OR kalıtım modeli gösteren olgularda özellikle bulguların zamanla progresyon gösterdiği gözlemleniyorsa Troyer Sendromu ayırıcı tanıda akla gelmelidir. SPART gen mutasyonlarının patojenik mekanizmalarının aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELER:** TROYER SENDROMU, SPART GENİ, SENDROMİK BOY KISALIĞI, YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ

## P24 - TEK GEN İKİ HASTALIK: OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA MI? BRUCK SENDROMU MU?

### Poster Bildiri

**Hasan ARI<sup>1</sup>, Semra ÇETİNKAYA<sup>1</sup>, Naz Güleray LAFÇI<sup>1</sup>, Merve ŞAKAR<sup>1</sup>, Gülin KARACAN KÜÇÜKALİ<sup>1</sup>, Melikşah KESKİN<sup>1</sup>, Nursel MURATOĞLU ŞAHİN<sup>1</sup>, Şenay SAVAŞ ERDEVE<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>S.B.Ü. Ankara Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi.,

Bruck sendromu (BS), osteogenezis imperfektanın (OI) klinik özellikleriyle karşımıza çıkabilen, çok nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Kollajen şaperon kompleksi kodlayan FKBP10 (BS Tip 1) ve PLOD2 (BS Tip 2) genlerinin mutasyonu ile oluşur. Burada tekrarlayan kırıklar ve konjenital eklem kontraktürleri ile başvuran ve BS Tip 1 tanısı alan bir olgu sunulacak ve genetik etiyojoloji tartışılacaktır.

Üç buçuk yaşında erkek olgu kemik kırıklarının olması şikayetiyle başvurdu. Sezeryan ile 3000 gram term doğan olguya postnatal pes ekinovarus deformitesi nedeniyle 6 ay atel, sonrasında da cerrahi uygulandığı, minör travma ile çoklu kemik kırıklarının olduğu öğrenildi. (3 kez femur, çoklu kosta ve 1 kez humerus). Soygeçmişinde ailede benzer hastalık olmadığı ve anne baba arasında 4. dereceden akrabalık olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 7 kg (-7,65 SDS), boy 71 cm (-7,16SDS), mavi sklera, pektus ekskavatum, ağır kifoskolyoz, diz ve dirseklerde fleksiyon kontraktürleri mevcuttu. Dentinogenezis imperfekta ve işitme kaybı saptanmadı. Laboratuvar parametrelerinde kalsiyum 9,6 mg/dL, fosfor 4,5 mg/dL, alkalin fosfataz 35 IU/L, 25OH D vitamini 26,1ng/mL, Parathormon 29,5pg/mL bulundu. Kemik surveyinde; Kranium hafif mikrosefalik, wormian kemikler mevcut, tüm uzun kemiklerde tübülyasyon defekti, her iki femurda coxa vara deformitesi, femur alt uçlarında geçirilmiş fraktüre sekonder eğilmeler, bilateral kot fraktürleri, klavikulalarda eğimli görünüm, tüm kemik yapılarında şiddetli osteoporoz izlendi. Lomber DEXA Z skoru - 8 saptanan olguya pamidronat tedavisi başlandı. Genetik incelemede FKBP10 geni ekzon 5-8'de homozigot delesyon tespit edildi.

FKBP10 mutasyonu OI ve BS tip1 de saptanabilmekte ve tip1 prokollajenin posttranslasyonel modifikasyonunda rol alan endoplazmik retikulum şaperon kompleksini etkilemektedir. OI benzeri bulgularla gelen ve konjenital eklem kontraktürleri olan olgularda BS akla gelmelidir. Bu olguların genetik incelemesi ve uzun dönem izlemi genotip fenotip ilişkisinin aydınlatılması için önemlidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** FKBP10, BRUCK SENDROMU, OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA, KONJENİTAL KONTRAKTÜR

## P25 - TİP 1 DİYABETİ VE TİROİD HORMON DİRENCİ OLAN OLGU SUNUMU

### Poster Bildiri

**Hatice ÖZİŞİK<sup>1</sup>, Banu ŞARER YÜREKLİ<sup>1</sup>, Hüseyin ONAY<sup>2</sup>, Mehmet ERDOĞAN<sup>1</sup>, Şevki ÇETİNKALP<sup>1</sup>, Füsun SAYGILI<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı,

Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biri olan Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), insülin üreten pankreas beta hücrelerinin yok olmasını takiben oluşan insülin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. En sık çocuklukta ortaya çıkar, ancak vakaların dörtte biri yetişkinlerde teşhis edilir. Tiroid hormon direnci sendromu (THD) genellikle otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır. Tiroid hormon direnci olan hastalar ötiroid olurlar ama nadir de olsa tirotoksikoz veya hipotiroidizm belirti ve bulguları ile seyredebilirler. Literatürde tip 1 diyabet ile tiroid hormon direnci birlikteliği olan olgu bildirilmemiştir. Bu nedenle olgumuzu paylaşmak istedik

