www.cocukgenetik2019.com

# 4. ULUSAL ÇOCUK GENETİK KONGRESİ

## 25-27 Eylül 2019- THE ANKARA HOTEL

# BİLDİRİ KİTABI


Organizasyon Sekreteryası

MOTTO
www.motto.tc

0232 446 06 10
info@motto.tc

# İÇİNDEKİLER;


| | Sayfa |
|---|---|
| Bilimsel Program | 3-6 |
| Davet | 7 |
| Kurullar | 8-9 |
| Konuşmacı Özetleri | 10-25 |
| Sözel Bildiriler | 26-65 |
| Poster Bildiriler | 66-118 |
| Tam Metinler | 119-127 |

## KURS PROGRAMI

### 25 EYLÜL 2019, ÇARŞAMBA

### KURS I. GENDEN FONKSİYONA, HASTADAN HASTALIĞA

| | |
|---|---|
| 12.45 - 13.00 | **AÇILIŞ** |
| 13.00 - 13.45 | Fenotipten Gene: Hızlı Tanıda Yeni Nesil Dizilemeyi Nasıl Kullanıyorum?<br>**Dr.Özlem Akgün DOĞAN** |
| 14.00 - 14.45 | Varyanttan Fonksiyona: Varyantı Nasıl Transkribe Ediyorum?<br>**Dr.Ekim TAŞKIRAN** |
| 15.00 - 15.45 | Fonksiyondan Hastalığa: Hastalığı Nasıl Modelliyorum?<br>**Dr .Beren KARAOSMANOĞLU** |

### KURS II. DİSMORFİK BULGUDAN KLİNİK TANIYA

| | |
|---|---|
| 12.45 - 13.00 | Dismorfik Bulguların Tanımlanması - Giriş |
| 13.00 - 13.30 | Baş ve Yüz<br>**Dr. Banu NUR** |
| 13.30 - 14.00 | Göz ve İlgili Yapılar<br>**Dr. Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU** |
| 14.00 - 14.30 | Kulak ve Burun<br>**Dr. Semra GÜRSOY** |
| **14.30 - 15.00** | **KAHVE ARASI** |

| | |
|---|---|
| 15.00 - 15.30 | Ağız Yapıları<br>**Dr. Esra Işık** |
| 15.30 - 16.00 | Dişler<br>**Dt. Meryem TEKÇİÇEK** |
| 16.00 - 16.30 | Ekstremiteler<br>**Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER** |
| 16.30 - 17.00 | Disformik Bulguların Birleştirilmesi ve Yorumlanması<br>**Dr. Eda UTİNE** |

## BİLİMSEL PROGRAM

## 26 EYLÜL 2019, PERŞEMBE

**08.30 - 09.00 AÇILIŞ**

Prof. Dr. Koray Boduroğlu - Kongre Başkanı
Prof. Dr. Derya Erçal - Çocuk Genetik Derneği Başkanı
Prof. Dr. Bülent Altun - Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Haluk Özen - Hacettepe Üniversitesi Rektörü

**09.00 - 10.00 İSKELET DİSPLAZİLERİ VE FONKSİYONEL GENOMİK**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Koray Boduroğlu, Prof. Dr. Yasemin Alanay**
Konuşmacı: **Prof. Shiro Ikegawa** - "Genomic Study Of Skeletal Dysplasia İn The Personal Genome Sequence Era"

**10.00 - 11.00 PROF. DR. GÖNÜL OĞUR OTURUMU**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Ergül Tunçbilek, Prof. Dr. Derya Erçal**
Konuşmacı: **Prof. Dr. Ferda Özkınay** - "CRISPR-CAS9 Genom Editing Tedavileri"

**11.00 - 11.30 KAHVE ARASI**

**11.30 - 12.30 KLİNİKTE YENİ NESİL DİZİLEME**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Memnune Yüksel Apak, Prof. Dr. Cihangir Özkınay**
Konuşmacılar:
**Prof. Dr. Yasemin Alanay** - "Klinikte Yeni Nesil Dizileme"
**Dr. Öğr. Üyesi Ekim Taşkıran** - "Klinikte Omik Çalışmalar: Tanıda Kolaylıklar ve Zorluklar"

**12:30–13:30 ÖĞLE ARASI**

**13.00 - 13.30 UYDU SEMPOZYUMU / GENERA**

Konuşmacı: **Uzm. Dr. Özlem Akgün Doğan** - "Vaka Örnekleri ile Yeni Nesil Dizilemenin Klinik Kullanımı "

13.30 - 14.30 **GENETİK TANI ve TEDAVİDE YENİLİKLER**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Beyhan Tüysüz, Prof. Dr. Zerrin Yılmaz Çelik**
Konuşmacılar:
**Prof. Dr. Ercan Mıhçı** - "Dismorfik Çocuğa Yaklaşımda Yenilikler"
**Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü** -"Genetik Hastalıklarda Yeni Tedaviler"

14.30 - 15.30 **KARDİYOGENETİK**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Ferda Özkınay, Prof. Dr. Dursun Alehan**
Konuşmacılar:
**Doç. Dr. İlker Ertuğrul** - "Ritm Bozuklukları ve Kardiyomiyopatide Klinik Yaklaşım?"
**Doç. Dr. Tahir Atik** - "Ritm Bozuklukları ve Kardiyomiyopatide Genetik Yaklaşım?"

**15.30 - 16.00 KAHVE ARASI**

16.00 - 17.00 **YENİ HASTALIKLAR ve SENDROMLAR**

Oturum Başkanları: **Doç. Dr. Beyhan Durak Aras, Doç. Dr. Banu Nur**
Konuşmacılar:
**Uzm. Dr. Esra Işık** - "Biallelik TOR1A Mutasyonları Ve Ağır Artrogripozis"
**Uzm. Dr. Özlem Akgün Doğan** - "CDH11 Mutasyonları Ve Elsahy-Waters Sendromu"
**Uzm. Dr. Nilay Güneş** – "KIF11 Mutasyonu, 22q11.2 Delesyonu Ve MCLMR"
Uzm.Dr. Dilek Uludağ- "EED, SETD2 ve HIST1H1E heterozigot mutasyonları sonucu oluşan üç yeni aşırı büyüme sendromu"

17.00 - 18.00

| **SÖZLÜ BİLDİRİLER (Salon 1)** | **SÖZLÜ BİLDİRİLER (Salon 2)** |
|---|---|
| Oturum Başkanı: **Uzm. Dr. Esra Işık** | Oturum Başkanı: **Uzm. Dr. Semra Gürsoy** |

## 27 EYLÜL 2019, CUMA

08.30 - 09.30 **ZİHİNSEL YETERSİZLİK**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Mehmet Alikaşifoğlu, Prof. Dr. Özlem Giray**
Konuşmacılar:
**Prof. Lucy Raymond** – " The Genetic Etiology of Intellectual Disability "
**Prof. Dr. Eda Utine** - "Sendromik Olmayan Zihinsel Yetersizlikte Genetik Etiyoloji, Hacettepe Deneyimi"

09.30 - 10.30 **HASSAS TIP**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Nursel Elçioğlu, Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü**
Konuşmacılar:
**Prof. Dr. Mehmet Alikaşifoğlu** - "Yaygın Hastalıklarda Hassas Tıp"
**Prof. Dr. Özgür Çoğulu** - "Nadir Hastalıklarda Hassas Tıp"

**10.30 - 11.00 KAHVE ARASI**

**11.00 - 12.00 NÖROKUTANÖZ HASTALIKLAR**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Tezer Kutluk,**
**Prof. Dr. Hatice Ilgın Ruhi**
Konuşmacılar:
**Prof. Dr. Derya Erçal** -"Nörokutanöz Hastalıklarda Genetik Yaklaşım"
**Prof. Dr. Bilgehan Yalçın** -"Nörokutanöz Hastalıklarda Kanser"

**12.00 - 13.00 ÖĞLE ARASI**

**12.30 - 13.00 UYDU SEMPOZYUMU / CLEMENTIA-IPSEN**

Konuşmacı: **Doç. Dr. Tahir Atik** - "Nadir Hastalıklar ve Yeni Tedaviler, Yeni Umutlar"

**13.00 - 14.00 İSKELETİN GENETİK HASTALIKLARI**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Ferda Perçin,**
**Prof. Dr. Ercan Mıhçı**
Konuşmacılar:
**Prof. Dr. Beyhan Tüysüz** -"Osteogenezis İmperfektada Tanı, Sınıflama, Genotip-Fenotip İlişkisi ve Tedavi"
**Doç. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper** -"İskeletin Genetik Hastalıklarında Hacettepe Deneyimi"

**14.00 - 15.00 NADİR HASTALIKLAR**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. İlhan Tezcan,**
**Prof. Dr. Ayfer Ülgenalp**
Konuşmacılar:
**Prof. Dr. Uğur Özbek** - "Türkiye'de Nadir Hastalıklar"
**Dr. Jale Şahin** - "Nadir Hastalık Araştırmalarında Uluslararası İşbirlikleri ve Fon Olanakları"
**Prof. Lucy Raymond**-"Whole-Genome Sequencing of Rare Disease Patients in a National Healthcare System: UK Experience"

**15.00 - 15.30 KAHVE ARASI**

**15.30 - 16.30 DOĞMADAN ÖNCE, ÖLDÜKTEN SONRA GENETİK**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Eda Utine, Doç. Dr. Tahir Atik**
Konuşmacılar:
**Prof. Dr. Sevilhan Artan** -"Prenatal Tanıda Mikrodizin Uygulamaları"
**Doç. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper** -"Moleküler Otopsi"

**16.30 - 17.30**

| SÖZLÜ BİLDİRİLER (Salon 1) | SÖZLÜ BİLDİRİLER (Salon 2) |
|---|---|
| Oturum Başkanı: **Doç. Dr. Esra Kılıç** | Oturum Başkanı: **Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül Yılmaz** |

**17.30 - 18.00 AKILCI İLAÇ KULLANIMI**

Uzm. Dr. Özlem Akgün Doğan

**18.00 - 18.30** KAPANIŞ

GEN ERA

MOTTO www.motto.tc

# Davet

Değerli meslektaşlarımız,

Çocuk Genetik Hastalıkları Derneğinin düzenlediği 4. Çocuk Genetik Kongresi 25-27 Eylül 2019 tarihlerinde Ankara’da yapılacaktır.

Son yıllarda genetik bilimindeki hızlı ilerlemeler çok sayıda hastalığın altında yatan mekanizmaların anlaşılmasına, yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesine, korunma önlemleri alınabilmesine ve belki de en önemlisi yeni tedavilerin bulunmasına yol açmıştır. Genetik hastalıkların çoğunun kendisini çocukluk çağında göstermesi nedeniyle genetik biliminin katkısı pediatride günlük hayatın her alanında, bütün bilim dallarında daha çok hissedilmektedir. Bu nedenle, genetik alanındaki yeni uygulamaları, yöntemleri öğrenmek ve kullanmak çocuk sağlığı alanında hizmet veren her sağlık çalışanının önem vermesi gereken bir konudur.

Seçkin konuşmacıların katkılarıyla Çocuk Hastalıkları ve Genetik alanındaki çeşitli konuları ve yenilikleri tartışacağımız bu kongrenin tüm pediatri, pediatrik yan dal ve genetik uzmanlarının ve bu alanların uzmanlık öğrencilerinin ilgiyle izleyebilecekleri bir bilim platformu olacağına inanıyoruz.

Başkentimizin sonbaharı çok güzeldir. Yeni bilgiler öğrenmek amacıyla bir araya toplanmışken kuracağımız sosyal ilişkiler, birbirimizi farklı yönlerimizle tanıma fırsatı ve bunların ön ayak olacağı gelecek işbirlikleri, o sonbahar günlerini daha da güzel kılacaktır inancındayız.

Katılımınız ve paylaşımınız ile zenginleşebilecek kongremize sizleri bekler, birlikte olmak dileğiyle, düzenleme kurulu adına en içten sevgi ve saygılarımızı sunarız.

**Prof. Dr. Derya Erçal**
Çocuk Genetik Hastalıkları Derneği Başkanı

**Prof. Dr. Koray Boduroğlu**
Kongre Başkanı

# Kurullar

**Sempozyum Başkanı**

Prof. Dr. Koray BODUROĞLU

**Çocuk Genetik Derneği Başkanı**

Prof. Dr. Derya ERÇAL

**Sempozyum Sekreteri**

Doç. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

**Onursal Kurulu**

Prof. Dr. Haluk ÖZEN (Hacettepe Üniversitesi Rektörü)

Prof. Dr. Bülent ALTUN (Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Dekanı)

Prof. Dr. Burhan SAY

Prof. Dr. Asım CENANİ

Prof. Dr. Ergül TUNÇBİLEK

Prof. Dr. Sevim BALCI

Prof. Dr. Memnune Yüksel APAK

Doç. Dr. Şükran TAÇOY

**Düzenleme Kurulu**

Prof. Dr. Derya ERÇAL

Prof. Dr. Koray BODUROĞLU

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. Beyhan TÜYSÜZ

Prof. Dr. Ferda ÖZKINAY

Prof. Dr. Nursel ELÇİOĞLU

Prof. Dr. Yasemin ALANAY

Prof. Dr. Ercan MIHÇI

Prof. Dr. Fatih Süheyl EZGÜ

**Çocuk Genetik Hastalıkları Yönetim Kurulu**

Prof. Dr. Derya ERÇAL

Prof. Dr. Koray BODUROĞLU

Prof. Dr. Fatih Süheyl EZGÜ

Prof. Dr. Özgür ÇOĞULU

Prof. Dr. Ercan MIHÇI

**Yerel Organizasyon Komitesi**

Prof. Dr. Koray Boduroğlu

Prof. Dr. Gülen Eda Utine

Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü

Doç. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper

# KONUŞMA ÖZETLERİ

## Hızlı Tanıda Yeni Nesil Dizilemeyi Nasıl Kullanıyorum

**Uzm. Dr. Özlem Akgün Doğan**

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları**

Nadir hastalıklar, prevalansı 1/2000'den az olan, 8000 farklı antiteyi içeren bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Dünyada yaklaşık 400 milyon, Türkiyede 7 milyon birey, büyük çoğunluğu kronik sorunlara neden olan ve hayatı tehdit eden nadir görülen hastalıklardan etkilenmektedir. Bu grup hastalarda tanıya giden süreç sıklıkla uzun sureli, hem hasta hem de klinisyenler açısından zorlayıcı olmaktadır. Hastalar bu süreçte genellikle geçici tedavilere tabi tutulmakta, etkin tedavi bakım ve destek hizmetlerine ulaşmada güçlük yaşamaktadır. Doğru ve zamanında tanı, nadir hastalıklardan etkilenen hastalarda bakımı iyileştirmenin ilk adımı olarak öne çıkmakta, hasta tedavi ve takiplerinin uygun şekilde yapılmasına, gereksiz bakım ve tetkik maliyetlerinin azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Moleküler tanı alanında yeni nesil dizileme teknolojilerinin yaygınlaşması ve ulaşılabilir olması ile daha fazla sayıda hastada etiyolojinin aydınlatılması mümkün olmuştur. Bununla birlikte tanıya ulaşmada klinik değerlendirme ile fenotipin ayrıntılı olarak tanımlanması, aile öyküsünün uygun biçimde alınması, ön tanılar ve ayırıcı tanılara yönelik uygun test isteminin yapılması, NGS sonrası elde edilen çok sayıda varyantın biyoinformatik analizi ve fenotiple doğru eşleştirilmesi, sonuç öncesi ve sonrası verilecek genetik danışma doğru tanıya ulaşmayı etkileyen diğer önemli faktörler olarak öne çıkmaktadır. Bu sunumda klinik genetik uzmanın günlük pratiğinde nadir hastalıklarda hızlı tanıya giden yolda izlenmesi gereken algoritmalar, yaşanan güçlükler ve çözüm yolları tartışılacaktır.

## *CHD11* Mutasyonları ve Elsahy -Waters Sendromu

**Uzm.Dr.Özlem Akgün Doğan**

**Taskiran EZ, Karaosmanoglu B, Koşukcu C, Doğan ÖA, Taylan-Şekeroğlu H, Şimşek-Kiper PÖ, Utine EG, Boduroğlu K, Alikaşifoğlu M.**

Benzer dismorfik yüz bulguları nedeniyle genetik bölümüne konsülte edilen iki kız kardeşte geniş alın, hipertelorizm, megalokornea, sinofriz, kalın kaşlar, düz malar bölge, geniş ve büllöz burun ve hafif prognatizm mevcuttu. Göz muayenesinde büyük kardeşte sadece glokom saptanırken, küçük kardeşte katarakt ve phthisis bulbi glokoma eşlik ediyordu. Her ikisinde de hafif düzeyde zihinsel yetersizlik saptanmıştı. Mevcut bulgularla Elsahy-Waters sendromu ön tanıda düşünülerek altta yatan moleküler etiyolojiyi aydınlatmak için hasta ve sağlıklı ebeveynlerin DNA örneklerinde homozigot haritalama yapıldı. Büyük kardeşte tüm eksom dizileme yapılarak homozigot haritalama çıktısı ışığında elde edilen varyantlar değerlendirildi. Bu inceleme sonucunda CDH11 geninde c.1116_1117delinsGATCATCAG, p.(Ile372MetfsTer9)) indel varyantı tespit edildi ve Sanger dizileme ile doğrulandı. Yapılan fonksiyonel çalışmalar, CDH11 ekspresyonunun, hasta kaynaklı fibroblastlarda heterozigot ebeveyn ve başka bir sağlıklı donöre kıyasla azaldığını, hasta bireyde hücre proliferasyon hızının yavaş, osteojenik farklılaşmanın yetersiz olduğunu ortaya koydu. İmmün boyama yapılarak, hastanın fibroblastlarında protein ekspresyonunun olmadığı da gösterildi. Çalışmamız ile CDH11 genindeki loss of fuction mutasyonların Elsahy-Waters sendromundan sorumlu olduğunu kanıtlamaktadır.