27 yaş erkek hasta, polikliniğimize tip 1 diyabeti olması nedeni ile takip amacıyla başvurdu. Özgeçmişinde 9 yıl önce tip 1 diyabet tanısı aldığı ve o zamandan beri intensif insülin tedavisi aldığı öğrenildi. Aile öyküsünde bilinen diyabeti olan birey ve tiroid hastalığı olan birey yoktu. Akriba evliliği yoktu. Fizik muayenesinde tansiyonu 110/60 mmHg, nabızı 80 /dk, ateşi 36.5 °C'di, boyu 183 cm, kilosu 74 kg'dı. Ellerde titreme, canlı bakışı yoktu.

Laboratuvar değerlerinde TSH 1.29 mU/L(0.27-4.2), fT4 2.48 ng/dL (0.89-1.76), fT3 5.36 ng/L (2-4.4), anti TPO 119 IU/mL (<34), anti TG 344 IU/mL (<115), TSH Reseptör Antikoru (TRAB) <0.16 mU/L (<1), HbA1c %7.5 (4.8-5.9) saptandı. Tiroid ultrasonografisinde, tiroid bezi sağ lobu 20x24x52 mm, sol lobu 18x23x53 mm olup ekojenitesi artmış ve heterojendir. Istmus kalınlığı 2.8 mm ölçüldü. Dış merkezde bakılan heterofil antikor negatif geldi. Tiroid hormon direnci düşünülen hastada THRB geni mutasyon aramasında heterozigot p.N343T (c.1028A>C) değişikliği saptandı. Saptanan p.N343T (c.1028A>C) değişikliği daha önce veritabanlarında tanımlanmamış bir mutasyondur. MutationTaster, PolyPhen ve SIFT modelleme programları ile yapılan analizler bu değişikliğin protein fonksiyonunu bozabileceğini öngörmektedir. ClinVar ise bu değişikliğin VUS (Etkinliği Bilinmeyen Varyant) olarak tanımlanmaktadır. Daha önce aynı aminoasitte p.N343K mutasyonu hastalıkla ilişkili mutasyon olarak tanımlanmıştır. Bu nedenlerden dolayı saptanan değişikliğin hastalıkla ilişkili olabileceği düşünüldü. Hastanın kardiyak etkilenme açısından çekilen EKG 'si ve Ekokardiyografisi normal saptandı.

THD otozomal dominant kalıtılan tiroid hormonuna doku yanıtızlığı olarak tanımlanmaktadır. Olguların çoğu ötiroid olmakla birlikte, hafif hipotiroid veya tirotoksik de olabilirler. THRα ve THRB izoformlarının doku dağılımı, farklı dokulardaki değişken direnç nedeniyle aynı hastada hipo ve hipertiroidi bulgularının yer aldığı mozaik bir tablo yaratabilir. En sık görülen bulgular guatr, büyüme geriliği, hipertiroidi ve kardiyak semptomlardır. >%85'in üzerinde olguda THRB 'da mutasyon saptanmaktadır. Tip 1 diyabet ile birlikteliği literatürde bildirilmemiştir. Olgumuzda yüksek tiroid hormon düzeylerine rağmen kardiyak etkilenme gözlenmemiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** TİP 1 DİYABET, TİROİD HORMON DİRENCİ, THRB GENİ MUTASYONU



## P28 - PREPUBERTAL JİNEKOMASTİLİ OLGUDA AROMATAZ FAZLALIĞI

### Poster Bildiri

**Mehmet ELTAN<sup>1</sup>, Esra ARSLAN ATEŞ<sup>2</sup>, Sare Betül KAYGUSUZ<sup>1</sup>, Büşra GÜRPINAR TOSUN<sup>1</sup>, Tuba SEVEN MENEVŞE<sup>1</sup>, Zehra YAVAŞ ABALI<sup>1</sup>, Didem HELVACIOĞLU<sup>1</sup>, Tülay GÜRAN<sup>1</sup>, Abdullah BEREKET<sup>1</sup>, Serap TURAN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, İstanbul, <sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, İstanbul,

Aromataz, CYP19A1 tarafından kodlanan, östrojen biyosentezinde anahtar rol oynayan bir sitokrom P450 enzimidir. Aromataz fazlalığı sendromu (AFS), erkeklerde jinekomasti, gonadal disfonksiyon, ileri kemik yaşı; kadınlarda makromasti, puberte prekoks, adet düzensizliği ile karakterize, nadir görülen, otozomal dominant bir hastalıktır. Kemik maturasyonunun hızlı olması nedeniyle her iki cinstede erişkin boyu kısadır. Burada prepubertal jinekomasti ile başvuran ve ileri kemik yaşı saptanması ile AFS düşünülen hastanın tanı ve tedavi süreci sunulmuştur.