# DİSMORFOLOJİ KURSU

## KULAK, BURUN VE FİLTRUMUN DİSMORFİK BULGULARI

Uzm. Dr. Semra Gürsoy

Çocuk Genetik Hastalıkları

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dismorfik muayene doğumsal yapı bozukluklarının tanımlanması ve tanınmasını içermektedir. Yenidoğanların yaklaşık olarak %2-3'ünde belirgin yapısal majör doğumsal anomaliye rastlanırken, minör anomaliler %15 kadarında dikkati çekmektedir. Minör anomalilerin çoğu ise el, ayak ve yüzdeki dismorfik bulguları içermektedir.

Dış kulak malformasyonları 1:6000-1:6830 canlı doğumda görülmektedir. Erkek cinsiyette 2-3 kat daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Dış ve orta kulak malformasyonları %70-80 oranında unilateral olarak görülür ve hastaların %11-30'unda iç kulağa ait malformasyonlar da birliktelik gösterebilir. Anatomik olarak; boyut ve pozisyona ait varyasyonlarla birlikte, kulağın anatomik bölgelerine ait diğer varyasyonları objektif ya da subjektif olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte dış kulağın tanımlanmış ve bilinen bazı anomalileri de mevcuttur. Genellikle mikrotia başlığı altında toplanmaktadır. Hafif yapısal anomalilerden anotiaya kadar değişik derecelerde görülebilmektedir. Hastaların %60'ında izole doğumsal bir defekt olarak görülebilirken, %40'ında ise sendromlara (otozomal trizomiler, mikrodelesyon sendromları ve diğer sendromlar) ya da diğer anomalilere eşlik etmektedir. Fasyal kleftler, fasyal asimetri, renal, kardiyak, ekstremite ve vertebral anomaliler en sık birliktelik gösteren diğer sistem anomalileri arasında yer almaktadır. Ayrıca dış kulak malformasyonları, gebelik esnasındaki ekzojenik hasarlanmalar ve çevresel faktörlere bağlı olarak edinsel olarak da ortaya çıkabilmektedir.

Burnun embriyolojik gelişimine bakıldığında, primer yapısı frontonazal çıkıntıdan oluşmaktadır ve fasyal formasyonun tamamlanması hemen hemen 14. gestasyonel haftada tamamlanmaktadır. Anatomik olarak değerlendirildiğinde boy, genişlik, şekil ve pozisyonuna ait varyasyonlar tanımlanmıştır. Ayrıca nazal anomalilerin daha iyi anlaşılabilmesi açısından bir klasifikasyon sistemi de geliştirilmiştir. Buna göre; hipoplazi ve atrofiler Tip 1, hiperplazi ve duplikasyonlar Tip 2, yarıklanmalar Tip 3, neoplazm ve vasküler anomaliler ise Tip 4 anomaliler olarak sınıflandırılmaktadır. Bunların içerisinde en sık görülen Tip 1 sınıfı anomalilerdir. Nazal agenezi ya da diğer orta hat anomalileri varlığında, hastada mutlaka diğer orta hat anomalileri de araştırılmalıdır.

Filtrum ise nazolabial mesafe olarak da tariflenmektedir. Medial ve lateral nazal çıkıntılar 6.-7. gestasyonel haftalarda filtrumu oluşturmak için birleşir. Uzunluk, genişlik ve derinliğine ait varyasyonlar tanımlanmıştır. Ayrıca; uyumsuz filtrum çizgileri, orta hatta tek çizgi, orta hatta sinüs varlığı gibi daha nadir anomaliler de görülebilmektedir.

Major ve minör anomalilerin belirlenmesi tanı için oldukça önemlidir. Özellikle, bir minör anomali görüldüğünde major anomaliye rastlanma oranının %3, iki minör anomali

gözlendiğinde major anomali bulma oranınını %10, üç veya daha fazla minör anomali bulunduğunda ise bu oranın %90’lara kadar yükselebildiği unutulmamalıdır.

## Biallelik TOR1A Mutasyonları ve Ağır Artrogripozis

**Esra Işık[1]**

**Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir**

İki aylık erkek olgu multiple konjenital anomalileri mevcut olması nedeniyle dismorfolojik muayene ve ayırıcı tanı yapılması amacıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'na danışıldı. Olgunun 26 yaşında annenin 3. gebeliğinden 1. yaşayan olarak 37. gebelik haftasında sezaryen ile 2990 gr olarak doğduğu öğrenildi. Doğum sonrasında bradikardik olması nedeniyle neonatal resusitasyon yapılmış ve yaklaşık 1,5 ay boyunca yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmişti. Olguya yatışı sırasında nöbet benzeri hareketlerinin görülmesi üzerine anti-epileptik tedavi başlanmıştı. Olgunun anne ve babası arasında akrabalık yoktu. Annesi daha önce 2 kez düşük yapmıştı ve düşüklerden birinin kromozom analizi 45,X olarak sonuçlanmıştı.

Olgunun başvuru fizik muayenesinde belirgin büyüme geriliği ve gelişme saptandı. Dismorfik bulgular olarak belirgin oksiput, yuvarlak yüz, dolgun yanaklar, geniş burun kökü, antevert burun delikleri, derin nazolabial sulkus, uzun filtrum, mikrognati, büyük kulaklar, belirgin antiheliks ve kısa boyun belirlendi. Ek olarak kamptodaktili, addukte başparmak, artrogriposis multipleks, pes valgus, golf sopası ayak, tetik parmak, kifoskolyoz, umblikal ve inguinal herni mevcuttu. Olgunun muskular tonusu belirgin olarak artmıştı. Olgunun ek anomali taraması için yapılan incelemeler sonucunda retinal hipopigmentasyon, kifoskolyoz, bilateral kalça çıkığı, pes valgus, renal medüller nefrokalsinozis ve bilateral serebral oksipital atrofi saptandı.

Olgu 4 aylık iken hipotonistesi belirgin ve yutma güçlüğü mevcuttu. Olgunun nöbet benzeri tonik kasılmalarında antiepileptik tedaviye rağmen artış görüldü ancak EEG'de anormal aktivite saptanmadı. Tonik kasılma ataklarına apne eşlik etmekteydi ve zamanla artış göstermekteydi. Olgu 4,5 aylıkken tedaviye yanıtsız bir apne epizodu sonrasında gelişen respiratuvar ve kardiyak arrest nedeniyle kaybedildi.

Gelişme geriliği, dismorfik bulgular ve multiple eklem kontraktürleri mevcut olan olguda artrogriposis multipleks konjenita ayırıcı tanısı için tüm ekzom dizi (TED) analizi yapıldı. TED analizi sonucunda *TOR1A* geninde homozigot c.862C > T (p.Arg288*) varyantı saptandı. Bu varyant rs760768475 numarası ile kayıtlı olup veri tabanlarında minor allel sıklığı %0,1'in altında olarak bildirilmiştir. Bu variant stop kodon oluşturması, evrimsel korunmuşluk düzeyi yüksek bir lokasyonda bulunması ve *in-silico* analizlerde protein fonksiyonunu bozduğu öngörülmesi sebebiyle hastalık yapıcı olarak değerlendirildi. Olgunun anne ve babasının da bu varyantı heterozigot olarak taşıdıkları gösterildi.

*TOR1A* geninde monoallelik mutasyonların DYT1 distoni kliniğinden sorumlu olduğu bilinmektedir. DYT1 distoni primer ve izole distoninin en sık tipi olup klinik bulgular hafif fokal distoniden ağır jeneralize distoniye kadar değişkenlik göstermektedir. Otozomal dominant bu hastalıkta tam olmayan penetrans ve değişken eskpresivite söz konusudur. En sık görülen mutasyon olan c.907_909delGAG (p.Glu303del) varyantını taşıyanların %30'unda herhangi bir semptom ortaya çıkmamaktadır.

Olgunun klinik bulguları DYT1 distoni kliniği ile benzerlik göstermemektedir. Bunun üzerine literatür taraması yapıldığında biallelik *TOR1A* mutasyonlarının DYT1 distoniden farklı bir kliniğe yol açtığı görülmüştür. İlk kez 2017 yılında Kariminejad ve ark. tarafından 3 aileden 4 olguda bilallelik *TOR1A* gen mutasyonlarının ağır artrogripozis, gelişme geriliği, strabismus ve tremor kliniğinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bir başka çalışmada da biallelik *TOR1A* mutasyonlarının ağır artrogripozise yol açtığı tarif edilmiştir. Tüm ekzom dizi analizi sonucunda homozigot *TOR1A* gen mutasyonu saptadığımız olgu bugüne kadar tarif edilen olgular ile karşılaştırıldığında dismorfik bulgularının ve klinik tablonun oldukça benzer olduğu görüldü. Geriye dönük fenotipleme yapıldığında olgunun nöbet benzeri hareketlerinin distonik kasılmalar olduğu anlaşıldı.

Olgunun anne ve babası *TOR1A* genindeki mutasyonu heterozigot olarak taşımalarına rağmen bugüne kadar DYT1 distoni kliniği ile uyumlu hiç bir semptom göstermemişlerdi. Bu durum tam olmayan penetrans ile açıklanmıştır.

Sonuç olarak, biallelik *TOR1A* mutasyonları ağır artrogriposis, gelişme geriliği ve dismorfik bulgular ile ilişkilidir ve artrogriposis konjenita multipleks ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Ayrıca genetik sonuçlardan geriye dönük fenotipleme yapılması genetik hastalıkların tanısında önemli bir katkı sağlamaktadır.

# Ağız Yapıları

**Esra Işık[1]**

**Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir**

İnsan fenotipi ve dismorfik bulgular terminolojisi bir grup klinisyen ve bilim adamı tarafından 2009 yılında standardize edilmiştir. Bu konuşmada dudaklar, ağız ve oral bölgenin standart terminolojisinin ve dismorfik bulgularının anlatılması hedeflenmiştir.

## Dudak, Ağız ve Oral Bölgenin Anatomisi

Dudaklar, ağız açıklığını çevreleyen yapıdır. Üst sınırını burun tabanı ve nazolabial sulkus, alt sınırını ise mentolabial sulkus oluşturur. Alt ve üst dudak oral kommissurlarda birleşirler. Oral komissurlar genellikte pupilden çizilen vertikal çizginin üzerinde ve dudakların iki köşesinde bulunur. Dudakların pembe-kırmızı renkli kısmına vermilion denilir ve üzeri özel bir skuamoz epitel ile örtülüdür. Filtrum orta hatta burun tabanı ve vermilion arasında yer alır ve santral bir oluk oluşturur. Filtrum alt ucunun vermilionda sonlandığı içe çökük olan bölgeye Cupid's bow denilir. Nazolabial sulkus ala naziden aşağıya doğru inen çizgilerdir ve dudak ile yanaklar arasındaki ayrımı belirlerler.

Oral kavite dilin 2/3 ön kısmı, bukkal mukoza, gingiva, sert ve yumuşak damaktan oluşur. Dudakların iç yüzündeki labial mukoza yanakların iç yüzünde bukkal mukoza olarak devam eder. Alveolar ridgeden uzanan mukoza katlantısı dudak iç yüzüne yapışarak labial frenilumu oluşturur. Dilin altında oral mukoza katlantıları birleşerek lingual frenilumu oluşturur. Alveolar ridge üzerinde dişlerin yerleştiği U şeklindeki alt ve üst çenedeki kemik çıkıntısıdır. Gingiva ise alveolar ridge ön kısmında yer alan mukoz mebran ile kaplı yoğun fibröz dokudur.

## Dudak, Ağız ve Oral Bölgenin Dismorfik Bulguları

Dudak, ağız ve oral bölgedeki yapıların ölçülebilir bazı bölgeleri için belirli objektif ölçüler belirlenmiştir. Ancak büyük kısmı subjektif olarak değerlendirilir. Bu bölgedeki anomaliler izole olabileceği gibi herhangi bir sendromun eşlik eden bulgusu da olabilir. Burada bazı dismorfik bulgular özetlenmiştir.

Skuamoz epitel ve minör tükrük bezleri arasındaki bağlantıdan kaynaklanan depresyon sinüsleri dudak pitleri olarak adlandırılır. Komissural pitler, oral komissurların hemen önünde dudağın iki köşesinde simetrik olarak yerleşirler. Alt dudak pitleri ise genellikle orta hatta simetrik olarak yerleşirler. Alt dudak

piti varlığında hastada ayırıcı tanıda van der Woude sendromu düşünülmelidir. Bu sendrom otozomal dominant kalıtım gösterir ve alt dudak pitine yarık damak/dudak eşlik eder.

İki oral komissur arasındaki mesafenin geniş olması makrostomi (geniş ağız) dar olması ise mikrostomi (dar ağız) olarak adlandırılır. Mikrostomi Hallermann-Streiff sendromu, Freeman-Sheldon sendromunun eşlik eden bir bulgusudur. Makrostomi ise tipik olarak Angelman sendromunda görülür.

Oral sineşi, üst ve alt alveolar ridge mukozal yüzeyi arasındaki fibröz bantlardır. Ağız hareketlerini engellerler. Alveolar çıkıntının tam veya tama yakın füzyonu söz konusu ise fibröz singnati olarak adlandırılır. Ayırıcı tanıda Popliteal Pterygium Sendromu veya oro-fasiyo-dijital sendrom düşünülebilir.

Alveolar ridge üzerindeki yumuşak dokunun kalınlaşması alveolar ridge büyümesi olarak adlandırılır. Bu durum gingival hipertrofi ile karıştırılmamalıdır. Gingival hipertrofi alveolar ridge üzerindeki yumuşak dokunun kalınlaşmasıdır. Lokalize olabileceği gibi generalize de olabilir. Genellikle antiepileptik, immünsupresan veya kalsiyum kanal blokörü gibi ilaçların kullanımı ile ilişkili olsa da genetik bozukluklar nedeniyle de ortaya çıkabilir.

Ankiloglossi, lingual frenilumun fibrotik ve kısa olması nedeniyle dil hareketlerinin kısıtlanmış olması durumudur. Dil bağı olarak da adlandırılabilir. Dil sert damağa değdirilemez veya mandibular insisorlardan 1-2 mm öteye uzatılamaz. Dil hareketlerinin kısıtlı olması sebebiyle konuşma bozukluğu veya beslenme güçlüğü eşlik edebilir.

Glossoptosis, dilin farinkse doğru yerleşmiş olması durumudur. Bu bulgunun değerlendirilebilmesi için hastanın supin pozisyonda olması gereklidir. Glossoptosis, Robin sekansı nedeniyle ortaya çıkabilir.

Dilin yapısı ile ilgili de dismorfik bulgular gözlenebilir. Dil ucu bifid veya lobüle olabilir. Bu durum Orofaciodigital sendromun bir bulgusu olabilir. Dil yüzeyi düz olabileceği gibi yarıklı da olabilir. Yarıklar genellikle simetrik yerleşimlidir. Dilin normalden büyük olması makroglossi, küçük olması ise mikroglossidir. Makroglossi, Beckwith-Wiedemann sendromu, mukopolisakkoridoz ve bazı depo hastalıklarında sık olarak görülür. Down sendromunda ise dil protürdedir.

Oral kavitenin muayenesinde uvula da değerlendirilmelidir. Uvula agenetik olabileceği gibi kısa, uzun, dar, geniş veya bifid de olabilmektedir.

# "KURS II-DİSMORFİK BULGULARDAN KLİNİK TANIYA" kapsamında; "EKSTREMİTELER"

**Doç. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Dismorfik bir hastanın değerlendirilmesi sırasında kas iskelet sisteminin ve özellikle ekstremite bulgularının detaylı bir şekilde incelenmesi uygun olacaktır. Kas-İskelet sistemi oldukça karmaşık bir organ sistemdir. Klinik ve genetik etiyoloji açısından heterojen bir grup hastalıktan oluşan iskeletin genetik hastalıkları kapsamında çok sayıda dismorfik sendrom olduğu bilinmektedir. Bu grup içinde yer alan ve önemli bir yere sahip olan osteokondrodisplaziler (iskelet displazileri) genellikle yapısal protein, metabolik yolak ve büyüme plağı regülasyon bozukluklarından kaynaklanan, kemik ve/veya kıkırdağın gelişim ve büyümesinin etkilendiği doğuştan iskelet hastalıkları olarak kabul edilirler. Hastalar kliniğe orantılı veya orantısız boy kısalığı, skolyoz, kemik kırığı, ekstremite anomalileri (pes ekinovarus deformitesi, uzun tübüler kemiklerde eğrilik, brakidaktili, polidaktili, oligodaktili, asimetri gibi) veya tekrar eden eklem dislokasyonu gibi farklı kas-iskelet sistemi bulguları ile başvurabilirler. Bunun yanısıra bazı hastalarda dismorfik yüz bulguları, kardiyak, gastrointestinal veya genital anomaliler, global gelişme geriliği veya zihinsel yetersizlik, immün yetmezlik ve kemik iliği yetmezliği bulguları da eşlik edebilir. "International Skeletal Dysplasia Society" tarafından 2015 yılında yayımlanan nozoloji ve sınıflamaya göre iskeletin genetik hastalıkları klinik, radyolojik ve moleküler kriterlere göre 42 grup altında incelenen 364 gen defektinden en az birinin etken olarak gösterildiği 436 antiteden oluşmaktadır. İskeletin genetik bozuklukları ile ilgili nozolojide yer alan durumlar klinik ve moleküler olarak heterojendirler. Bu durumlar arasında; displazi, dizostozis, osteolizis ve az sayıda disrüpsiyon yer alır. *Displazi:* Prenatal ve postnatal dönemde ifadesi devam eden ve genellikle sinyal yolakları, hücre yapısı ve hücre fonksiyonunu etkileyen gen defektlerinden kaynaklanan, kondroosseos dokunun gelişimsel bozukluklarıdır. *Dizostozis:* Defektif kemik gelişimi sonucunda meydana gelen tek bir kemik veya kemik grubunun malformasyonu olarak tanımlanabilir. Erken embriyogenezis sırasında geçici bir süre ifade edilen bazı transkripsiyon faktörleri ve sinyal moleküllerindeki defektler sonrasında meydana gelirler. *Osteolizis:* Var olan kemik dokusunun kalıcı regresif bozukluğudur. İskeletin primer gelişimi ve büyümenin ilk fazları normaldir. Bununla beraber bu fazı ilerleyici kemik resorpsiyonu ve bazen iskelet ögelerinin kaybolması takip eder. Bazı osteolizis formlarında yaygın bir tutulum bazılarında ise daha sınırlı (karpal ve tarsal kemiklerin osteolizisi) bir tutulum görülebilir. Winchester Torg sendromu bu gruba örnek olarak verilebilir. *Disrüpsiyon:* İskelet dışı sebeplerden meydana gelen kemik malformasyonlarıdır. Geçici bir süre ifade edilen transkripsiyon faktörleri veya sinyal moleküllerindeki defektlere benzer şekilde bazı toksik maddeler veya enfeksiyöz ajanlar embryo üzerinde sınrlı bir süre etki ederek sekonder malformasyonlara neden olabilirler. Talidomid ve rubella embriyopatisi veya amniyotik band sekansı örnek olarak verilebilir. Hasta ve ailesinden alınacak öykü prenatal, natal ve postnatal öyküyü ayrıntıları ile içermelidir. Bugün yaklaşık 436 iskelet displazisi arasından 100 kadarının prenatal başlangıçlı olduğu diğerlerinin ise yenidoğan döneminde veya 2-3 yaşlarında belirti verdiği bilinmektedir. Aynı aile içinde veya yakın çevrede benzer hastalıkla etkilenmiş başka bireylerin olup olmadığı bilgisi mutlaka sorgulanmalıdır. Prenatal dönemde yapılan ultrasonografi bulguları, doğum boyu, postnatal

dönemde elde edilen büyüme eğrileri tanıya yaklaşımda oldukça önemlidir. Hasta değerlendirmesinde en az üç nesil içeren detaylı bir soyağacı mutlaka yer almalıdır. Klinik bulgular büyüme ile ilişkili olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 grupta incelenebilir. Büyüme ile ilişkili olarak hastanın boy kısalığı (orantılı veya orantısız) ve büyüme durumu mutlaka değerlendirilmelidir. Boy kısalığı orantılı veya orantısız şekilde olabilir. İskelet displazileri istisnaları olmakla beraber klinikte genellikle orantısız boy kısalığına neden olurlar. Osteogenezis imperfekta, bazı osteosklerotik hastalıklar, hipofozfotazya, bazı endokrinopatiler, nutrisyonel bozukluklar, prenatal başlangıçlı büyüme geriliği ve bazı genetik sendromlarda orantılı boy kısalığı söz konusudur. Hipotiroidizm orantısız boy kısalığına neden olabilir. Multipl epifizyeal displazide çocukluk çağlarında normal büyüme eğrisinden belirgin bir sapma yaşanır ve boy kısalığı gelişebilir (3 persentil civarında veya hemen altında). Fizik muayenede orantısız kısalık hemen fark edilemeyebilir. Bu nedenle bazı antropometrik ölçümler yapılmalıdır. Bu ölçümler kapsamında üst segment/alt segment oranı, oturma yüksekliği ve kulaç mesafesi ölçümleri önemlidir. Fizik muayene sırasında ekstremite; proksimal segment (rizomelik; humerus ve femur), orta segment (mezomelik; radius, ulna, tibia ve fibula) ve distal segment (akromelik; eller ve ayaklar) olmak üzere üç kısımda incelenebilir. Mikromeli tanım olarak bütün dört ekstremitenin ve ekstremite kısımlarının çok şiddetli kısa olduğu durumdur. Vertebrada patoloji olması durumunda "spondilo-" ön eki kullanılır. Farklı iskelet displazilerinde farklı segmentler farklı derecelerde tutulmuş olabilir. Örneğin, akondroplazi ve hipokondroplazi gibi durumlarda ekstremite kısalığı, spondilodisplaziler ve skolyozla karakterize durumlarda ise gövde kısalığı ön plandadır. Kısa ekstremiteli şiddetli kısalıkta kulaç mesafesi azalmış, üst/alt segment oranı artmıştır. Kısa gövdeli şiddetli kısalıkta ise kulaç mesafesi normaldir, üst/alt segment oranı azalmıştır. Eğer bir hastalık ekstremiteleri etkilemiş ise hangi ekstremitenin hangi kısmının etkilendiğine dikkat edilmelidir. Ayırıcı tanıda bu basamak çok önemlidir. İskelet displazili hastalarda büyüme ile ilgili olmayan bulgular da olabilir. Anormal eklem mobilitesi ve farklı şekillerde açılanma deformiteleri sıktır ve genellikle simetriktir. Kafa tabanında ve vertebra pediküllerinde büyüme defektleri spinal kanal genişliğini daraltabilir ve bu durum da spinal kord kompresyonuna neden olabilir. Kısa kostalar toraks hacmini azaltarak kısa gövdeli kondrodisplazisi olan hastalarda solunumun iş yükünü daha da arttırabilir. Yarık damak, yüksek dereceli kırma bozuklukları, konjenital kalp hastalıkları, immün yetmezlik ve böbrek fonksiyon bozuklukları da eşlik eden diğer bulgular arasında yer alabilir. İskelet displazisi şüphesiyle yönlendirilen hastanın klinik değerlendirmesinde sistemik ve dismorfik bulguların gözden geçirilmesi önemlidir. Özellikle fontanel, burun köprüsü, orta yüz, filtrum, mandible, damak ve kulaklara dikkat edilmelidir. Bazen dismorfik muayene ipuçları radyolojik değerlendirmeden önce klinik tanının konmasını sağlayabilir.

İskelet displazisi şüphesi olan hastalarda mutlaka göz ve kulak burun boğaz muayenesi yaptırılmalıdır. El ve ayaklar dikkatli bir şekilde muayene edilmelidir. Postaksiyel polidaktili kondroektodermal displazi ve kısa kosta polidaktili sendromlarında; kısa, hipermobil radiyal şekilde yer değiştirmiş baş parmak diastrofik displazide; hipoplazik tırnaklar kondroektodermal displazide; kısa ve geniş tırnaklar kıkırdak-saç hipoplazisinde; pesekinovarus Kniest displazisi, spondiloepifizyeal displazi konjenita, Larsen sendromu, bazı osteogenezis imperfekta formları ve diastrofik displazide saptanabilir. Bir kural olarak multipl epifizyel displaziler doğumda veya hayatın ilk 1-2 yılı içinde tanı almazlar. Doğumda boy normal ve vücud kısımları orantılıdır. Bu kurala bir istisna *DTDST* mutasyonları ile karakterize resesif geçişli multipl epifizyeal displazide doğumda saptanabilecek pesekinovarus bulgusudur. Sık rastlanan bir

başvuru semptomu en azından ilk zamanlarda kalça ve dizde özellikle egzersiz sonrasında gelişen eklem ağrılarıdır.

İskelet displazilerinin ayırıcı tanısında radyografik incelemeler önemli bir yer tutar. Bu nedenle öykü ve fizik muayeneden sonra hekimde iskelet displazisi yönünde bir şüphe uyanmış ise bir çeşit "genetik iskelet taraması" şeklinde radyolojik tetkikler istenmelidir. Bununla beraber; hastalarda radyolojik tetkikler planlanırken pediatrik hastalarda kullanılan iyonize radyasyon dozunun mümkün olduğunca düşük sevilerde tutulması gerektiği göz önünde bulundurularak hareket edilmelidir. Orantılı boy kısalıklarında bütün iskelet sisteminin kemik taramasına gerek olmayıp kemik yaşının belirlenmesinde sol el bilek grafisi faydalı olacaktır. Bununla beraber orantılı boy kısalığı olan bir hastada dismorfik yüz bulgularının olması ve multipl konjenital anomalilerin saptanması durumunda modifiye bir kemik taraması planlanabilir. Kemik yaşı kişilerin erişkin boyları ile ilgili güvenilir tahminlere katkı sağlamasa da hastaların değerlendirilmeleri sırasında faydalı olabilir. Pek çok iskelet displazisi kemik maturasyonunda gecikme ile karakterize olsa da bazılarında (*Desbuquois* displazisi) karpal kemik yaşı ileridir. Düz grafiler birçok konuda fikir vericidir. Her bir kemiğin büyüklüğü, yapısı ve şekli en ince detaylarına kadar incelenmelidir. Erişkin hastalarda epifizin metafizle kaynaşmış olması tanıyı güçleştireceğinden eğer varsa prepubertal radyografiler mutlaka değerlendirilmelidir. Grafilerde özellikle vertebra, ekstremite, pelvis ve kafatası dikkatli incelenmelidir. Ayrıca lezyonların yerleşimi de önemlidir. Radyografiler elde edildikten sonra grafilerin değerlendirilmeleri sırasında 3 basamaktan oluşan bir yaklaşım önerilmektedir. Bu yaklaşım sırasında radyografik bulgularla ilgili varsa bir paternin ortaya çıkarılması tanıda anahtar rol oynayacaktır. 1. Orantısızlığın değerlendirilmesi; 2. Epifizyel, metafizyel ve diafizyel osifikasyonların değerlendirilmesi; 3. Normal varyantların patolojik olanlardan ayırt edilmesi. Öykü, fizik muayene bulguları ve radyografik değerlendirme sonucunda elde edilen bilgiler doğrultusunda ayırıcı tanı yapılmaya çalışılmalıdır. Bununla beraber bazı bulguların zaman içinde değişebileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. Hastaların yanlış bir tanı ile değil tanısız şekilde takip edilmeleri herzaman tercih edilmelidir.

# "İSKELETİN GENETİK HASTALIKLARINDA HACETTEPE DENEYİMİ"

**Doç. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İskelet displazileri yapısal protein, metabolik yolak ve büyüme plağı regülasyon bozukluklarından kaynaklanan, kemik ve/veya kıkırdağın gelişim ve büyümesinin etkilendiği doğuştan iskelet hastalıkları olarak kabul edilirler. Ülkemize ait herhangi bir prevalans verisi bulunmasa da bu hastalık grubunun ülkemiz gibi yüksek akraba evliliği oranı olan ülkelerde literatürde bildirilenden çok daha sık görüldüğü tahmin edilmektedir. Bununla beraber Türkiye ve Türkiye'nin yakın komşuluk içinde olduğu bölgelerden bu konuda yapılmış kapsamlı ve tanımlayıcı çalışma sayısı son derece azdır. "İskelet Displazisi Kayıt Sistemi" 2005 yılında Çocuk Genetik Hastalıkları bünyesinde oluşturulmuştur. Bu kayıt sisteminde hastaların; başvuru yaşı, geldiği coğrafi bölge, aile öyküsü, akrabalık bilgisi, klinik ve moleküler tanılar yer almaktadır. Hastalar "International Skeletal Dysplasia Society" tarafından yayımlanan en güncel nozoloji ve sınıflamaya göre sınıflandırılmaktadır. Buna göre bu kayıt sisteminde bugüne kadar (Şubat 2005-Ağustos 2019) kayıtlı 1329 hasta bulunmaktadır. Erkek kadın oranı 1,1'dir. Başvuru sırasında hastaların yaş aralığı yenidoğan-64 yaş'tır. En sık başvuru yaş aralığı "Çocukluk çağı (13 ay – 12 yaş)" olarak saptanmıştır. Bütün nozolojik gruplar dahil edilmiştir. Moleküler tanı oranı %33,8'dir. En sık görülen 3 nozolojik grup; Grup 25 OI ve azalmış kemik yoğunluğu grubu; Grup 29 iskelet bileşenlerinin gelişimsel disorganizasyonu; Grup 34 kraniyofasiyal tutulumun ön planda olduğu dizostozislerdir. Bu kayıt sistemi ile ilgili olarak ilk retrospektif çalışma Şubat 2005-Aralık 2009 tarihleri arasında kayıtlı olan hastalar ile gerçekleştirilmiştir. Buna göre bu zaman aralığında kayıtlı hasta sayısı 417 hastadır (10 fetüs). Erkek kadın oranı 1,2'dir. Başvuru yaş aralığı yenidoğan-41 yaş olarak saptanmıştır. Bu çalışma sırasında "overgrowth sendromları, dizostozisler, kraniyofasiyal sendromlar" değerlendirme dışında bırakılmıştır. Moleküler tanı oranı %21,6'dır. En sık görülen üç grup Grup 1 FGFR3 kondrodisplazi grubu, Grup 25 OI ve azalmış kemik yoğunluğu grubu ve Grup 27 İskelet tutulumunun olduğu lizozomal depo hastalığı grubudur. Bütün nozolojik grupların dahil edilmesi durumunda en sık görülen üç grup; Grup 29 İskelet bileşenlerinin gelişimsel dizorganizasyonu; Grup 34 kraniyofasiyal tutulumun ön planda olduğu dizostozisler ve Grup 25 OI ve azalmış kemik yoğunluğu grubu olacaktı. Başvuru bölgelerine göre değerlendirildiğinde hastaların %49,8'i İç Anadolu bölgesinden geliyordu. Akraba evliliği en sık olarak (%74,4) Güneydoğu Anadolu bölgesinden başvuran hastalar arasında görüldü. Kayıt sisteminde kayıtlı 20 fetüste; akondroplazi, akondrogenezis tip 2, atelosteogenezis tip 2 gibi farklı tanılar vardı. Kayıt sisteminde kayıtlı hastaların %2,6'sının izlemde eksitus olduğu, %32,4'ünün takiplerine gelmedikleri, ve %64,8'inin takiplerinin devam ettiği görüldü. Bu kayıt sistemi ile bazı yeni klinik antiteler tanımlanmış, yeni genler keşfedilmiş, bunun yanısıra belirli bazı durumların klinik bulgularının ve genetik etiyolojilerinin de genişletilmesi mümkün olabilmiştir. Nozoloji gruplarından OI ve azalmış kemik yoğunluğu grubu, "slender" kemik displazisi grubu, çoklu eklem dislokasyonu grubu ve akromezomelik displazi grupları ve genetik inflamatuvar/romatoid benzeri artropati gruplarında öenmli bir bilgi ve tecrübe birikimi söz konusudur. Sonuç olarak "Hacettepe İskelet Displazisi Kayıt Sistemi" Türkiye'de İskeletin Genetik Hastalıkları ile ilgili oluşturulmuş ilk kayıt sistemidir. Yeni klinik sendromların tanımlanması, yeni gen mutasyonlarının ortaya çıkarılması, mevcut hastalıkların klinik,

radyografik ve etiyolojik özelliklerinin tanımlanmasında katkı sağlamış ve sağlamaya devam edecektir. “Ulusal İskeletin Genetik Hastalıkları Kayıt Sistemi” oluşturulmasında belki de bir başlangıç noktası olacaktır.

# MOLEKÜLER OTOPSİ

**Doç. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tanıları moleküler otopsi ile postmortem dönemde konulabilen üç hastanın klinik ve moleküler bulguları tartışılacaktır.

Vaka 1: 3 yaş 7 aylık ROHHAD sendromu (Rapid onset obesity with hypothalamic dysregulation, hypoventilation, and autonomic dysregulation), tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, gastroözefageal reflü hastalığı ve global gelişme geriliği tanıları ile izlenen hasta vücutta şişlik ve solunum sıkıntısı ile başvurdu. Hastanın öykü ve epikrizinden hipotoni, yutma güçlüğü ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeni ile tetkik edildiği, izlemde altı ay içinde çok hızlı kilo alımının olduğu, morbid obesite, santral hipotiroidi, adrenal yetmezlik ve obstrüktif uyku apnesi tanılarının konduğu ve yapılan göz muayenesinde izlemde rod kon distrofisi saptandığı öğrenildi. Hastanın son başvurusundaki fizik muayenesinde ortopneik ve takipneik olduğu, bilateral yaygın ral ve ronkus ve bilateral yaygın infiltrasyon bulgularının olduğu saptandı. Hasta izlemde solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildi. Hastanın 7 yaşındaki kız kardeşinde fotofobi ve işitme azlığı, hafif zihinsel yetersizlik, hepatosteatoz, sensörinöral işitme kaybı, akantozis nigricans, pigmenter retinopati ve hipertansiyon saptandı. Aileden aydınlatılmış onamın alınmasının ardından yapılan tüm ekzom dizi analizinde ALMS1 geninde yeni bir homozigot çerçeve kayması mutasyonu saptandı. Elde edilen varyant DNA dizi analizinde de doğrulandı. Segregasyon çalışmaları anne ve babanın aynı varyant için heterozigot taşıyıcı olduğunu gösterdi. Eks olan hastaya ait biyolojik örnek olmadığı için postmortem genetik analiz yapılamadı. Bununla beraber kaybedilen hastadaki bulgular tekrar gözden geçirilince bulguların Alström sendromu ile uyumlu olduğu düşünüldü.

Vaka 2: 17 aylık erkek hasta düzelmeyen ishal nedeni ile başvurdu. Öykü ve epikrizinden doğumdan itibaren anne sütü ve mama ile beslendiği, günde 7-8 kez dışkılamasının olduğu, ilk 3 ay kilo alımı iyiyken, 3. Aydan sonra kilo alımının gerilediği, kronik ishal ve malnütrisyon nedeniyle çok sayıda hastanede yatış öyküsünün bulunduğu, anne ve baba arasında 1.derece kuzen evliliği olduğu, benzer aile öyküsünün olmadığı, daha önce kronik ishal etiyolojisine yönelik yapılan tetkiklerinde patolojik bulgu saptanmadığı öğrenildi. Hastanın başvurusunda belirgin büyüme geriliğinin olduğu, ağır dehidratasyon bulgularının yanısıra normal anyon açıklı metabolik asidoz tablosunda olduğu görüldü. Uygulanan tedaviye rağmen hasta kaybedildi. Aileden aydınlatılmış onamın alınmasının ardından yapılan otopsi ve postmortem inceleme kapsamında DNA izolasyonu ve tüm ekzom dizilemesi yapıldı. EPCAM geninde yeni homozigot missense bir varyant saptandı. Bulunan varyantın Konjenital tufting enteropatisi tip 5'ten sorumlu olduğu görüldü. Elde edilen varyant DNA dizi analizinde de doğrulandı. Segregasyon çalışmaları anne ve babanın aynı varyant için heterozigot taşıyıcı olduğunu gösterdi. Bunun yanısıra hastanın postmorten patolojik incelemesinde gastointestinal sistemde "tufting" enteropati ile uyumlu olacak şekilde intestinal epitel hücre displazisi bulgusu saptandı.