10 yaş 5 aylık erkek hasta, meme büyümesi şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Akrabalığı olmayan anne-babadan miadında doğduğu öğrenildi. Başvuru muayenesinde boyu 148 cm (+1.3 SDS), ağırlığı 38 kg (+0.51 SDS) ve hedef boyu 178 cm (+0.29 SDS) idi. Kemik yaşı 13 yaş ile uyumlu olan hastanın öngörülen erişkin boyu 168.9 cm (-0,34 SDS) saptandı. Bilateral yaklaşık 5 cm çapında, areolada pigmentasyonun arttığı, ağrısız, sert glandüler meme dokusu palpe edildi. Testis volümleri bilateral 2-3 ml, pubik ve aksiller kıllanması tanner evre 1 idi. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. FSH:0.37 IU/L, LH:0.46 IU/L, E2:10.3 ng/L, t.testosteron:0.19 µg/L, β-hCG:<0.5 U/L, AFP:0.79 U/ml, TSH:2.44 U/L, sT4:0.65 ng/dL, PRL:8.4 µg/L, cr:0.44 mg/dL, ALT:13 U/L saptanan hastanın batin ve skrotal USG incelemesi normaldi. Meme USG'de sağ meme 38x9 mm, sol meme 33x10 mm ölçüldü. Mevcut klinik ve laboratuvar bulgular ile aromataz fazlalığı düşünülen hastaya 10 mg/gün tamoksifen tedavisi başlandı. Bir ay sonra klinik ve ultrasonografik yanıt alınmadığı için tedavi dozu 20 mg/güne çıkıldı. 6 ay sonunda glandüler dokuda hafif yumuşama dışında tedavi yanıtı olmaması üzerine tamoksifen tedavisi kesilerek letrozol başlandı. Letrozol tedavisi ile de glandüler doku boyutunda azalma izlenmedi. Karyotip 46,XY sonuçlandı. Moleküler karyotipleme sonucunda kopya sayı değişikliği saptanmayan olgunun CYP19A1 geninin tüm ekzonları, ekzon-intron bileşke yerleri ve promotör bölgesi yeni nesil dizileme yöntemiyle analiz edildi. CYP19A1 geninde mutasyon saptanmayan olgunun CNV (Copy Number Variation) analizinde duplikasyon şüphesi olması nedeniyle MLPA analizi planlandı. Tedavinin birinci yılında meme USG'de sağ meme 36x32x10 mm, sol meme 34x37x14 mm ölçüldü. FSH:1.07 IU/L, LH:0.45 IU/L, E2:<5 ng/L idi. Takvim yaşı 11 yaş 7 aylık iken, kemik yaşı 13 yaş 6 ay ile uyumlu hastanın öngörülen erişkin boyu 172 cm (-0,22 SDS) hesaplandı. Öngörülen erişkin boyu hedef boyundan kısa olan hastada, östrojenin kemik üzerindeki negatif etkisi ile ortaya çıkan boy kaybını azaltmak için letrozol tedavisinin devamına karar verildi.

Prepubertal jinekomasti ile başvuran hastalarda ileri kemik yaşı jinekomastinin çok nadir bir sebebi olan AFS'yi düşündürmelidir. Tanının doğrulanması için ileri moleküler testleri gerekli kılan bu hastalıkta erken ve doğru tanı hedefe yönelik tedavi imkanı sağlayarak erişkin boy kaybına engel olabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** CYP19A1, AROMATAZ, AROMATAZ FAZLALIĞI, JİNEKOMASTİ

## P29 - PRİMER AMENORENİN NADİR BİR NEDENİ

### Poster Bildiri

Aşan ÖNDER<sup>1</sup>, Merve Nur HEPOKUR<sup>1</sup>, Özlem AKGÜN DOĞAN<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, <sup>2</sup>Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi,

Prematür over yetmezliği en az 4 aydır amenore/oligomenore ve dört haftalık aralıklarla 2 kez ölçülen FSH> 25 IU/l olması olarak tanımlanmaktadır. Burada primer amenore ile başvuran bir olgu sunulacaktır.

14 yaş 3 aylık kız hasta adet görememe şikayeti ile başvurdu. Hasta sorgulandığında 11 yaşında meme gelişiminin başladığı öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık olmayan hastanın özgeçmişinde özellik yoktu. Ailede infertilite, polikistik over sendromu, gecikmiş puberte öyküsü, anosmi öyküsü yoktu.