Vaka 3: 9 aylık metabolik hastalık ön tanısı ile takipte olan kız hasta 15 gündür devam eden emmeyle ilişkisiz, uykusunu bölen, 10-15 kez/gün kusma şikayeti ve genel durum bozukluğu nedeni ile başvurdu. Öykü ve epikrizinden ilk kez 2 aylıkken başını dik tutamama ve kardeş ölüm öyküsü nedeni ile metabolik hastalık ön tanısı ile tetkik edildiği, idrar organik asit analizinde laktik asit atılımı saptandığı ve klinik takibe alındığı, üç aylıkken kusma nedeni ile hastaneye yaptığı başvuru sırasında metabolik asidoz, laktik asidemi, transaminaz yüksekliği saptanması üzerine yapılan metabolik tetkikler arasında ardışık kütle spektrometresi ile karnitin eksikliği saptandığı, onun dışında idrar organik asit profilinde tanısal bir profil saptanmadı. Yedi ayliktan itibaren günde 10-15 kezden fazla ishalinin olduğu ve laktoz intoleransı olabileceği düşünüldüğü öğrenildi. Anne ve baba arasında 1.derece kuzen evliliği vardı. Birinci gebelikten doğma 5 aylık bebeğin kusma nedeni ile hastane başvurusu sonrasında yatırılarak takip edilirken hastanede eksitus olduğu öğrenildi. Hastanın Son başvurusu sırasında solunumu yüzeyelleşen ve dolaşımı bozulan hasta entübe edilerek Çocuk Yoğun Bakımı Ünitesi’ne yatırıldı. Ağır metabolik asidoz, stafilokok bakteriyemisi, miyokardit nedeni ile hasta eksitus oldu. Postmortem karaciğer dokusundan elde edilen DNA ile yapılan tüm ekzom dizi analizinde AGK geninde yeni homozigot bir varyant saptandı. Elde edilen varyant DNA dizi analizinde de doğrulandı. Segregasyon çalışmaları anne ve babanın aynı varyant için heterozigot taşıyıcı olduğunu gösterdi. Bu varyantın Mitokondriyal DNA deplesyon sendromu tip 10 (Sengers sendromu) etiyolojisinden sorumlu olduğu görüldü. İlginç olarak bu hastada Segners sendromu için tipik olan klinik bulgulardan hipertrofik kardiyomiyopati ve katarakt bulguları yoktu.

# SÖZEL BİLDİRİLER

## S-01 İki Joubert sendromlu olgu

**Sözel Bildiri /**

**Süleyman Atar[1], Büşra Aydın[2], Ekim Taşkıran[2], Özlem Akgün Doğan[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Mehmet Alikaşifoğlu[2], Koray Boduroğlu[1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Joubert sendromu, ataksi, hipotoni, anormal göz hareketleri, nistagmus, anormal solunum düzeni, serebellum ve beyin sapının nöropatolojik anomalileri ile birlikte mental motor gelişimsel gerilik izlenen, nadir görülen otozomal resesif bir sendromdur. Vermisin tam veya kısmi yokluğu, hipoplastik serebellar pedinküller başlıca görülen radyolojik bulgulardır. Santral sinir sistemi (SSS) bulguları aksiyal kesitte 'molar diş' görünümüne neden olmaktadır. Klinik bulgular ve genetik etyoloji heterojendir. Tanı, klinik ve patognomonik MRG bulguları ile konulabilmektedir. Hasta 1: Bir günlük kız hasta kliniğimize prenatal ultrasonografisinde vermis agenezisi olması nedeniyle konsulte edildi. 25 yaşındaki annenin 2.gebeliğinden 2.yaşayan olarak 37 hafta iken 3200 gr (50-75p) ağırlığında vajinal yol ile doğduğu ve prenatal ultrasonografisinde serebellar vermisin izlenmediği ve polikistik böbreklerin olduğu öğrenildi. Hastanın postnatal 1 aylıkken çekilen kraniyal görüntülemesinde Joubert sendromu ile uyumlu vermis agenezisi tespit edildi. Abdominal ultrasonografisinde bilateral böbreklerde milimetrik kistlerin olduğu görüldü. Hastanın 10 aylıkken değerlendirildiğinde sağ göz kapağında pitozis ve her iki gözde rotatuvar nistagmus vardı. Sol elde postaksiyel polidaktili dikkat çekici bir bulguydu. Anormal solunum paterni nedeni ile değerlendirilmiş ve santral apne nedeni ile BİPAP tedavisi başlanmıştı. Hasta 2: 8 yaşındaki kız hasta mental-motor gerilik ve kraniyal görüntülemesinde tespit edilen Joubert sendromu ile uyumlu olan molar diş görünümü nedeniyle değerlendirildi. 28 yaşındaki annenin 1.gebeliğinden 1.yaşayan olarak miyadında 3100 gr (50-75p) ağırlığında vajinal yol ile doğduğu ve solunum sıkıntısı nedeni ile 15 gün yoğun bakım ünitesinde takip edildiği öğrenildi. Desteksiz oturması 1 yaşında olan hasta, 4.5 yaşında yürümeye başladığı ve pitozis ve strabismus nedeni ile opere olduğu öğrenildi. Abdominal ultrasonografisinde bilateral böbrek parankiminde ekojenite artışı tespit edildi. Fizik muayenesinde sol gözde pitozis dışında belirgin dismorfik özellik yoktu. WES analizinde 1.hastada CC2D2A geninde homozigot missense mutasyon, 2.hastada CEP290 geninde bileşik heterozigot nonsense mutasyon bulundu. Nöroradyolojideki hızlı gelişmeler sayesinde tanısı daha kolay konulan nadir bir sendrom olan Joubert sendromunun major tanısal kriterleri; hipotoni, trunkal ataksi, zihinsel yetersizlik, anormal göz hareketleri ve kranial görüntülemede saptanan molar diş görünümüdür. Bu bulgulara ek anormal solunum paterni, renal anomaliler, retinal pigmentasyon ve fasial dismorfizm tanıyı destekleyici diğer bulgulardır. Joubert sendromunda klinik bulgular geniş bir yelpaze içinde değişkenlik göstermektedir, ancak gelişim geriliği, anormal göz hareketleri ve solunum düzeni varlığında bu sendrom mutlaka akılda tutulmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Joubert sendromu, Serebellar vermis hipoplazisi, Molar diş görünümü

## S-02 Pre-perinatal dönemde ayırıcı tanıda osteogenezis imperfekta düşünülen olgularda yeni nesil dizilemenin kesin tanıya katkısı

**Sözel Bildiri /**

**Leyli Şentürk Şentürk[1], Umut Altunoğlu[1], Çağrı Güleç[1], Güven Toksoy[1], Beyhan Tüysüz, Dilek Uludağ Alkaya[1], Seher Başaran[1], Recep Has[2], Atıl Yüksel[2], Hülya KAYSERİLİ[3], Z. Oya UYGUNER[1]**

[1]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, [2]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, [3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik BD,

Giriş: Osteogenezis İmperfekta, ISDS sınıflamasında 'azalmış kemik dansitesi' grubunda yer alan ve sıklığı 1/10,000-20,000 arasında bildirilen, şiddeti ve başlama yaşı perinatal letal formlardan, ilerleyen yaşlarda saptanan hafif formlara kadar değişkenlik gösteren bir hastalıktır. Major bulguları; azalan kemik kitlesi, kemik kırılganlığında artış, mavi sklera, dentinogenezis imperfekta, işitme kaybı, laksite, artmış eklem hareketliliği, kısa boy, kolay morarma, göz, kardiyo-pulmoner ve nörolojik anomalilerdir. Olguların %85'i Tip-1 kollajeni kodlayan genlerin dominant mutasyonlarıyla ilişkili olup, son 15 yılda sentez, katlanma, posttranslasyonel modifikasyonlar, şaperon fonksiyonları ve osteoblastik aktivite gibi farklı görevlere sahip proteinlerin resesif mutasyonlarla da ilişkilendirilmiştir. Yöntemler: Bu çalışmada, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD polikliniğinde, 2000-2019 tarihleri arasında pre/perinatal dönemde ayırıcı tanıda OI tanısı alan 26 fetal olgu, Ion Torrent platformunda özgün tasarlanan OI ve azalmış mineralizasyon ilişkili 26 geni kapsayan panel-gen testinde, yeni nesil dizileme tekniğiyle (YND) elde edilen varyantlar değerlendirildi. Sonuçlar: ACMG kriterleri baz alınarak değerlendirilen 26 olguda 4 farklı gende (COL1A1, COL1A2, IFITM5, P3H1), toplam 17 varyant saptandı (tanı, %65,3). Olası patojenik varyantlar Sanger dizi ile doğrulandı, uygun ailelerde segregasyon analizi yapıldı. Patojenik varyant saptanmayan olgularda, MLPA analiziyle COL1A1 genindeki olası delesyon/duplikasyonlar dışlandı. Tüm olgu grubunda YND sonuçlarında kopya sayısı varyant (KSV) analiz programı kullanılarak büyük delesyon ve duplikasyonlar dışlandı. Tartışma: Bu çalışmada, tasarlanan panel-gen testinin OI'nın moleküler tanısındaki etkinliği, olası genotip-fenotip korelasyonu tartışılarak, letal iskelet displazilerinde genetik danışmanın önemi vurgulandı.

**ANAHTAR KELİMELER:** OI, YND, genetik danışma, letal

## S-03 Primer Mitokondriyal Sitopati Tanılı Hastalarımızn Klinik ve Moleküler Genetik Özelliklerinin Değerlendirilmesi:

**Sözel Bildiri /**

**Melis Köse[1], Taha Reşit Özdemir[2], Esra Işık[1], Ayça Aykut[3], Asude Durmaz[3], Tahir Atik[1], Robert William Taylor[4], Garry Brown[5], Hüseyin Onay[3], Ferda Özkınay[1]**

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir/Türkiye, [2]Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir/Türkiye, [3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, İzmir/Türkiye, [4]Newcastle University, Wellcome Centre For Mitochondrial Research, Mitochondrial Pathology, Newcastle/UK, [5]Oxford University Hospitals, The Churchill Hospital, Oxford Medical Genetics Laboratories, Oxford/ UK,

Giriş: Primer mitokondriyal hastalıklar (PMD), oksidatif fosforilasyon zincirindeki (OXPHOS) yetersizlik sonucu oluşan bir kalıtımsal mitokondriyal enerji metabolizma bozukluğu grubudur. PMD; tek tek çok nadirdir ancak tümü birlikte değerlendirildiğinde prevelansı yaklaşık 1/4300 olarak belirtilmektedir. Amaç: Çalışmamızda PMD tanısı alan toplam 34 hastanın klinik, biyokimyasal ve moleküler özelliklerinin tartışılması amaçlanmıştır. Bulgular: Hastalarımızın 19'u kız, 15'i erkektir. Ortalama yaş: 7,2 ± 6,4 yıl (median: 8,1 , range: 0-18 yaş), semptom başlangıç yaşı: median: 29 ay (0 – 6,3 olarak belirlenmiştir. 21 hasta Leigh Sendromu (LS) (% 61.7), 10 hastada (% 32.3) atipik LS fenotipi gözlenmiştir. Mitokondriyal skorlama ölçekleri değerlendirildiğinde; Morava skorlamasına göre ortalama 7,2± 4,1 puan olarak saptanmıştır. LS-Atipik LS olan hastalar iki ayrı grup olarak ele alındığında LS hastalarının skorlaması ortalama 8,3 ± 3,1, Atipik LS grubunun ise 5,4 ± 2,23 olarak saptanarak, istatiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. 28 hasta (%82.3) nükleer DNA kaynaklı PMD (%17.6), 6 hasta mitokondriyal DNA kaynaklı PMD olarak değerlendirilmiştir. 18 hastada (%52.9) kompleks IV eksikliği, 8 hastada kompleks 1 eksikliği (%23.5), 6 hastada (% 11.7) kombine oksidatif fosforilasyon defekti, 1 hastada kompleks II eksikliği (%2.9), 1 hastada kompleks V eksikliği saptanmıştır. Literatürün aksine çalışmamızda LS ilişkili PMD'ın en sık nedeni olarak kompleks IV eksikliği olarak saptanmıştır. Hastalarımızın tanısal süreci değerlendirildiğinde 18 hasta (%52.9) tüm eksom sekanslama ile, 6 hasta (%17.6) mitokondri paneli ile, 2 hasta (%5.8) kalıtsal hastalık paneli ile (454 gen) , 8 hasta (%23.5) hedef gene yönelik tek gen dizi analizi ile tanı almıştır. Etyolojiden sorumlu genler; SURF1 (14/34), NDUFV1 (4/34), PET100 (2/34), NDUFAF1 (1/34), SCO2 (1/34), ACAD9 (1/34), TMEM70 (1/34), SDHAF1 (1/34), MTO1 (1/34), GLRX5 (1/34), C19Orf12 (1/34), mt-ND1 (2/34), mt- ND6 (4/34) olarak saptanmıştır. Sonuç: PMD, oldukça geniş ve değişkenlik gösteren bir fenotipik spektruma sahiptir. Genomik teknolojiler günümüzde PMD tanısında artık en ön sırada yer almaktadır. Ancak halen ülkemizdeki PMD hastalarının moleküler genetik dağılımı bilinmemektedir. Bu çalışmaların artması, ülkemizde de patofizyolojideki boşlukların doldurulmasına, sonuç olarak da yeni tedavi modellerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Mitokondriyal Hastalık, Leigh sendromu, Elektron transport zinciri

# S-04 ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE 1 YILLIK RASOPATİ PANELİ VERİLERİMİZ

**Sözel Bildiri /**

**Yasemin Kendir Demirkol[1], Özlem Akgün Doğan[2],**

[1] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul, [2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul,

Multisistemik tutulum ile karakterize olan RASopati grubu hastalıklar, hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli olan RAS-MAPK sinyal yolağındaki sorunlardan kaynaklanır. Karakteristik yüz görünümleri, büyüme ve gelişme geriliği, konjenital kalp anomalileri, cilt bulguları ve çeşitli düzeylerdeki malignensi yatkınlığı sendromların öne çıkan klinik özellikleri arasındadır. Noonan sendromu, Noonan syndrome Loose Anagen Hair, Legius sendromu, Noonan syndrome with multiple lentigines, kardiyo-fasiyo-kutanöz sendrom, Costello sendromu ve nörofibromatozis tip 1 bu gruptaki hastalıkları oluşturur. Şu ana kadar 20 gen bildirilmekle birlikte gen sayısının bununla sınırlı olmadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Polikliniğine başvuran RASopati grubu hastalık ön tanısı ile NGS panel analizi yapılan 15 hastanın klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları sunulmuştur. Hastaların ortalama başvuru yaşı 56.6 aydı (1-179 ay). 4 hasta boy kısalığı, 1 hasta dismorfik yüz bulguları, 1 hasta lisch nodülü ve enkondrom öyküsü, 7 hasta dismorfik bulgular ve pulmoner stenoz, 1 hasta boy kısalığıyla beraber pulmoner stenoz ve bir hasta da pulmoner stenozla beraber ciltte sütlü kahve lekeleri olması nedeniyle yönlendirilmişti. Başvuru şikayetleri arasında en dikkat çekici olan bulgu pulmoner stenozdu. Hastalara ait periferik kandan izole edilen DNA örneklerinde Illumina Miseq (v1.9) platformunda 14 genden (BRAF, CBL, HRAS, KRAS MAP2K1, MAP2K2, NF1, NRAS, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2, SOS1, SPRED1) oluşan "CleanPlex Paragon Rasopathy" kiti kullanılarak yeni nesil dizileme yapıldı. Dört hastada SOS1 geninde, 1 hastada RAF 1 geninde, 1 hastada HRAS geninde ve 2 hastada PTPN11 geninde heterozigot patojenik varyant saptandı. Yenidoğan döneminde başvuran 2 hastanın annelerinde RASopati grubu hastalıklara ilişkin klinik bulguların saptanması nedeniyle yapılan moleküler analiz sonrası saptanan varyantların segregasyonu gösterildi. Diğer hastalarda saptanan mutasyonlar de-novo olarak değerlendirildi. Hastalar çocuk genetik, kardiyoloji, endokrin ve onkoloji bölümlerince takibe alındı. RASaopati grubu hastalıklar multisistemik tutulumları nedeniyle çok çeşitli klinik bulgularla başvurabilmektedirler. İnfant döneminde kardiyak problemler, özellikle de pulmoner stenoz ön planda iken daha sonraki yaşlarda hastalar sıklıkla boy kısalığı ve cilt bulguları ile başvurmaktadırlar. Moleküler tanının konulması hastalarda takip ve tedavinin uygun şekilde yapılmasına olanak sağlarken aileyede ayrıntılı genetik danışma verilmesini mümkün kılmaktadır. Bu grup hastalıklarda klinik ve moleküler heterojenite göz önünde tutulduğunda moleküler tanı açısından NGS panel analizi hızlı ve ucuz bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** rasopati, NGS paneli, pulmoner stenoz, boy kısalığı