Fizik bakısında vücut ağırlığı 80.4 kg (+ 3,06 SDS), boy 155.1 cm (-0.97 SDS) di. Puberte muayenesinde telarş Tanner evre 4, pubarş Tanner evre 4, aksiller kıllanması mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Hastanın hemogramı, rutin biyokimyasal parametreleri, tiroid fonksiyon testleri ve lipidleri normaldi, çölyak antikorları negatifti. FSH:37 mIU/mL, LH:10.5 mIU/mL, E2:24 pg/mL saptandı. Yapılan pelvik USG'de uterus 35\*12\*7 mm, sağ over 0.9 ml, sol over 1 ml saptandı. Hastadan gönderilen Array CGH'de arr[hg19] 3p26.3p22.3(61,891-32,586,377)x3, Xq28(147,604,101-151,951,358)x3, Xq28(151,970,387-155,233,731)x1 saptandı. Prematür over yetmezliği düşünülen hastaya östrojen replasmanı başlandı.

Prematür over yetmezliği tanısı ile izlenen vakaların % 50'sinden fazlasında etiyoloji bilinmemektedir. Ancak vakaların % 10'unda genetik bozukluk saptanmıştır. Mevcut array bulguları daha önce prematür over yetmezliğinde tanımlanmamış olup, kliniği açıklayabilirliği açısından tartışılmak üzere sunulmuştur.

**ANAHTAR KELİMELER:** PRİMER AMENORE, PREMATÜR OVARYEN YETMEZLİK

## P30 - AKROMELİK KISALIKLARDA NADİR BİR NEDEN: WEİLL-MARCHESANİ SENDROMU

### Poster Bildiri

**Seda ERİŞEN KARACA<sup>1</sup>, Ahmet Cevdet CEYLAN<sup>2</sup>, Zeynep ŞIKLAR<sup>1</sup>, Elif ÖZSU CAVGA<sup>1</sup>, Zehra AYCAN<sup>1</sup>, Merih BERBEROĞLU<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi-Çocuk Endokrinoloji BD, <sup>2</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi- Tıbbi Genetik ABD,

Boy kısalığına yol açan çok farklı genetik neden olup, tanısal güçlükler yol açabilir. Bu sendromlardan biri olan Weill-Marchesani Sendromu (WMS, OMIM # 277600): Kısa boy, brakidaktili, ilerleyici eklem sertliği, oküler anormallikler ve kalp hastalıkları ile karakterize, prevalansı 1:100.000 olarak verilen nadir görülen bir sistemik bağ dokusu hastalığıdır. WMS'nin hem otozomal resesif (OR) hem de otozomal dominant (OD) kalıtım formları tanımlanmıştır. OR ve OD geçişli olgularda penetransın %100 olduğu düşünülmektedir. OD formunda; 15q21 kromozomu üzerindeki FBN1 genindeki mutasyon; OR formunda; kromozom 14q24 üzerindeki LTBP2, ADAMTS 10 ve ADAMTS17 genlerinde mutasyon gözlenir. Bu genler hücre dışı matris proteaz ailesinin üyesidir. Genetik heterojenliğe rağmen, klinik bulgular homojendir. Bu sendromda aile içi ve aileler arasında değişken gen ekspresyonu gözlenir. Silik fenotipe sahip olguların varlığı, sendromik olguların gözden kaçmasına neden olabilir. Kliniğimizde boy kısalığı ve brakidaktili ile takip edilen ve ADAMTS 10 mutasyonu saptanılarak Weill-Marchesani Sendromu tanısı alan olgu; özellikle akromelik boy kısalıklarının ayırıcı tanısında WMS'nin akılda bulundurulması amacıyla sunulmuştur.

Desimal yaşı 2,9 olan erkek olgu, boy kısalığı nedeniyle başvurdu. Öz geçmişinde; 29 yaşındaki annenin G5P2Y2 bebeği olarak, normal spontan vajinal yol ile, miadında, 2900 gr ağırlığında, 46 cm boyunda doğduğu, postnatal ikinci gün Hirschprung hastalığına bağlı bağırsak obstrüksiyonu tanısı ile opere edildiği, sonrasında beslenme ve bağırsak problemi yaşamadığı öğrenildi. Nörolojik gelişimi yaşına uygundu. Bir yaş boy: 66 cm (-3.37 SDS), ikinci yaş boy: 77 cm (-3.1 SDS) idi. Soy geçmişinde; Anne ve baba 3. derece kuzendi. Anne boyu 151,4 cm, baba boyu 165,4 cm olup, her ikisi de orantılıydı. Normal boya sahip bir kardeşi vardı. Anneanesi ve teyzesinin kısa boylu (145-148 cm) olduğu, ekstremitelerinde kısalık olmadığı öğrenildi.