## S-05 EP300 genini içeren 22q13.2 Delesyonu: Rubinstein Taybi Sendromu, Polidaktili ve İmmunyetmezlik Birlikteliği

**Sözel Bildiri /**

**Naz Guleray Lafcı[1], Fatma Kurt Çolak[1],**

[1]SBÜ Ankara Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye,

Rubinstein Taybi sendromu (RTS) aşağı eğimli palpebral aralıklar ve belirgin kolumella başta olmak üzere dismorfik yüz bulguları, boy kısalığı, zihinsel yetersizlik ve geniş el-ayak baş parmakları ile karakterize nadir bir hastalıktır. Hastaların %60'ında CREBBP mutasyon ve delesyonları görülürken etyolojide %3-%8 oranında EP300 mutasyon ve delesyonları da tanımlanmıştır. Bu çalışmada EP300 genini içeren 22q13.2 bölgesi delesyonu görülen bir hasta sunulmuş ve RTS'de nadir olarak görülen polidaktili ve agamaglobinemi bulgularıyla ilişkili genler detaylandırılmıştır. Aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı ebeveynden preeklampsi sonucu 34 haftalık 1770 gr doğan kız hastanın, yenidoğan ve bebeklik döneminde tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve sık otit geçirdiği ve hastaya agamaglobulinemi tanısı konularak aylık intravenöz immunglobulin tedavisi başlanıldığı öğrenildi. Altı yaşındayken, konuşmasının yaşıtlarından geri olması, dismorfik bulgular, immunyetmezlik ve polidaktili nedeniyle genetik kliniğine yönlendirildiği ve kromozom analizinin normal sonuçlandığı öğrenildi. Yedi yaşında yapılan fizik muayenede; boy 97cm (-3.8SD), vücut ağırlığı 17kg (-1.3SD) ve baş çevresi 47cm (-3.1SD) olarak ölçüldü. Hastada; düşük ön saç çizgisi, dar alın, seyrek ve yay şeklinde kaşlar, aşağı eğimli palpebral aralıklar, bülböz burun ucu, belirgin kolumella, yüksek damak, retrognati ve pektus ekskavatum izlendi. Ek olarak hastada açılanma göstermeyen geniş el ve ayak baş parmakları, sağ el ve ayakta postaksiyel polidaktili ve sağ dizde ekstansiyon kısıtlılığı görüldü. Ekokardiyografide sekundum ASD saptandı. Motor gelişim basamakları zamanında olan hastanın yedi yaşında iken yaklaşık dört kelimesi mevcuttu. Psikometrik değerlendirmede orta derecede zihinsel yetersizlik saptandı. Hasta kopya sayısı değişiklikleri açısından Affymetrix Optima Microarray Kit kullanılarak değerlendirildi. Mikrodizin analizi sonucunda; 22q13.2 bölgesinde EP300 ve immunyetmezlik ile ilişkili TNFSRC genlerini içeren 1.3 mb büyüklüğünde bir delesyon saptanırken 22q11.2 bölgesinde de LCR( Low copy repeat) E-H arasında yaklaşık 4mb büyüklüğünde bir duplikasyon saptandı. RTS etyolojisinde EP300 mutasyonları ve tüm gen delesyonları tanımlanmış olmakla birlikte literatürde EP300 geninin tamamını içeren 22q13.2 delesyonu sadece tek bir hastada gösterilmiştir. Ek olarak polidaktili ve immunyetmezlik RTS'de nadir görülen bulgular arasındadır. Sonuç olarak, bu çalışma hastaların klinik bulgularının tek bir sendrom ya da hastalık ile açıklanamadığı durumlarda moleküler etyolojide ardışık gen sendromlarının yer alabileceğini tekrar göstermektedir. Bu hastalarda ilgili sendromda sık görülmeyen klinik bulgulara neden olan değişiklikler mikrodizin analizi başta olmak üzere genom boyu yüksek çözünürlüğe sahip testler ile ortaya konulabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Postaksiyel polidaktili, hipogamaglobinemi, EP300, Rubinstein Taybi Sendromu

## S-06 Noonan Sendromu, PTPN11 Mutasyonu Olan Olgularda Eşlik Eden Kardiyak Anomaliler

**Sözel Bildiri /**

**Elif Yilmaz Gulec[1],**

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi,İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğt Ve Arş Hastanesi,

Giriş - Amaç : Noonan Sendromu (NS) oldukça sık görülen ve otozomal dominant kalıtım modeli gösteren bir tek gen hastalığıdır. Görülme sıklığı 1/1000-1/2500 arasında değişir. Down sendromundan sonra kardiyak anomaliye en sık neden olan genetik sendromdur. Kısa boy, yele boyun, atipik kaba yüz, propitoz, toraks deformitesi, skolyoz gibi fenotipik özellikleri vardır. Ayrıca nöromotor gerilik, hematolojik, hormonal, hepatik ve renal patolojiler görülebilmektedir. Hastalık multigenik bir hastalıktır ve son bilgilere göre 10'dan fazla gendeki mutasyon hastalığa neden olabilmektedir. En sık PTPN11 genindeki mutasyonlarla ilişkili tipi görülmektedir (NS tip1). Kliniğimizde PTPN11 geninde mutasyon saptanıp klinik ve moleküler Noonan Sendromu tanısı alan hastalarımızdaki kardiyak patolojileri listelemek ve mutasyon anomali-ilişkisi kurulması planlanmıştır. Yöntem - Gereçler : Kliniğimizde tanı almış ve takip edilen 30 adet PTPN11 geninde mutasyonu olan çocuk hastanın dosyaları geriye dönük tarandı. Kardiyak anomali olup olmadığı tanı yaşı ve cinsiyetleri listelendi. Varsa kardiyak patolojinin tipi ayrıca listelendi. Bulgular : Hastaların yaşları 1 ay - 13 yaş arasında değişmekteydi. Hastaların %50'si kız, %50'si erkekti. Çocukların 2'sinde kardiyak patoloji saptanmazken, büyük kısmında pulmoner kapak darlığı (22 hastada, 3'ünde ek olarak supravalvüler darlık) saptandı. Daha nadir olarak ventriküler ve atriyal septal hipertrofi, hipertrofik kardiyomiyopati (topam 8 hastada) ve atriyal septal defekt (9 hastada) saptandı. Ayrıca 3 hastada displastik pulmoner kapak, 3 hastada VSD saptandı. p.Gln510Glu,p.Phe285Ser, p.Gln506Pro mutasyonları myokard hipertrofisi grubunda daha sık gözlenirken, p.Thr52Ile, p.Tyr63Cys, p.Asn308Ser, p.Phe285Ser, p.Gln79Arg mutasyonları pulmoner stenozlu hastalarda daha sık gözlendi. Tartışma : Noonan sendromu, hem sık görülmesi hem de ciddi kardiyak anomalilere neden olması açısından önemli ve pediatri pratiğinde akla gelmesi gereken bir sendromdur. Hastalığın hem genel fenotipi hem de eşlik eden kardiyak anomaliler hakkında bilgi verilmesi ve en son literatür bilgilerinin paylaşılması planlandı. Hastada genetik inceleme yapılmasının önemi vurgulandı.

**ANAHTAR KELİMELER:** Noonan Sendromu, PTPN11, kalp anomalisi, pulmoner stenoz, kardiyomiyopati

## S-07 Üç Hasta Üzerinden Cockayne Sendromu

**Sözel Bildiri /**

**Abdulkerim kolkıran[1], Büşra Aydın[2], Süleyman Atar[3], Gizem Ürel Demir[1], Özlem Akgün Doğan[1], Ekim Taşkıran[2], Özlem Pelin Kiper[1], Eda Utine[1], Mehmet Alikaşifoğlu[2], Koray Boduroğlu[1]**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, [3]1Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD,

Giriş: Cockayne sendromu (CS) otozomal resesif geçişli, ilerleyici, multisistemik ve nörodejeneratif bir hastalıktır. CS, temel DNA tamir sistemi olan "nucleotide excision repair" (NER) sisteminde hasarlanma ve mitokondriyal patolojilerin birlikteliği ile oluşur. Klinik bulgularla konan tanı moleküler genetik yöntemlerle doğrulanabilir. OLGULAR: Hasta 1: Sekiz aylık erkek hastaya doğumdan hemen sonra başlayan büyüme ve gelişme geriliği, mikrosefali, katarakt, enoftalmus ve işitme kaybı ile konulan klinik CS tanısı, Tüm ekzom dizi analizinde ERCC6 geninde c.1821+1G>A homozigot splice site mutasyon bulunmasıyla doğrulandı. Takiplerinde büyüme ve gelişme geriliği, mikrosefali belirginleşti. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri bozuldu. Yutma disfonksiyonu, gastroözefageal reflü ve gastroduodenal ülser nedeniyle malnütrisyonu ağırlaşan hasta 32 aylık iken sepsis nedeniyle kaybedildi. Hasta 2: Beş yaşında kız hasta 1 yaşından itibaren büyüme ve gelişme geriliği, mikrosefali, fotosensitivite, enoftalmus ve kaşeksi nedeniyle değerlendirilerek CS tanısı kondu. Tüm ekzom dizi analizinde ERCC8 geninde saptanan c.37G>T (p.Glu13Ter) homozigot nonsense mutasyon valide edildi ve tanı moleküler olarak doğrulandı. Hasta 3: Sekiz yaşında kız hastaya 6 aylıktan itibaren büyüme ve gelişme geriliği, mikrosefali, fotosensitivite, enoftalmus, kaşeksi ve diş çürükleri ile klinik olarak konan CS tanısı tüm ekzom dizi analizinde ERCC8 geninde saptanan c.719-1G>A homozigot splice site mutasyon saptanarak moleküler olarak doğrulandı. TARTIŞMA: CS klinik spektrumunu klasik (CS1), prenatal (CS2) başlangıçlı, geç başlangıçlı (CS3) formlarla, Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome (XP-CS) ve UV–sensitive syndrome(UVSS) oluşturur. Neden olan mutasyonlar ERCC6 (CSB) ve ERCC8 (CSA) genlerinde bulunur. Klasik ve modifiye tanı kriterleri kullanılarak klinik olarak CS tanısı konabilir. Büyüme ve gelişme geriliği, mikrosefali majör kriterlerdir. Fotosensitivite, katarakt veya retinopati, işitme kaybı, enoftalmus, diş çürükleri veya enamel hipoplazisi, kaşektik cücelik ise minör kriterlerdir. Hastalığın şiddeti büyüme geriliği, motor ve bilişsel becerilerin kazanım durumu, yaşam süresi ile belirlenir. Erken dönemde katarakt, böbrek fonksiyon bozukluğu ve doğuştan işitme kaybı kötü prognoz belirtisidir. Moleküler genetik testlerle tanı doğrulanır. ERCC6/ERCC8 dizi analiziyle saptanabilen patojenik mutasyonlar missense, nonsense, splice site mutasyonların yanısıra küçük intragenik delesyonlar ve insersiyonlardır. Delesyonlar ve duplikasyonlar için multiplex ligation dependent probe amplification(MLPA) veya kromozomal mikrodizin yapılabilir. SONUÇ: Cockayne sendromlu hastalara klinik ve/veya moleküler tanı konularak olası komplikasyonlara karşı gerekli takipleri ve tedavileri planlanmalı ve genetik danışma verilmelidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Cockayne Sendromu, tüm ekzom dizi analizi, ERCC6 ve ERCC8

## S-08 Çok Nadir Görülen Bir Sendrom: Renpenning Sendromlu Bir Olgu

**Sözel Bildiri /**

**Ömer Salih Akar[1], Methiye Gönül Oğur[1],**

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik AD,

Renpenning sendromu, zihinsel yetersizlik, ince vücut profili, kısa boy, mikrosefali, dismorfik yüz görünümü ve küçük testislerle karakterize bir sendromudur. Ayrıca kardiyak anomaliler, kas atrofisi, yarık damak ve göz anomalileri tanımlanmıştır. Polyglutamine-binding protein 1 (PQBP1) geni mutasyonlarından kaynaklanan X'e bağlı resesif bir hastalıktır. Prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber literatürde 24 aileden 80 civarında hasta tanımlanmıştır. 22 aylık erkek hasta gelişme geriliği, mikrosefali, atipik yüz görünümü endikasyonlarıyla tarafımıza refere edilmişti. 22 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden olaysız bir gebelik sonucunda 39 haftalıkken CS ile 2,500 gr (3p) olarak doğmuştu. Annenin 3 erkek kardeşinin ikisinde hastamızla benzer şekilde gelişme geriliği ve mikrosefali vardı. Global gelişme geriliği vardı. 1.5 yaş civarında yürümeye, 24 aylıkken anne-baba demeye başlamış ve 3 yaş 11/12 aylıkken halen cümle kuramıyormuş. Boy, kilo ve baş çevresi 3 persentilin altında idi.Dar bifrontal mesafesi, kavisli ince kaşları, hipertelorizmi, telekantusu, epikantusu, dolgun burnu, basık burun kökü, geniş burun kanatları, antevert büyük kulakları, uzun palpebral fisürleri, belirgin ön santral kesici dişleri vardı. Hasta anal atrezi nedeniyle opere edilmişti.Beyin MR'da frontotemporal loblarda hemisferik fissürler ve sulkuslar hafif belirginleşmiş, ekstraaksiyel BOS mesafesi artmıştı. Sol kulakta SNİK vardı. Kalpte ASA ve sekundum ASD vardı. Array-CGH analizi Agilent 60K array ile yapıldı. Hedeflenmiş ekzom analizi Sophia Genetics Clinical Exome Solution ile yapıldı. Karyotip analizinde 46,XY,inv(18)(p11q11) saptandı. Array-CGH analizleri herhangi bir CNV göstermedi. Ardından hastaya hedeflenmiş ekzom analizi yapıldı ve PQBP1 geninde hemizigot c.459_462delAGAG (p.Arg153Serfs*41) mutasyonu saptandı. Bu varyasyon literatürde daha önce rapor edilen patojenik bir mutasyondu. Erkek zihinsel yetersizlik olgularının %5-10 kadarı X üzerindeki genlerin mutasyonlarına bağlıdır ve 200'den fazla klinik antite ve 100 civarında genle ilişkilendirilmiştir. PQBP1 geni Polyglutamine-Binding Protein-1 nörogelişimde önemli bir rol oynamaktadır. Renpenning sendromlu yayınlanmış bütün olgularda tanımlanmış olan zihinsel yetersizlik yanında çoğu hastada var olan mikrosefali, kısa boy, dismorfik yüz bulguları ve ince vücut yapısı ve kalp anomalileri bizim olgumuzda da vardır. Ayrıca hastamızda bulunan anal atrezi ve beyinde atrofi olguların bir kısmında da tanımlanmıştır. Çalışmamız çok nadir görülen bu hastalığın klinik spektrumunun daha iyi aydınlatılmasını sağlamıştır. ID olgularında, altta yatan sebebin saptanmasında ekzom analizinin çok önemli katkılar sağladığı da ortadadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Gelişimsel gerilik, PQBP1, X bağımlı Zihinsel Yetersizlik

## S-09 Rubinstein-Taybi Sendromu ve Fenilketonüri birlikteliği olan nadir bir olgu

**Sözel Bildiri /**

**Hilmi BOLAT[1], Durdugül AYYILDIZ EMECEN[2], Esra IŞIK[2], Tahir ATİK[2], Hüseyin ONAY[3], F. Ferda ÖZKINAY[4],**

[1]Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Genetik Tanı Merkezi, Elazığ, Türkiye Ege Üniversitesi Sağlık Biyoinformatiği Anabilim Dalı, İzmir , Türkiye , [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, [3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, [4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye,

Rubinstein-Taybi sendromu (RTS); mikrosefali, dismorfik yüz bulguları, boy kısalığı, bilişsel yetersizlik, geniş el ve ayak başparmağı ile karakterize ve 1/100.000-125.000 sıklığında görülen genetik bir sendromdur. Rubinstein-Taybi sendromlu olguların yaklaşık %40-50'sinde CREBBP genindeki mutasyonlar, %3-10'da EP300 genindeki mutasyonlar ve %10 olguda ise 16p13.3 mikrodelesyonu görülür. Bu mutasyonlar tipik olarak de-novo mutasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Fenilketonüri (PKU; MIM # 261600), fenilalanin hidroksilaz (PAH) genindeki patojenik varyasyonlardan kaynaklanmaktadır. Ülkemizde sıklığı 1/4500'de bir olarak görülmektedir. Birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de yenidoğan taramaları arasında yer almaktadır. Erken dönemde tedaviye başlanılmadığı durumda mikrosefali ve bilişsel yetersizliğin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Dokuz aylık kız olgu yenidoğan taramaları sırasında saptanan fenilalanin yüksekliği nedeniyle tarafımıza yönlendirilen olguda PAH geninde birleşik heterozigot p.V230I (c.688G>A) /p.IVS10-11 G>A (c.1066-11G>A) mutasyonları saptanmış olup FKU tanısı almış, takipleri sırasında dismorfik fizik muayene bulguları nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Terminde, C/S ile 2750 gr doğan olgunun yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı nedeniyle yapılan ekokardiyografisinde pulmoner stenoz saptanmış. Anne baba arasında akraba evliliği bulunmakta. Fizik muayanesinde mikrosefali (-3,2SDS), bitemporal darlık, epikantus, burun kökü basıklığı, antevert burun delikleri, yüksek damak, ince üst dudak, kısa boyun, bilateral geniş el başparmağı mevcut. Olgu bu klinik bulgular ile değerlendirildiğinde RTS ön tanısı düşünülerek yapılan moleküler incelemesinde ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırılmış CREBBP geninde c.2283+1 G>A varyantı tespit edildi. PKU ve RST birlikteliği literatürde daha önce 1977 yılında Schönenberg ve arkadaşları tarafından klinik tanı olarak bildirilmiş ancak hem klinik tanı hem de moleküler tanı olarak ilk kez olgumuzda gösterilmiştir. Takip ettiğimiz olgularda bilinen bir genetik hastalığın yanısıra bir başka genetik hastalık daha olma ihtimali hep akılda tutulmalıdır. Özellikle nisbeten sık rastlanılan ve önlenebilen genetik hastalıkların toplum taramasının yapılmasının önemini vurgulamak istiyoruz. Bu olguda eğer yenidoğan taraması yapılmamış olsaydı, tedavi edilebilen hastalığının bulguları bilinen genetik hastalığının bulguları ile örtüşmesi nedeniyle mental durumu daha ağır olarak etkilenecekti.

**ANAHTAR KELİMELER:** FKU, PAH, Rubinstein-Taybi, CREBBP

## S-10 22q11.2 bölgesinde distal delesyon saptanan bir olgu sunumu

**Sözel Bildiri /**

**Esra USLUER[1], Melike ATASEVEN KULALI[1], Kadri Murat ERDOĞAN[2], Tufan ÇANKAYA[3], Derya ERÇAL[1],**

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, [2]Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye, [3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye,

22q11.2 distal delesyon sendromu, büyüme geriliği, özellikle dil düzeyinde gelişimsel gerilik, entelektüel yetersizlik, otizm spektrum bozuklukları, kardiyovasküler defektler ve davranış bozukluklarının görüldüğü bir mikrodelesyon sendromudur. Düşük kopya tekrar(LCR) dizilerinin eşlik ettiği non allelik homolog rekombinasyon mekanizması ile oluşur ve klasik 22q11.2 delesyonunun distaline lokalize olur. 22q11.2 bölgesinde 8 adet LCR kümesi tanımlanmıştır. Distal 22q11.2 delesyon sendromu LCR22-4 ve LCR22-6 bölgeleri arasında sınırlanır. Büyüme geriliği ve atipik yüz görünümü nedeniyle yönlendirilen 9 yaşında kız olgu, dil gelişim düzeyinde en belirgin olmak üzere gelişimsel gerilik ve entelektüel yetersizlik sebebiyle başvurdu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 19 kg(-2,77 SDS), boy: 125 cm(-1,68 SDS),baş çevresi: 50 cm(-1,76 SDS), malnütre görünümde, üçgen yüz, uzun ve düz filtrum, ince üst dudaklar, mikrognati, midfasial hipoplazi ve yay şeklinde kaşları bulunmaktaydı. Kromozom analizinin normal görülmesi sonrasında yapılan array CGH'de 22q11.2 bölgesinde 231 kb'lık de novo delesyon saptandı. Delesyon bölgesinde bulunan 6 OMIM geninin içerisinde MIF geni dikkati çekmekteydi. Olgudaki delesyonun daha proksimal bölgesinde bulunan genlerden; TBX1, CRKL genleri ile kardiyak defekt, MAPK1/ERK2 geni ile kranyofasyal anomali, kardiyak defekt, büyüme geriliği, sosyal davranış bozuklukları, YPEL1 ile majör kranyofasyal kartilaj gelişim defekti, SMARCB1 ile malign rabdoid tümör gelişim ilişkisi literatürde incelenmiştir. Bu bölgede delesyonu bulunan hastaların kliniiği, klasik 22q11.2 delesyonunda görüldüğü gibi fenotipik değişkenlik göstermekte ve sıklıkla de novo olarak oluşmaktadır. Bizim olgumuz yüz fenotipi, büyüme geriliği, dil gelişim geriliği bulguları ile literatür ile uyumludur, ancak delesyon bölgesi literatürde bildirilen vakalara göre daha distalde ve küçük bir bölgededir. Adipogenezde, immun sistem ve metabolik yolaklarda rolü olduğu bilinen MIF geni distal 22q11.2 delesyon sendromlu vakaların %78'inde daha önce bildirilmiş büyüme geriliği ile ilişkili olabilir. Ayrıca MIF aktivitesinin MAPK ve PI3K yolaklarındaki protein fosforilasyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Olgumuzdaki bulgular nadir görülen bu hastalığın fenotipi ve delesyona uğrayan alleldeki gen etkileşimleri açısından literatüre katkı sağlayabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** 22q11.2 distal delesyon sendromu, büyüme gelişme geriliği, MIF

# S-11 DCX HETEROZİGOT MUTASYONU İLİŞKİLİ NADİR BİR SUBKORTİKAL BAND HETEROTOPİ OLGUSU

**Sözel Bildiri /**

**MEHMET KOCABEY[1], ESRA USLUER[2], ALTUĞ KOÇ[1], CEM PAKETÇİ[3], ULUÇ YİŞ[3], ÖZLEM GİRAY BOZKAYA[2],**

[1]DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, [2]DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ÇOCUK GENETİK BİLİM DALI, [3]DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ÇOCUK NÖROLOJİ BİLİM DALI,

Subkortikal band heterotopisi (veya 'çift korteks sendromu') serebral beyaz cevher içerisinde lokalize olan gri cevher şeritleriyle karakterize bir nöronal migrasyon bozukluğudur. Hastalıktan Xq23 üzerinde lokalize DCX ('doublecortin') geni mutasyonları sorumludur ve erkeklerde klasik kalın lizensefali kliniğine yol açarken kadınlarda rastgele X inaktivasyonuna bağlı olarak değişken bir klinik görülmektedir. Bu sunumda DCX heterozigot mutasyonu saptanmış bir kız olgunun klinik ve moleküler özellikleri sunulacaktır. 6 yaşında kız olgu; göz kararması, sabit bakakalma şeklinde tariflenen nöbet öyküsü nedeniyle kliniğimize başvurdu. Akraba olmayan anne-babanın ikinci çocuğuydu. Takipli ve sorunsuz bir gebelik sonucu miadında 3300 gr doğduğu öğrenildi. Doğum sonrası gelişim basamakları geriydi ve özellikle konuşma bozukluğu ön plandaydı. Fizik muayenede mikrosefali, uzun yüz, bitemporal darlık, düşük kulaklar, bulböz burun ucu ve bilateral ayaklarda pes planus varlığı görüldü. EEG'de bilateral parietooksipital bölgeden köken alan jeneralize olma eğiliminde aralıklı keskin yavaş dalga deşarjları izlendi. Kraniyal MR görüntülemesinde serebral beyaz cevherde diffüz laminer gri cevher heterotopisi görülmesi üzerine DCX genine yönelik moleküler analiz planlandı. Yeni nesil dizileme paneli sonucunda olguda DCX geni 3. ekzonunda, heterozigot, patojenik c.556C>T (p.R186C, rs587783562) varyantı saptandı. Yapılan aile taramasında bu varyantın de novo ortaya çıkmış olduğu görüldü. Literatürde 'doublecortin' proteininin en sık N ve C terminalindeki iki ayrı mikrotübül bağlanma bölgesi missense mutasyonları hastalık kliniğiyle ilişkili bulunmuş ve arjinin 186 varyantları bir 'hotspot' nokta olarak tanımlanmıştır. Hastamızda literatürdeki olgularla uyumlu şekilde mikrosefali, tüm korteks boyunca diffüz band heterotopisi bulunmakta iken literatürde belirtilmiş olan davranışsal anomaliler veya spastisite bulunmamaktaydı. Bu olgu ile nadir görülen DCX ilişkili subkortikal band heterotopi kliniği tartışılmak istenmiş ve genotip-fenotip korelasyonuna katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** SUBKORTİKAL BAND HETEROTOPİ, ÇİFT KORTEKS, DCX, EPİLEPSİ

# S-12 NADİR BİR İSKELET DİSPLAZİSİ: PİKNODİZOSTOZ TANISI ALAN İKİ KIZ KARDEŞ

**Sözel Bildiri /**

**Ceren Alavanda[1], Bilgen Bilge Geçkinli[1], Esra Arslan Ateş[1], Hamza Polat[1], Mehmet Ali Söylemez[1], Ahmet İlter Güney[1], Pınar Ata[1], Ahmet Arman[1],**

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Giriş: Piknodizostoz(#265800) ilk kez 1965'te Maroteaux ve Lamy tarafından tanımlanan, artmış kemik yoğunluğu, boy kısalığı, açık ve geniş ön fontaneller ve akroosteolizis ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir iskelet displazisidir. CTSK geninde görülen homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonlar fenotipten sorumludur. Yöntem: Periferik kandan DNA izolasyonu sonrası CTSK geninin 8 ekzonu ve ekzon-intron bağlantıları uygun primerler kullanılarak yeni nesil dizileme yöntemi ile analiz edildi. Saptanan mutasyon ebeveynlerinden ve benzer fenotipi olan kız kardeşinden Sanger dizileme yöntemi ile analiz edildi. Olgu: Beş yaşında kız hasta açık fontaneller ve boy kısalığı nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Prenatal, natal ve postnatal öyküsünde özellik yoktu. Gelişim basamakları normaldi.Dismorfik muayenesinde açık fontaneller, geniş alın, ekzoftalmus, mavi sklera, basık burun kökü, küçük çene ve diş yapısı, kısa el parmakları saptandı.Hastanın kırık öyküsü bulunmamaktaydı. Hastanın göz, işitme ve kardiyolojik muayenelerinde belirgin patoloji saptanmadı. Çekilen kemik grafilerinde artmış kemik yoğunluğu ile birlikte distal falankların akroosteolizisi belirgin olmamakla beraber hastamızın sol el 3. ve 5. distal falankslarında ve her iki ayak 5.falanksta saptandı . Hastanın kemik yaşı takvim yaşından bir yıl geride saptandı. Hastanın 1 yaşındaki kız kardeşinin fizik muayenesinde de açık fontaneller, geniş alın, alın sağ lateralinde hemanjiom, ekzoftalmus, mavi sklera, basık burun kökü, küçük çene ve diş yapısı, kısa el parmakları olmakla beraber ailede benzer başka öykü bulunmamaktaydı. Kız kardeşin radyografik incelemesinde el ve ayakların 5. falankslarında hafif akroosteolizis saptandı. Anne baba aynı köylü olmakla beraber aralarında bilinen bir akrabalık bağı bulunmamaktaydı. İndeks vakadan yapılan CTSK geni dizi analizi sonrası c.721C>T (p.R241X) mutasyonu homozigot olarak saptandı.Saptanan mutasyon veri tabanlarında patojenik olarak tanımlı idi.Anne, baba ve kliniği olan kız kardeşten segregasyon analizi sonucunda; anne ve baba saptanan mutasyon açısından heterozigot, kız kardeş homozigot saptandı. Sonuç: Piknodizostoz nadir görülen bir iskelet displazisi olmakla beraber iyi bir aile öyküsü ve fizik muayene ile özellikle distal falankların akroosteolizisi ve açık/geç kapanan fontaneller varlığında tanısı kolay konulabilen bir hastalıktır. Klinik tanının genetik analiz ile desteklenmesi ailede risk altında olan bireylerin taranması ve uygun genetik danışma verilmesi açısından önemli ve gereklidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Piknodizostoz, CTSK, İskelet Displazisi

## S-13 Marfan Sendromu Klinik Tanılı Olgularda Fibrilin-1 Gen Değişikliklerinin Yeni Nesil Dizi Analizi ile Araştırılması

**Sözel Bildiri /**

**Emine İpek CEYLAN[1], Esra IŞIK[2], Aslı ECE SOLMAZ[1], Tahir ATİK[2], Ferda ÖZKINAY[3], Özgür ÇOĞULU[4], Hüseyin ONAY[1],**

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, [3]2Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, [4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir,

Amaç: Marfan sendromu (MFS) kardiyovasküler, oftalmolojik ve iskelet bulgularının eşlik ettiği otozomal dominant bir tip 1 fibrillinopatidir. MFS'nin yaklaşık prevalansı 1/3000-1/10000 arasında olup, 15q21.1 de bulunan Fibrillin 1 gen (FBN1) mutasyonları sonucunda oluşur. MFS'deki yüksek klinik değişkenlik nedeni ile tanıda bir klinik tanı kılavuzu (revize Ghent kriterleri) kullanılmaktadır. Bu çalışmada klinik MFS tanısı koyulmuş hastalarda FBN1 gen varyantları ve fenotip-genotip korelasyonu araştırılması amaçlanmıştır. Materyal-metod: Klinik olarak MFS tanısı almış olan on olgu, Ocak 2018 ve Ağustos 2018 arasında moleküler analiz için moleküler laboratuvarımıza yönlendirildi. Tüm FBN1 gen ekzon ve ekzon-intron sınırları, hedeflenmiş yeni nesil dizileme platformu (Miseq, Illumina) kullanılarak dizilendi. Hastalık yapıcı olarak yorumlanan varyantlar klinik özellikler ve fenotip-genotip korelasyonu açısından değerlendirildi. Bulgular: On olgunun 8'inde hastalığa neden olan FBN1 gen varyantı tespit edildi. 8 varyanttan 4'ü daha önce tarif edilmiş iken (c.2585G> A (p.C862Y), c.529T> C (p.C177R), c.6037 + 2T> C, c.1633C> T.R545C) kalan 4 varyant yeni idi (c.6821G> T, c.1528_1531dup, c.7027delG, c.5077_5078insT). Bu yeni varyantlardan sistein kalıntısını etkileyen bir missense varyant [c.6821G> T (p.C2274F)] ve erken stop kodon oluşumuna neden olan bir varyantta [c.5077_5078insT (p.S1693MfsX10)] fenotip aort dilatasyonun eşlik ettiği klasik MFS ile uyumluydu. Diğer 2 yeni varyant [c.1528_1531dup (p.Y511FfsX23), c.7027_7027delG (s. V2343Cfs * 55)] erken stop kodon oluşumuna neden olmakta ve fenotip ise MFS'nin daha hafif klinik formu ile uyumluydu. Sonuç: Bu çalışma FBN1 mutasyon spektrumunu genişletmekte ve FBN1'in MFS patogenezindeki rolünü dört yeni mutasyonla vurgulamaktadır. Ayrıca, MFS olgularında hastalığa neden olan varyantların tespiti, tanı ve takip prosedürlerinin geliştirilmesi ve ailelere genetik tanı seçeneklerinin sunulmasına katkıda bulunacaktır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Marfan sendromu, Fibrillin-1, yeni nesil dizi analizi

## S-14 Pelizaeus-Merzbacher Hastalıklı İki Kardeş

**Sözel Bildiri /**

**Muserref Basdemirci[1],**

[1]Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Pelizaeus-Merzbacher hastalığı (PMH), proteolipid protein 1 genindeki mutasyonlar (PLP-1) sonucu ortaya çıkan, santral sinir sisteminin (SSS) dismyelinizasyonu ile karakterize, X'e bağlı resesif bir hastalıktır. Hastalığın belirgin klinik özellikleri hipotoni, nistagmus, motor gelişim geriliği, spastik kuadripleji, ataksi ve zeka geriliğidir. 10 yaşında erkek hasta mental motor gerilik, nistagmus, spastik parapleji bulguları ile değerlendirildi. Beyin MR bulguları hipomyelinizasyon ile uyumluydu. Benzer klinik belirtiler hastanın erkek kardeşinde ve dayısında da mevcut idi. Hastanın anne ve babası sağlıklıydı ve aralarında akrabalık yoktu. PLP-1 geni MLPA analizi planlanan hastanın genetik analiz sonucunda ekzon 2-8 duplikasyon tespit edilmesi ile PMH tanısı kesinleştirildi. Erkek kardeşi ve annesinde de PLP-1 geninde duplikasyon tespit edildi. PMH SSS'nin yavaş ilerleyici dismyelinizan bir hastalığıdır. Oldukca nadir görülüp, genel prevalansı bilinmemekle birlikte ABD'de prevalans 1/200000-500000 erkek çocuk olarak tahmin edilmektedir. Her ne kadar spesifik ve patognomonik klinik bulguları olmasa da beyin MR'da T2 ağırlıklı görüntülerdeki sinyal artışı tanı için yardımcıdır. Hastalığın oldukça nadir görülmesi sebebiyle, özellikle infantil dönemde hipotoni, anormal göz hareketleri, psikomotor gerilik ve spastisite bulguları olan erkek hastalarda PMH olasılığı akılda tutulmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Pelizaeus-Merzbacher hastalığı, anormal göz hareketleri, spastisite, dismyelinizasyon

# S-15 OBEZ ÇOCUKLARDA VE ADÖLESANLARDA LEPTİN(+ 19) AG, LEPTİN( 2548) GA VE LEPTİN RESEPTÖR GLN223 ARG GEN POLİMORFİZMİNİN, OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM İLE İLİŞKİSİ

**Sözel Bildiri /**

**Serap bilge[1],**

[1]Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi,

Obezite kabul edilir ölçülerin üzerinde aşırı yağlanma durumudur ve bilindiği üzere multifaktöriyel bir sağlık sorunu olup genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucu olarak ortaya çıkan klinik bir durumdur. Metabolik sendrom merkezi ya da abdominal obezite, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL-K ve yüksek açlık glukoz düzeylerinden en az üçüne sahip olunması olarak tanımlanmaktadır. Leptin, dolaşımdaki miktarı vücuttaki yağ kütlesi ile orantlı olan metabolik ve nöroendokrin bir hormondur. Gıda alımını azaltarak ve enerji harcanmasını artırarak vücut ağırlığını, homeostazını düzenlemektedir. Leptin geninde bulunan birçok polimorfizmin obezite ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın amacı obez çocuklarda ve adölesanlarda Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA ve Leptin Reseptör Gln 223 Arg Gen polimorfizminin obezite ve metabolik sendrom ile ilişkisinin belirlenmesidir. Yöntem-Gereç: Çalışmaya Eylül 2014 - Mart 2015 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Kliniği'ne başvuran obezite tanısı alan 174 hasta ve 150 sağlıklı çocuk dahil edildi. Bütün olguların yaşları 6 ile 17yaş arasında idi. Olguların antropometrik ölçümleri, klinik ve laboratuar sonuçları kaydedildi. Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA ve Leptin Reseptör Gln 223 Arg Gen polimorfizminin genotiplendirmesi Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemi ile gerçekleştirildi. Bulgular: Obez çocuklarda yaş ortalaması 11,6±2,79 yıl iken, sağlıklı kontrol grubunda 10,95± 3,36 yıl olarak saptandı. Leptin( +19) AG, Leptin (2548) GA gen polimorfizm ve obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı, $p > 0,05$ olarak bulundu. Leptin Respetör Gln 223 Arg Genom GG, AG ve AA, obezlerde 24 [%16,5] , 54 [%37] ve 68 [%46,5] iken, kontrol grubunda 18 [%12] 77 [%51] ve 55 [%37] idi. p değeri $p < 0,05$ olarak saptandı. Leptin (+19) GA, Leptin ( 2548 ) GA ve Leptin Reseptör Gln 223 Arg polimorfizm ile metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı $p > 0,05$. Sonuç: 20 yılı aşkın süredir yapılan araştırmalar vücut ağırlığının belirlenmesinde genetik faktörlerin çok önemli roller oynadığını ifade etmektedir. Yaptığımız çalışmada Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA gen polimorfizim ile obezite ve metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişiki bulunmadığı ancak bizim çalışmaya dahil ettiğimiz obez grupta Leptin Reseptör Gln 223 Arg polimorfizm ile obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişiki olduğu,ancak ilişki metabolik sendrome ile yok

**ANAHTAR KELİMELER:** Leptin, Obezite, Metabolik sendrom, Polimorfizm. PCR

## S-16 SCHAAF YANG SENDROMU

**Sözel Bildiri /**

**Ceren Alavanda[1], Esra Arslan Ateş[1], Hamza Polat[1], Bilgen Bilge Geçkinli[1], Mehmet Ali Söylemez[1], Ahmet İlter Güney[1], Pınar Ata[1], Ahmet Arman[1],**