Fizik muayenede: Boy: 83 cm (-3,18 SDS), VA: 12 kg (0,6 SDS), VKİ: 17 kg/m<sup>2</sup>, %VKİ: 82,5, BÇ:47 cm (10 p), boy-kulaç uzunluğu farkı: 8 cm (>+2 SDS), üst/alt segment oranı: 1,54 (>+2 SDS) saptandı. Kaba yüz görünümü, belirgin alın, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, düşük kulaklar, bilateral el ve ayaklarda brakidaktili, eklem hareket kısıtlılığı mevcuttu. Puberte Tanner evre 1, testisler skrotumdaydı. Kalp muayenesinde 2/6 pansistolik üfürüm saptandı. Diğer sistem muayeneleri olağandı. Hastamızın hemogram ve biyokimyasal parametreleri, tiroid fonksiyon testleri normaldi. IGF 1: 22 (-0,94 SDS), IGFBP3:2630 (-1.04 SDS) bulundu. Ekokardiyografisinde; 1-2. Derece mitral yetmezliği ve trikuspit yetmezliği saptandı. Kemik yaşı, 1yıl 6 ay ile uyumluydu. Kemik grafilerinin değerlendirmesinde; Diafiziyel kemik uzunluğu oranları normaldi. Kalvaryum kemikleri, vertebra korpusları, kostalar ve iliak kemikleri normaldi. Metakarpal-metatarsal kemikler ile el ve ayak kemiklerinde kısalık mevcuttu. Üst/alt segment oranı fazla olması ve orantısız görünümü nedeniyle gönderilen FGFR3 geninde mutasyon saptanmadı. Tüm ekzom DNA Dizi analizinde; ADAMTS 10 geninde 12. Ekzonda c.1408G>C (p.Gly470Arg) homozigot mutasyonu saptandı ve Weill Marchesani Sendromu tanısı aldı. Bu sendromda boy kısalığı etkilenen tüm bireylerde bildirilmiştir. Yaşamın ilk yıllarında büyüme hızı standart büyüme eğrisinin altına düşer. Sendroma eşlik edebilecek göz bulguları açısından (Mikrosferofaki, myopi, kornea bozuklukları, katarak ) yapılan muayenesi normaldi. Uzun dönemde (oküler problemin fark edilme yaşı ortalama 7,5 yıl) oluşabilecek göz patolojileri için yakın aralıklarla kontrolü önerildi. Zihinsel geriliğin WMS de, bireylerin %11-17'sinde görülmekte olup, hafif olduğu bildirilmiştir; hastamızda zekâ normal olarak değerlendirildi.

Tüm hastalıklarda olduğu gibi boy kısalığı olgularında da alınacak iyi bir öykü ve yapılacak kapsamlı fizik muayenede silik de olsa morfolojik bulguların tanımlanması, etiyolojinin belirlenmesi adına önemlidir. Weill-Marchesani Sendromu bağ dokusunu etkileyen nadir hastalıklardan biridir. Boy kısalığı etiyolojisinin erken yaşta belirlenmesi, hastalığın seyrinde görülebilecek (özellikle de oküler anormallikler, kalp hastalıkları, eklem sertliği vb.) komplikasyonların erken müdahalesine olanak sağlayacaktır.

**ANAHTAR KELİMELER:** AKROMELİ, BRAKİDAKTİLİ, WEİLL MARCHESANİ SENDROMU, ADAMTS 10

# P31 - MC2R MUTASYONLU SEKİZ OLGUNUN FENOTİPİK-GENOTİPİK ÖZELLİKLERİ

## Poster Bildiri

**Senem ESEN<sup>1</sup>, Tülay GÜRAN<sup>2</sup>, Şenay SAVAŞ ERDEVE<sup>3</sup>, Nursel MURATOĞLU ŞAHİN<sup>3</sup>, melikşah KESKİN<sup>3</sup>, Selin ELMAOĞULLARI<sup>3</sup>, Ashhan ARASLI YILMAZ<sup>3</sup>, Naz GÜLERAY LAFÇI<sup>4</sup>, Zehra AYCAN<sup>5</sup>, Semra ÇETİNKAYA<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eah, <sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, <sup>3</sup>S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eah Çocuk Endokrinoloji Kliniği, <sup>4</sup>S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları EAH Tıbbi Genetik Bölümü, <sup>5</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, <sup>6</sup>S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eah, Çocuk Endokrinoloji Kliniği

Ailevi glukokortikoid eksikliği, sıklıkla süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde tanı konulan, ciddi kortizol eksikliği ile seyreden otozomal resesif kalıtmı nadir bir hastalıktır. Olgularda; ACTH düzeyleri yüksek seyretmekte, aldosteron sentezi ise korunmaktadır. Ancak başvuruda geçici bir aldosteron eksikliği süreci de olabilmektedir. Olguların %25'ini ACTH reseptör genindeki (melanokortin 2 reseptör, MC2R) mutasyonlar, %20'sini melanokortin 2 reseptörü aksesuar proteinini (MRAP) kodlayan gendeki mutasyonlar, <%2,5 kadarını ise steroidojenik akut regülatör protein (STAR) genindeki mutasyonlar oluşturmaktadır. ACTH düzeylerini suprese etmek zor olabilmekle birlikte genel olarak glukokortikoid replasman tedavisine yanıt iyi olmaktadır. Burada izlemimizdeki sekiz ailesel glukokortikoid eksikliği olan olgunun başvuru, izlem ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Olgu 1 (14 yaş 2 ay kız): 15 günlükken hipoglisemi ve hiperpigmente görünümü olması nedeniyle primer adrenal yetmezlik tanısı alar kız olguya glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavileri başlandı. Anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Surrenal ultrasononografisi normaldi. Olgunun izleminde mineralokortikoid tedavisi kesildi. Büyümesi ve nörolojik gelişimi normal seyretti. 11 yaş 4 ay iken menarşi başladı. Ek hastalığı yoktu. Genetik incelemesinde; MC2R (NM\_000529.2):c.378\_382delGGACC homozigot mutasyon saptandı. Olgu 2 (10 yaş 10 ay erkek): Term, 3300 gram doğan ve bir haftalıkken adrenal yetmezlik tanısı ile glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisi başlanan olguda, her iki adrenal bez hipoplazik saptandı. İzleminde mineralokortikoid tedavisi kesildi. Olgu izleminde; özgül öğrenme güçlüğü ve korpus kallosum agenezisi saptandı. Büyümesi ve nörolojik gelişimi normal seyretti. Pubertal bulguları henüz gelişmedi. Genetik incelemesinde; MC2R'de 560delT mutasyonu saptandı. Olgu 3 (5 yaş 4 ay kız): 37 haftalık 2800 gram doğan olguda; yenidoğan döneminde emme azlığı ve kilo alamama öyküsü mevcuttu ve üç yaşında hipoglisemik nöbet sırasında bakılan tetkiklerinde kortizol <0,5 µg/dl ve ACTH >1250 pg/ml saptanarak primer adrenal yetmezlik tanısı konuldu ve tedavisi başlandı. Anne-baba arasında birinci derece kuzen akrabalığı mevcuttu. Surrenal gmrüntülemesi normal bulundu. Mineralokortikoid tedavisi verilmesi gerekmedi. MC2R'de c.785G>A(p.G262DXp.Gly262Asp) homozigot mutasyon saptandı. Annesinde MC2R geninde heterozigot mutasyon saptandı. Olgu 4 (3 yaş 4 ay kız)(Olgu 3'ün kardeşi): Term, 3100 gram doğdu. İki aylıkken akut pyelonefrit nedeni ile hastanede yattı. 13 aylıkken kontrol için başvurduğunda hiperpigmentasyonu saptanarak bakılan, kortizol <0,5 µg/dl ve ACTH >1250 pg/ml saptandı ve primer adrenal yetmezlik tanısı aldı. Son kontrolünde büyümesi ve nörolojik gelişimi normal bulundu. Mineralokortikoid ihtiyacı olmadı. Ablası ile aynı mutasyon saptandı. Olgu 5 (22 yaş erkek): 3 aylıkken primer adrenal yetmezlik tanısı konuldu ve glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı başlandı (Kortizol <0,5 µg/dl ve ACTH >1250 pg/ml saptanarak). İzleminde mineralokortikoid tedavisi kesildi. MC2R'de V142L mutasyonu saptandı. Final boyu 160,3 cm (-2,63 SDS) idi. Olgu 6 (6 yaş 11 ay kız): 3500 gram, term doğan olgu, fetal distres nedeniyle C/S ile doğdu. Postnatal emmeme ve siyanoz nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Anne-baba arasında akrabalık yoktu. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki izlemi sırasında; hiponatremisinin ve hiperpigmentasyonunun olması nedeniyle bakılan serum kortizol düzeyinin < 1 µg/dl ve standart doz ACTH testinde kortizol yanıtının <1 µg/dl olması üzerine hidrokortizon tedavisi ve mineralokortikoid replasmanı başlandı. İzleminde; mineralokortikoid tedavisi kesildi. MRAP1'de IVS3ds+1delG mutasyonu saptandı. Olgu 6 yaş 11 ay iken dış merkezde ani kardiyak arrest nedeniyle kaybedildi. Olgu 7 (11 yaş 11 ay erkek): 41 hafta, 4200 gram doğan olguya; beş aylıkken primer adrenal yetmezlik tanısı konularak hidrokortizon tedavisi başlandı. Ek olarak mitral klefidi mevcuttu. Hidrokortizon tedavi dozları ayarlanmasına rağmen hipertansiyonu gelişti ve kardiyoloji izlemine de girdi. MC2R'de 560delT mutasyonu saptandı. Olgu 8 (3 yaş 3 ay kız): 38 hafta, 3080 gram doğdu. Anne-baba arasında birinci dereceden kuzen evliliği bulunan olgu; doğum sonrası solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenirken hiponatremi ve hipotansiyonu gelişti. Bakılan kortizol <0,1 µg/dl ve ACTH >1250 pg/dl saptanarak, hidrokortizon tedavisi başlandı. Genetik testi sonucunda MC2R geninde homozigot tek baz çifti delesyonu (c.747delc) p.Y250Tfs10X saptandı. Anne ve babanın heterozigot taşıyıcı olduğu tespit edildi.