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Giriş: Schaaf-Yang Sendromu belirgin hipotoni, entellektüel yetersizlik ve el eklemlerinde kontraktür ile karakterize otozomal dominant kalıtımlı bir hastalıktır. Fenotipten sorumlu olan MAGEL2 geni Prader-Willi Sendromu(PWS) kritik domaininde (15q11-q13) yer alan beş protein kodlayan genden biridir.Paternal alleldeki tek ekzon içeren MAGEL2 geninin erken sonlanma mutasyonları Schaaf Yang Sendromu(SYS) fenotipinden sorumludur. Method: Periferik kandan DNA izolasyonu sonrası MAGEL2 geni yeni nesil dizileme yöntemi ile dizilendi. Saptanan mutasyon ebeveynlerden Sanger dizileme yöntemi ile analiz edildi . Olgu: On aylık erkek hasta el parmaklarında kontraktür ve hipotoni nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Dış merkezde Edwards Sendromu şüphesi ile yapılan karyotip incelemesi normal sonuçlanan hastanın prematür doğum öyküsü mevcuttu.Mekonyum aspirasyonu ve hipoksi nedeniyle 4,5 ay kuvöz bakımı bulunan hasta yutma refleksi olmaması nedeniyle dış merkezde Perkütan Endoskopik Gastrostomi (PEG) operasyonu geçirmişti. Gelişim basamaklarında belirgin gerilik olan hasta desteksiz oturamamakla beraber antropometrik ölçümlerinin hepsi 3 persantilin altında idi. Anne ve babası arasında akrabalık mevcut değildi. Dismorfolojik muayenesinde; nistagmus, belirgin alın yapısı, artmış biparietal mesafe, düşük ense saç çizgisi, küçük çene yapısı, el parmaklarında kontraktür, her iki elde tek transvers çizgi, küçük el ve ayak parmakları, ayaklarda konjenital vertikal talus deformitesi, belirgin hipotoni, mikropenis ve iki taraflı inmemiş testis saptandı. Elektroensefalografisi normal olan hastanın ekokardiyografisinde Patent Foramen Ovale, Hafif Trikuspid Yetmezliği ve Hafif Pulmoner Hipertansiyon saptandı. Çekilen batın ultrasonografisinde(USG) patoloji saptanmayan hastanın kraniyal USG'sinde 3 mm koroid pleksus kisti mevcuttu. Göz muayenesinde nistagmus dışında patoloji olmamakla beraber hastanın BERA testi sonucunda sol kulakta patoloji saptandı. PWS açısından yapılan metilasyon testi sonucu normal olan hastaya SYS ön tanısı ile yapılan MAGEL2 geni analizinde heterozigot c.1882C>T (p.Gln628*) daha önce tanımlanmamış mutasyonu saptandı. Hastanın ex olması nedeni ile aile segregasyon analizi için takibe gelmeyi reddetti. Sonuç: SYS nadir bilinmekle beraber PWS ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken bir sendromdur. SYS, PWS ile ortak fenotipik özellikler göstermekle beraber eklem kontraktürleri, hiperfajinin bulunmaması ve otizm spektrum hastalıklarının daha yüksek oranda görülmesi ile PWS'dan ayrılır.Klinik şüphesi olan hastalara mutlaka MAGEL2 geni dizi analizi planlanmalı ve aileye uygun genetik danışma verilmelidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Prader Willi Sendromu, Schaaf Yang Sendromu, MAGEL2, Hipotoni

## S-17 MULTİPLE EXOSTOSES SENDROMLARINDA GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ

**Sözel Bildiri /**

**İbrahim Akalın[1], Burcu Tabakçı[2], Kenji Kurosawa[3], Gen Nishimura[4], [1], Wim Wuyts[5], Nursel Elçioğlu[6],**

[1]İstanbul Medeniyet Üniveristesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Turkey, [2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları, Turkey, [3]Kanagawa Children's Medical Center, Department Of Medical Genetics, Japan, [4]Center For Intractable Diseases, Saitama Medical University Hospital, Saitama, Japan, [5]University Of Antwerp, Department Of Medical Genetics, Belgium, [6]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları, TurkeyMarmara Üniversitesi Tıp FakültesiÇocuk Genetik Hastalıkları, Turkey,

Herediter Multiple Exostoses (HME) sendromları gerek çocukluk çağında gerekse erişkin dönemde tanı alan kalıtsal iskelet sistemi hastalıklarındandır. Büyüme plakları yakınındaki kemiğin çoklu kıkırdak kaplı projeksiyonları olan ekzofitik kitle gelişimi ile karakterize olup uzun ve yassı kemiklerin tutulumu gözlenir. Klinikte ağrı ve fonksiyonel problemlere ek özellikle önkol deformiteleri ile karşılaşılan olgularda yaklaşım cerrahi müdahale ile sınırlıdır. En önemli komplikasyonu osteokondrom gelişimi olan HME sendromlarında heparan sülfat polimerizasyonunda rol alan exostosin glikosiltrasferazları kodlayan EXT1 ve EXT2 tümör supressor genleri suçlanmış olup lokus heterojenitesi mevcuttur. Halen genotip-fenotip ilişkisinin önemli olduğu hastalıkta dokuz aileden 20 Multiple exostozlu hastamızın klinik, radyolojik ve moleküler bulgularını genotip-fenotip ilişkisi açısından değerlendirdik. Not: Bu çalışma 217S675 nolu TÜBİTAK projesi ile desteklenmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Herediter Multiple Exostoz, İskelet Displazisi, osteokondrom, EXT1, genotip-fonotip ilişkisi

## S-18 Stüve-Wiedemann Sendromu Tanısı Konulan Beş Aile

**Sözel Bildiri /**

**Gizem Ürel Demir[1], Özlem Akgün Doğan[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Yasemin Alanay[1], Koray Boduroğlu[1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi,

AMAÇ Stüve-Wiedemann sendromu epizodik hipertermi, yutma disfonksiyonu, solunum yetmezliği ve iskelet bulguları ile karakterize otozomal resesif geçişli bir bozukluktur. Dudak büzerek ağlama şekli, fungiform papillaların eksikliğine bağlı düz dil yapısı, ağrı duyusunda azalma ve dilde ülserler gözlenebilmektedir. İskelet bulguları arasında osteoporoz, skolyoz, kamptodaktili, uzun kemiklerde eğrilik ile kortikal kalınlaşma ve eklem kontraktürleri yer almaktadır. Etiyolojiden kromozom 5p13 bölgesinde yer alan LIFR (leukemia inhibitory factor receptor) genindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. BULGULAR Bölümümüzde Stüve-Wiedemann sendromu tanısı konularak izlenen 5 hastanın başvuru yaşları 3 ay ile 5 yaş 8 ay arasında değişmekteydi. Hastaların tamamına klinik özellikleri ile ilk başvuru anında tanı konuldu. Akraba evliliği 4 (%80) hastanın ailesinde mevcuttu. Hastaların 3'ünde (%60) ataklar şeklinde olan ateş yakınması bulunmakta iken tamamında solunum sıkıntısı ve yutma disfonksiyonu saptandı. Hastaların tümünde uzun kemiklerde eğrilik gözlenmekle birlikte 4'ünde (%80) kamptodaktili, 3'ünde (%60) dudak büzerek ağlama biçimi tespit edildi. Bir hastada eklemlerde şişlik saptandı. SONUÇLAR Hastaların tümünde LIFR geni dizi analizinde homozigot veya bileşik heterozigot olarak bulunan patojenik mutasyonlar saptandı. En sık gözlenen mutasyonun literatürde daha önce hastalık ile ilişkili olarak bildirilmiş c.2074C>T (p.Arg692Ter) mutasyonu olduğu dikkat çekti. TARTIŞMA Stüve-Wiedemann sendromu epizodik hipertermi ve paradoksal terleme gibi otonomik disfonksiyon bulguları, solunum sıkıntısı, yutma disfonksiyonu ve iskelet sistemi bulguları ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında mutlaka akılda tutulmalıdır. Hastalarımızda en sık saptanan mutasyon olan c.2074C>T (p.Arg692Ter) mutasyonunun Türk toplumunda kurucu etkisiyle ön plana çıkmış olabileceği düşünülmüştür.

**ANAHTAR KELİMELER:** Stüve-Wiedemann Sendromu, LIFR, epizodik hipertermi, uzun kemiklerde eğrilik

## S-19 İnfantil başlangıçlı multisistem nörolojik, endokrin ve pankreatik hastalık IMNEPD) : İki olgu sunumu

**Sözel Bildiri /**

**Esra Ülgen Temel[1], E. Ferda Perçin[2], Mehmet Ali Ergün[2], Kıvılcım Gücüyener[1],**

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, [2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı,

Nöropati temel olarak periferik sinir hasarının görüldüğü bir tablodur. Etyolojisi oldukça çeşitlidir. Demyelinizan sensorimotor nöropatinin oldukça nadir bir sebebi de yeni tanımlanan bir hastalık olan İnfantil başlangıçlı multisistem nörolojik, endokrin ve pankreatik hastalık (IMNEPD) tır. İlk vakalar Hu ve arkadaşları tarafından 2014 yılında tanımlanmıştır ve Peptidyl-tRNA hydrolase 2 gene (PTRH2) deki homozigot mutasyonun bu hastalığa sebep olduğu bildirilmiştir. PTRH 2 diğer adıyla BIT1 (Bcl-2 inhibitor of transcription 1) temel olarak hücrenin sağ kalımını apopitozu etkileyerek sağlar. PTRH2 geni çeşitli yolaklar aracılığıyla ekstrasellüler matrix ile bağlanma kaybına bağlı hücre ölümünü (anoikis) düzenler. Bu yolaklar arasında PI3K-AKT-NFkB yolağı, Bcl2 transkripsiyonunun indüklenmesi ve ERK fosforilasyonunun inhibe edilmesi sayılabilir.IMNEPD otozomal resesif kalıtım gösteren multisitem bir hastalıktır. Vakaların ortak özellikleri arasında postnatal mikrosefali, fasial dismorfizm, işitme bozukluğu, motor gelişme geriliği, distal baskın güçsüzlük, periferik sensorimotor nöropati, ataksi ve endokrin bozukluklar sayılabilir. Literatürde şuana kadar 15 tanımlanmış vaka bulunmaktadır. Bu bildiride akraba evliliği sonucu dünyaya gelmiş ve nöropati ve işitme kaybı ile takip edilen ve genetik olarak IMNEPD tanısı alan iki kardeş sunulacaktır. OLGU1 16 yaş erkek hasta.Konuşma ve işitme problemi infant dönemden itibaren varmış. Senserinöral işitme kaybı tanısı almış.4 yaş civarında davranış problemleri başlamış bunun için medikal tedavi almış (risperidon). Hafif mental gerilik varmış. Hastanın 6 yaşında gözlerinde seyirme ve dalma şeklinde nöbetleri başlamış EEG de jeneralize epileptik bozukluk ile uyumlu bulgular görülmüş ve anti epileptik tedavi başlanmış. Hastanın zaman içinde ekstremitelerinde kontraksiyonlar, şekil bozuklukları, fonksiyon kayıpları gelişmiş. Distal kaslarda daha belirgin fonksiyon kayıpları olmuş. Hastanın hipotiroidisi mevcutmuş ve bunun içi tedavi alıyormuş.Hastanın kliniğinden sensorimotor nöropati düşünülmüş ve bu açıdan takip edilirken yapılan EMG de sensoriyel ağırlıklı sekonder aksonal dejenerasyon un eşlik ettiği ağır derecede kronik sensorimotor demyelinizan polinöropati ile uyumlu bulgular bulunmuş. OLGU2 6 yaş kız hasta Sensorinöral İsitme kaybı infant dönemde tanı almış.Konuşma geriliği ve gelişimsel gecikme mevcut. Hipotiroidi nedeniyle tedavi alıyor. EMG demyelinizan motor ve ve duyusal polinöropati ile uyumlu bulunmuş Hastalara herediter sensorimotor nöropati nedeniyle genetik çalışma yapılmış ve PTRH2 geninin (NM_016077) 2. Ekzonunda c.269_270delCT (p.Ala90GlyfsTer13) homozigot varyantı saptanmıştır. Nadir rastlanan ancak vakaların coğrafyamız kaynaklı olması nedeniyle dikkat çekmek için bu olgular sunulmuştur.

**ANAHTAR KELİMELER:** IMNEPD, nöropati, PTRH2, BIT1

## S-20 Guion-Almeida Tipi Mandibulofasiyal Dizostoz, Olgu Sunumu

**Sözel Bildiri /**

**ZEYNEP ESENER[1], İBRAHİM TEKEDERELİ[1], İSMAİL KÜRŞAT GÖKÇE[2], RAMAZAN ÖZDEMİR[2],**

[1]İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, [2]İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PEDİATRİ ANABİLİM DALI,

Amaç: Guion-Almeida tipi Mandibulofasiyal Dizostoz'lu bir olgu sunulmuştur. Metot: Tüm ekzom dizileme, sanger sekanslama yöntemleri kullanılmıştır. Bulgular: Bir günlük erkek olgu yenidoğan yoğun bakım ünitesinden mikrognati ve yarık damak klinik bulguları ile konsülte edildi. Aynı küçük yerleşim biriminden, aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne (44) babanın (52) dördüncü çocuğu olan olgunun antenatal öyküsünde mikrognati ve şiddetli polihidramnios bildirildi. Olgunun fizik muayenesinde tartısı 2250 gr (3-10 p), boyu 46 cm (25 p) ve baş çevresi 31,5 cm (3-10 p) olarak saptandı. Ön fontanel 0,2x0,2 cm, arka fontanel kapalı, geniş alın, belirgin burun kökü, hipertelorizm, downslanting palpebral fissürler, mikrognati, yarık damak, düşük- displastik kulaklar, overfolded kulak heliksleri, kulak önünde bilateral çoklu 'skin tag' ve sol ayakta parmak pozisyon anomalisi saptandı. İkinci ayında yapılan muayenesinde baş çevresi persentili düzeltilmiş olarak -2,79 SD idi. Beyin MR görüntülemesinde bilateral oksipital horn beyaz cevherlerde ve frontal horn komşuluğunda hipomiyelinizasyonla uyumlu olabilecek odaklar saptandı. Üriner sistem ultrasonografisinde sol renal pelvis belirgindi. Ayırıcı tanıda; mikrodelesyon-duplikasyon sendromları ve Mandibulofasiyal Dizostoz Guion-Almeida tipi, Treacher Collins sendromu, Kraniyofasiyal Mikrozomi ayırıcı tanıları düşünüldü. Karyotip analizi 46,XY olarak belirlenirken array CG'de ise delesyon/duplikasyon saptanmadı. Yapılan Tüm Ekzom Dizileme analizinde olguda EFTUD2 geninde de novo c.2813G>A mutasyonu saptandı. Sonuç: ACMG kriterlerine göre 'Class III' olarak saptanan mutasyonlarda biyoinformatik ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi önerilir. Mikrognati ve mikrosefali birlikteliğinde ayırıcı tanıda Mandibulofasiyal Dizostoz Guion-Almeida tipi de göz önünde bulundurulmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Mikrognati, Mikrosefali, Tüm Ekzom Dizileme, Mandibulofasiyal Dizostoz Guion-Almeida tipi

# S-21 HEREDİTER MUTİPLE EKZOSİTOZ OLGULARINDA KLİNİK BULGULARIN ve EXT1 VE EXT2 MUTASYON SPEKTRUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Sözel Bildiri /**

**Esra IŞIK[1], Durdugül AYYILDIZ EMECEN[1], Andaç ALSİNA[2], Özgür Mert BAKAN[2], Levent KÜÇÜK[2], Tahir ATİK[1], Feriştah Ferda ÖZKINAY[1],**

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Genetik Bilimdalı, [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Bilim Dalı,

Herediter multiple ekzositoz (HME), kas iskelet sistemini tutan, otozomal dominant kalıtılan çocukluk çağının nadir bir genetik hastalığıdır. İnsidansı 1/50000'dir. Herediter multiple ekzositoz; uzun kemiklerin, kostaların ve vertebraların büyüme plaklarının yanında oluşan osteokondromlar ile karakterizedir. Hastalığın etyolojisinden EXT1 ve EXT2 genindeki patolojik varyasyonlar ve delesyonlar sorumludur. Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda moleküler tanısı konup takip edilen 8 farklı aileden 11 HME olgusunun, klinik ve moleküler özellikleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda yer alan 11 olgunun 4 tanesi kız, 7 tanesi erkekti. Fizik muayenede olguların tümünün çok sayıda osteokondromları mevcuttu. Hastalarda gerçekleştirilen EXT1/EXT2 moleküler dizi analizinde 8 farklı aileden toplamda 7 farklı varyant tespit edildi. Olguların 8 tanesinde EXT1 geninde, iki tanesinde EXT2 geninde bir olguda da her iki gende varyant tespit edildi. Bu varyantların iki tanesi frameshift, 2'si missense, 2'si nonsensti. Bir varyant inframe delesyondu. Bulunan varyantlardan EXT2 genindeki c.832G>A(p.Glu278Lys) ve 564_566del(p. Leu188del ) ve EXT1 genindeki c.649_662del (p.Ala217GlnfsTer3) daha önceden veritabanlarında ve literatürde bildirilmemişti. Bir hastada EXT1 geninde c.1016G>A ve EXT2 geninde c.832G>A varyantı birlikte bulunuyordu Bu çalışma ile HME olgularında mutasyon spektrumu açısından devam eden çalışmanın öncül verileri sunulmaktadır. Nadir hastalıklar için yeni geliştirilen tedaviler ve ailelere uygun, kapsamlı genetik danışma verilebilmesi açılarından moleküler etiyolojinin belirlenmesi önemlidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** ekzositoz, osteokondrom

## S-22 3MC Sendromlu Bir Olgu: COLEC11 Geninde Yeni Bir Mutasyon

**Sözel Bildiri /**

**Hande Kulak[1], Huri Sema Aymelek[1],**

[1]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,

3MC Sendromu, belirgin yüz özellikleri (blefarofimoz, blefaroptoz, yüksek kemerli kaşlar), yarık dudak ve damakla karakterize nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. 3MC sendromunun diğer özellikleri postnatal büyüme geriliği, zihinsel yetersizlik, kraniyosinostoz, radioulnar sinostoz, genital ve vezikorenal anomalilerdir. 3MC sendromu nadir görülen bir hastalıktır; prevalansı bilinmemektedir. 3MC sendromu, COLEC10, COLEC11 veya MASP1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanabilir. Kromozom 2p25.3'de yer alan COLEC11, CL-K1 proteinini kodlayarak lektin kompleman yolunda rol oynayan bir gendir. Bu yolun, vücudun erken gelişimi sırasında, hücrelerin göçünü yönlendirmeye yardımcı olduğu düşünülmektedir. İki yaşında erkek hasta, kliniğimize dismorfik özellikleri nedeniyle yönlendirilmişti. Aralarında birinci derece akrabalık olan anne-babanın, IVF yöntemi ile olan tek çocuğuydu. Hastanın fizik muayenesinde hipertelorizm, blefarofimoz, epicantus inversus, korneal opasite, umblical herni, diastazis rekti ve hipospadias tespit edildi. X-Ray incelemede skolyoz, radioulnar synostos vardı. Hastaya klinik özellikleri göz önüne alınarak 3MC sendromu ön tanısı kondu. Moleküler analiz sonucunda hastada COLEC11 geninde daha önce tanımlanmamış, c.80_92delCGGCTGGCGATGA (p.Ala28Profs * 69) delesyonu homozigot olarak saptandı. Ebeveyn analizi anne ve babanın bu mutasyon için heterozigot olduğunu gösterdi. Biz bu raporda, hastamızın bulguları ve COLEC11 geninde bulunan yeni mutasyon ile literatüre katkıda bulunmayı ve bu nadir hastalığın genotip-fenotip korelasyonuna ışık tutmayı amaçladık.