Primer adrenal yetmezlik, akut adrenal kriz riski nedeni ile tanımlanması önemli olan bir hastalıktır. Başvuru anında sıklıkla halsizlik, kusma, kilo kaybı gibi nonspesifik belirtiler olabilmektedir. Ailevi glukokortikoid eksikliği tanısı, primer adrenal yetmezlik ile başvuran ve renin anjiyotensin aldosteron aksının normal saptandığı olgularda düşünülmelidir. Ailevi glukokortikoid eksikliği olan olgularımızdan birinde MRAP mutasyonu (%12,5), yedisinde ise MC2R mutasyonu saptandı. Literatürde geniş olgu serilerinin değerlendirildiği, izlem verilerinin sunulduğu yayınlar son derece azdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** MELANOKORTİN RESEPTÖRÜ , PRİMER ADRENAL YETMEZLİK

## P32 - KONVULZİYON İLE GELEN GEÇİCİ NEONATAL DİYABET OLGUSU

### Poster Bildiri

**Sevinç ODABAŞI GÜNEŞ<sup>1</sup>, Erhan ÇALIŞICI<sup>2</sup>, Mutluay ARSLAN<sup>3</sup>, Onur AKIN<sup>1</sup>, Belma SAYGILI KARAGÖL<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>S.B.Ü. Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı , <sup>2</sup>S.B.Ü. Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>S.B.Ü. Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı,

Neonatal diabetes mellitus (NDM) genellikle hayatın ilk 6 ayında karşımıza çıkan monojenik bir diyabet formudur. Çocukluk çağı diyabetinin atmış morbidite ve mortaliteye sebep olduğu bilinmekle birlikte NDM olgularındaki risk tam bilinmemektedir.

2 günlük kız hasta, kasılma şikayeti ile başvurdu. 40 hafta 2420 gr olarak doğan hastada üçüncü trimesterde oligohidroamniyoz saptanmıştı. Anne baba arasında birinci dereceden kuzen evliliği mevcuttu. Anneye gestasyonel diyabet tanısı konarak diyet verilmişti. Annenin annesi, babası ve halasında tip 2 DM mevcuttu. Sistemik muayenesi normal olan hasta başvurusu esnasında bir dakika süren ikinci bir jeneralize tonik-klonik nöbet geçirdi.

Laboratuvar değerlendirilmesinde ve lomber ponksiyonunda enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Transfontanel USG, kraniyal tomografi ve EEG normal olarak değerlendirildi. Başvuru esnasında bakılan kan şekeri (KŞ) normal olmasına karşın postnatal 4. günde KŞ yüksekliği saptandı (KŞ:280 mg/dl, kan gazı normal, idrar tetkikinde glukoz 34, keton negatif, eş zamanlı insülin düzeyi 2,8 uIU/ml, c-peptit düzeyi 1.99 ng/ml). 0.01 U/kg/saat dozunda insülin infüzyonu başlandı ve KŞ izlemine göre doz titre edildi. Postnatal 6. gün subkutan insülin tedavisine geçildi ve KŞ normal seyretmesi üzerine postnatal 14. günde tedavi kesildi. Abdominal USG, kardiyak ekokardiyografi, işitme testi ve göz muayenesi normal olan hastaya Sanger sekans analizi yapıldı ve ABCC8 geninde heterozigot missense p.(Arg1183Trp) mutasyon saptandı. İzlemde KŞ izlemi normal olan olgunun 1 yaş kontrolünde Denver Gelişim Testi yaşına uygun saptandı.

NDM olgularında nörolojik bulgular çoğunlukla KCJN11 mutasyonuna bağlı gözükmekle birlikte son yapılan çalışmalarda ABCC8 mutasyonu olan olgularda da nörolojik ve nörogelişimsel anomalilerin saptandığı bildirilmektedir. NDM'nin erken tanı ve tedavisinin yanı sıra olguların genetik tanısının konması hastalığın prognozu açısından önem arz etmektedir. Bu olguların adolesan dönem ve sonrasında tekrarlayabilecek DM'nin yanı sıra gelişebilecek nörolojik ve nörogelişimsel anomaliler açısından da izlemi gerekmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** NEONATAL DİYABET, EPİLEPSİ, ABCC8 MUTASYONU

# P33 - HİPOTİROİDİ SEYRİNDE TANI ALAN OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROM TİP 1 OLGUSU

## Poster Bildiri

**Tülay OMMA<sup>1</sup>, Sevede Nur FIRAT<sup>1</sup>, Ayşegül ÖZCAN<sup>2</sup>, Gönül KOÇ<sup>1</sup>, Şerife Mehlika KUŞKONMAZ<sup>1</sup>, Cavit ÇULHA<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, <sup>2</sup>Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü,

Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi / displazi (APECED) olarak da adlandırılan Otoimmün poliendokrinopati sendromu tip 1 (APS-1), kadınlarda daha sık görülebilen nadir bir monogenik otozomal resesif bir sendromdur. APECED tanısı, AIRE'nin (otoimmün düzenleyici) homozigot nonsense p.R257 \* (c.769C> T) mutasyonunu gösteren genetik analiz ile konur. Hastalar endokrin ve endokrin olmayan heterojen belirtilerle başvurur. Genotip ve fenotip arasında belirgin bir korelasyon yoktur. Hipoparatiroidizm veya kronik mukokutanöz kandidiyaz genellikle ilk belirtidir, karakteristik olarak çocukluk veya erken ergenlik döneminde ortaya çıkar. Adrenal yetmezlik genellikle daha sonra gelişir. Primer hipogonadizm hastaların yaklaşık % 60'ında görülür. Diabetes mellitus ve kronik otoimmün tiroidit nadirdir. Biz bu olgumuzda çocukluk çağlarında hipotiroidi gelişen, erişkin dönemde eklenen bulgular ile APECED tanısı alan bir hastayı sunmayı amaçladık.

45 yaşında kadın hastaya, çocukluk çağında 6 yaşında iken hipotiroidi tanısı alması nedeni ile levotiroksin replasmanı başlanmış. 24 yaşında halsizlik, hiperpigmentasyon şikayetleri üzerine yapılan tetkiklerde addison hastalığı tanısı konmuş. Hidrokortizon ve fludrokortizon tedavisi alan hasta 36 yaşında iken primer ovaryan yetmezlik nedeni ile erken menopoza girmiş. Son üç yıldır idiyopatik hipoparatiroidizm tanısı ile kalsitriol ve antifosfat tedavisi alan hastanın poliglandular otoimmün süreci nedeni ile yapılan genetik analizinde AIRE geninde ekzon 2-5 homozigot delesyon tespit edildi. Annesinde de erken menopoza hikayesi olan hastaya APECED tanısı kondu.

TSH 3.9 mIU/L fT4 1.1 ng/dL AntiTPO 545 IU/mL AntiTg 131 IU/mL d.Ca 7.9 mg/dL P 6.1 mg/dL PTH <6 ng/L 25OH Dvit 14µg/L Na 137 mmol/L K 4.4 mmol/L Renin 12.16 ng/ml/saat Aldosteron 1.85 ng/dL ACTH 1033 pg/mL Estradiol <20 ng/L FSH 53.3 IU/L LH 35 IU/L DEXA lomber total Z skor +0.2 , femur total Z skor -1.2

Poliglandular sendromlar bazen alışılmışın dışındaki semptom ve bulgularla prezente olabilirler. Bizim olgumuzda da beklenenin aksine ilk bulgu hipoparatiroidi değil hipotiroidi idi. Çocukluk çağında ortaya çıkan herhangi bir otoimmün hastalığın poliendokrin sendromların bir parçası olabileceği unutulmamalı ve hastalara takiplerde eşlik edebilecek diğer komponentler açısından semptom sorgulaması yapılmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** HİPOTİROİDİ, HİPOPARATİROİDİ, ADRENAL YETMEZLİK, PRİMER OVARYAN YETMEZLİK, POLİENDOKRİN SENDROM