**ANAHTAR KELİMELER:** 3MC Sendromu, COLEC11 Gene, Yeni mutasyon

## S-23 GEFS+ Tip 2'den Etkilenmiş Bir Ailede SCN1A Mutasyonu ve Eksik Penetrans

**Sözel Bildiri /**

**Akçahan Akalın[1], Büşra Aydın[2], Gizem Ürel Demir[1], Ekim Zihni Taşkıran[2], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine [1], Mehmet Alikaşifoğlu[2], Koray Boduroğlu[1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Anabilim Dalı, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Jeneralize epilepsi ile febril konvülziyon birlikteliği sendromu tip 2 (generalized epilepsy with febrile seizures plus syndrome; GEFS+ 2, MIM #604233), çocuklarda febril konvülziyon, erişkinlerde afebril konvülziyonlarla karakterize otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Kromozom 2q24 üzerinde yer alan SCN1A genindeki heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır. Voltaj bağımlı sodyum kanalları özellikle beyin dokusunda yoğun olarak bulunur ve nöronların sinyal iletiminde görev alır. SCN1A geni bu voltaj bağımlı sodyum kanallarını kodlayan gen ailesindendir. Bu gene ait mutasyonların bir dizi epilepsi sendromuna yol açtığı bilinmektedir. SCN1A mutasyonu ile ilişkilendirilen epilepsi sendromları Dravet sendromu olarak da bilinen süt çocukluğu döneminin şiddetli myoklonik epilepsisi (SMEI; MIM# 607208), atipik/sınırda myoklonik epilepsi (SMEB; borderline SMEI), çocukluk çağının dirençli jeneralize tonik-klonik epilepsisi (intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures; ICEGTC) ve GEFS+ tip 2'dir. SCN1A'da bilinen mutasyonların büyük çoğunluğu süt çocukluğu döneminin şiddetli myoklonik epilepsisine neden olmakta ve hastaların %33-100'üne mutasyonun eşlik ettiği bilinmektedir, mutasyonların %95'i de novo mutasyondur. GEFS+ tip 2 hastalarının %5-10'unda SCN1A mutasyonu gösterilmiştir, mutasyonların hepsi missense mutasyonlardır ve bu mutasyonlar eksik penetrans gösterebilmektedir. GEFS+ tip 2'de bulgular oldukça değişken olup basit febril konvülziyon , 6 yaş üstünde ateşle tetiklenen jeneralize konvülziyon (tonik-klonik, absans, myoklonik veya atonik) veya fokal nöbet gibi oldukça geniş bir spektrumda görülebilir. Kliniğimize dirençli epilepsi nedeniyle başvuran üç kardeşte ve klinik bulgusu olmayan annelerinde tüm ekzom dizi analiziyle SCN1A geninde heterozigot bir mutasyon saptanmıştır. Annede klinik bulgu olmaksızın SCN1A geninde heterozigot mutasyon saptanması eksik penetrans ile ilişkilendirilmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** SCN1A, GEFS+ Tip 2, eksik penetrans

## S-24 CPLANE1 (C5orf42) geninde c.3545delA ve c.7400+1G>A mutasyonlu OFD TipVI kliniği olan ilk vaka.

**Sözel Bildiri /**

**Ayşegül Yılmaz[1], Ümmet Abur[2], Methiye Gönül Oğur[3],**

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, [2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, [3]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı/Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Giriş: Oro-fasio-dijital Sendrom tip VI (OFD tip VI) Joubert Sendromu ve Joubert Sendromu ilişkili bozuklukların nadir görülen bir alt tipidir. Bu sendrom, "Molar Diş Bulgusu" ile birlikte; 1) Dilde hamartom ve/veya ekstra lingual frenilum ve/veya üst dudakta çentik, 2) Mezoaksiyel polidaktili, 3) Hipotalamik hamartom bulgularının en az birinin olması ile tanımlanmaktadır(1). Vaka: Multipl konjenital anomali nedeni ile 2 günlükken değerlendirilen erkek olgunun, prenatal dönemde FUSG'de Dandy Walker Malformasyonu tespit edildiği öğrenildi. Doğumdan hemen sonra başlayan hipotonisitesi mevcuttu ve anormal solunum paterni olduğu gözlendi. Klinik incelemede sol elde mezoaksiyel polidaktili, sağ el 4. ve 5. parmak arasında komplet sindaktili, her iki ayakta polidaktili (heptadaktili) ve duplike baş parmak, dilde hamartom ve lingual frenula tespit edildi. Beyin MR' da "molar diş bulgusu" ve oksipital ensefalosel tespit edildi. Mevcut klinik bulgular ile OFD tip VI düşünüldü. Moleküler analizde CPLANE1 geninde c.3545del; p.N1182I* frameshift mutasyonu ve c.7400+1G>A splice site mutasyonu kompaund heterozigot olarak saptandı. Sonuç: CPLANE1 geninde mutasyonu olan vakaların 2/3'ünden fazlası pure Joubert Sendromu fenotipine sahip iken yalnız %24'ünün OFD tip fenotipine sahip olduğu bildirilmektedir(2). Daha önce pure JS kliniği ile ilişkilendirilen c.3545delA ve c.7400+1G>A mutasyonları, literatürden farklı olarak ilk kez bizim vakamızda OFD tip VI fenotipi ile ilişkilendirildi. CPLANE1 mutasyonu taşıyan vakalarda fenotipik farklılıktan modifiye edici genlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Referanslar: 1- Poretti A, Vitiello G, Hennekam RC, Arrigoni F, Bertini E et al., (2012). Delineation and diagnostic criteria of Oral-Facial-Digital Syndrome type VI. Orphanet J Rare Dis. 2- Romani M, Mancini F, Micalizzi A, Poretti A et al., (2015). Oral-facial-digital syndrome type VI: is C5orf42 really the major gene? Hum Genet.,134(1):123-6.

**ANAHTAR KELİMELER:** CPLANE1 (C5orf42) geni, OFD Tip VI, Joubert Sendromu ve JSRD, molar diş, dilde hamartom.

# S-25 VON WİLLEBRAND HASTALIĞI'NDA VWF GENİ MUTASYON SPEKTRUMU

**Sözel Bildiri /**

**Esra Işık[1], Durdugül Ayyıldız Emecen[1], Ekrem Ünal[2], Serap Karaman[3], Canan Albayrak[4], Neslihan Karakurt[4], Fahri Şahin[5], Kaan Kavaklı[6], Ferda Özkınay[1], Tahir Atik[1]**

[1]Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye , [2]Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, Türkiye, [3]Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye, [4]Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun, Türkiye, [5]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, [6]Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye,

Von Willebrand hastalığı (vWH), von Willebrand Faktör (vWF) eksikliği veya yapısal bozukluğundan kaynaklanan ve en sık olarak görülen kalıtsal kanama bozukluğudur. Hastalığın prevelansı %0.1-1 arasında bildirilmektedir. Hastalık vWF'nin kalitatif veya kantitatif bozukluk durumuna göre 3 alt tipe sınıflandırılmaktadır. Tam olmayan penetrans veya hafif vWF eksikliği sebebiyle bazı olgular asemptomatik olabileceği gibi özellikle Tip 3 olgularında hemofili benzeri ağır kanamalar ortaya çıkabilir. VWF dizi analizi ile Tip 1 olgularının %65'inde ve Tip 3 olgularının %80'inde hastalıktan sorumlu mutasyon saptanabilir. Bu çalışmada vWH tanısı ile takip edilen 15 ailenin moleküler analiz sonuçları sunulmuştur. Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na vWH ön tanısı ile yönlendirilmiş 15 aileden 23 olgu çalışmaya alındı. Olguların başvuru şikayetleri, klinik tipi ve laboratuvar bulguları hastane kayıtlarından elde edildi. Olguların kan örneklerinden standart yöntemler ile DNA izolasyonu yapıldıktan sonra VWF geni yeni nesil dizi analizi yöntemi ile dizilendi. Saptanan varyantlar HGMD (Human Genome Mutation Database) ve EAHAD-CFDB (EAHAD Coagulation Factor Variant Databases) veri tabanlarında araştırıldı. Tanımlı olmayan varyantların patojenitelerini değerlendirmek amacıyla in-silico analiz programları kullanıldı. Ailelere segregasyon analizi yapıldı. Çalışmaya alınan ailelerin 11'i Tip 3, 3'ü Tip 1 ve biri Tip 2B vWH kliniği göstermekteydi. vWF dizi analizi sonucunda 15 ailenin 12'sinde (%80) hastalık ile ilişkili 12 farklı varyant saptandı. Saptanan varyantların 4'ü frameshift, 4'ü missense, 3'ü nonsense ve biri de splice mutasyonuydu. Mutasyonlardan 4 tanesi daha önce veri tabanlarında tanımlanmamıştı. Bu araştırma VWF geni mutasyon spektrumunu değerlendiren bir ön çalışmadır. Genotip fenotip korelasyonun değerlendirilebilmesi için daha çok sayıda hastaya ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELER:** von Willebrannd hastalığı, VWF geni, mutasyon spektrumu

## S-26 Alport Sendromlu Olgularımızın Genetik Sonuçları

**Sözel Bildiri /**

**Tayfun Çinleti[1], Ceren Yılmaz[1], Gizem Yıldız[2], Altuğ Koç[3], Meral Torun Bayram[2], Elçin Bora[3], Özlem Giray Bozkaya[1], Ayfer Ülgenalp[3], Derya Erçal[1],**

[1]Çocuk Genetik BD, Çocuk Hastalıkları AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, [2]Çocuk Nefroloji BD, Çocuk Hastalıkları AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, [3]Tıbbi Genetik AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye,

Alport Sendromu'nun genetik etiyolojisini araştıran çocuk hasta verileri ülkemizde yetersizdir. COL4A3, COL4A4 ve COL4A5 genleri Alport Sendromu ile ilişkili olup, bu genlere ait patojenik değişimlerin, merkezimize başvuran indeks olgular ve ailelerinde araştırılması çalışmamızda amaçlanmıştır. 2018-2019 yılları arasında Çocuk Nefroloji Kliniği' nden Alport Sendromu ön tanısı ile merkezimize yönlendirilen 17 indeks olgu ve ailelerine yeni nesil dizi analizi yöntemi ile kodlayıcı bölgeleri hedefleyen, moleküler genetik analiz yapılmıştır. Klinik bilgiler ve genetik sonuç raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda 10 çocuk indeks vakada COL4A3 ve COL4A5 genlerine ait, klinik olarak anlamlı olabilecek değişimler saptanmıştır. Daha önce literatürde bildirilmemiş (novel) değişim dört olguda saptanmıştır. Bir olgunun kendisi ve babasında digenik değişim mevcuttur. Alport Sendromu ile ilişkilendirilmiş olan COL4A4 genine ait anlamlı bir genetik değişim hastalarımızda saptanmamıştır. Literatürde en sık görülen COL4A5 genine ait 3 patojenik değişim hastalarımızda gözlenmemiştir. Ülkemizde Alport Sendromu'na yönelik tanı amaçlı genetik testler özellikle COL4A3 ve COL4A5 genlerinin tüm kodlayıcı bölgelerini de içerecek şekilde tasarlanmalıdır. Klinik şüphe halinde, patojenik değişim saptanmayan olgularda özellikle COL4A5 genine yönelik delesyon veya duplikasyonun araştırılması uygundur. Klinik önemi bilinmeyen ve novel değişimleri taşıyan olguların klinik bilgileri literatüre katkı olarak sunulmuştur.

**ANAHTAR KELİMELER:** Alport Sendromu, Herediter Nefrit, COL4A3, COL4A4, COL4A5

# S-27 RETİNİTİS PİGMENTOSALI OLGULARIMIZIN GENETİK SPEKTRUMU

**Sözel Bildiri /**

**Melike Ataseven Kulalı[1], Hande Özkalaycı[2], Altuğ Koç[3], Özlem Giray Bozkaya[4], Taylan Öztürk[5], Ayfer Ülgenalp[6], Derya Erçal[7],**

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.B.D, Çocuk Genetik B.D, [2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A .B.D, [3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.B.D., [4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.B.D, Çocuk Genetik B.D Tıbbi Genetik B.D, [5]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.B.D, [6]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.B.D, [7]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.B.D, Çocuk Genetik B.D, Tıbbi Genetik B.D,

Retinitis pigmentosa (RP), retina dokusunda öncelikle rod daha sonra kon hücrelerinin ilerleyici disfonksiyonu, hücre kaybı ve atrofisi ile karakterize klinik ve genetik olarak heterojen, kalıtsal retina dejenerasyondur. Prevelansı dünya genelinde 1/4000'dir. İlk semptomu niktalopi (gece körlüğü) olup bunu periferik görmenin kademeli kaybı izler. Sonunda tünel görme ve tam görme kaybı oluşabilir. Semptomlar çocukluk döneminden erişkin döneme kadar değişik yaşlarda ortaya çıkabilir. Sadece görme kaybının olması sendromik olmayan retinitis pigmentosa olarak adlandırılır ve olguların %70-80'ini oluşturur. Sistemik hastalıkla birlikteliği sendromik retinitis pigmentosa olarak adlandırılır. Retinitis pigmentosanın %15-25'i otozomal dominant (%20-30 RHO), % 5-20'si otozomal resesif (%15 USH2A), % 5-15'i X'e bağlı (%70-90 RPGR) kalıtılır. Digenik kalıtım çok nadir görülür. Olguların %40-50'sinde geçiş şekli bilinmemektedir. Retinitis pigmentosa tanısı ile polikliniğimize yönlendirilen 21 çocuk hastaya RP paneli çalışıldı. Altı hastada patojenik mutasyon (NR2E32+USH2A, RP1, ABCA4, RHO, RDH12, CRB1+ C2ORF71) saptandı. Bu hastaların yaşları 2-12 arasında olup, beşi erkek biri kızdı ve ek başka hastalıkları yoktu. Olgularımızdan birinde otozomal dominant, dördünde otozomal resesif kalıtım şekli saptandı. Bir hastamızda da CRB1 geninde iki heterozigot mutasyon bulundu ve aile analizi yapılarak birleşik heterozigotluk gösterildi. Günümüzde RP tedavisi tam olarak yapılamamakta ve destek tedavi ile yönetilmektedir. Tedavi için retina pigment epiteli ve fotoreseptör transplantasyonu, elektronik protezler, erken evrelerde farmakolojik tedavi, beslenme, antioksidan ve gen tedavisi ile ilişkili çoğunluğu hayvan modelleri üzerinde olan bazıları da insanlarda yapılan çok sayıda araştırma mevcuttur. Yakın zamanda FDA bialelik RPE65 mutasyonları için gen tedavisini onaylamıştır ve bu tedavi ile bazı hastalarda görme fonksiyonu iyileşmiştir. Fakat RPE65 mutasyonları RP'nin nadir bir nedenidir ve hastalarımızda saptanmamıştır. Günümüzde RPGR, PDE6B, MERTK, RLBP1 genleri ile ilgili faz I-II gen tedavi çalışmaları devam etmektedir. Birçok gen için gen tedavisinin görme fonksiyonunu iyileştirmekten çok hastalığın ilerlemesini yavaşlatması veya durdurması beklenmektedir. Gen tedavisi olan birkaç hastalıktan biri olması ve son zamanlarda bu konuda kaydedilen gelişmeler ışığında RP'yi hatırlatmak istedik.

**ANAHTAR KELİMELER:** Retinitis pigmentosa, gen tedavisi RPE65

## S-28 WAC geninde tanımlanan yeni bir varyant ve DeSanto-Shinawi Sendromu

**Sözel Bildiri /**

**Ecenur Tuç[1], Şehime Gülsün Temel[2], Yasemin Alanay[3],**

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, [2]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, [3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı,

Amaç: DeSanto-Shinawi (DESSH; MIM #616708) sendromu erken çocukluk döneminde görülen global gelişim geriliği, geniş ve yüksek alın, basık burun kökü ve derin yerleşimli gözler gibi dismorfik özellikler ile karakterize olan, WAC genindeki patojenik varyantlar ile ilişkilendirilen bir durumdur. Bu sendromun klinik özellikler arasında; hipotoni, işitme ve görsel anomaliler, gastrointestinal ve davranışsal problemler bulunmaktadır. Bu bildiride, DESSH tanısı konmuş bir infant üzerinden WAC geninde tespit edilmiş yeni bir varyant tanımlanmaktadır. Bulgular: Global gelişim geriliği, jeneralize hipotoni ve dismorfik yüz bulgular nedeniyle Çocuk Genetik Polikliniği'ne başvuran 14 aylık kız bebek, 38 yaşındaki annenin 1.gebeliğinden 1.yaşayan olarak, miadında, sezaryen ile dünyaya gelmişti. İlk değerlendirmede; elden ele geçiriyor, ismine bakıyor, gülümsüyor, eliyle yiyebiliyordu. 5 aylıkken dönmediği için fizik tedaviye başlanmış, 8 aylıkken desteksiz oturmaya başlamıştı. Fizik muayenesinde, alın geniş ve yüksek, burun kökü basık, dil büyük ve dışarı çıkık, el ve ayaklar küçük ve elin 5.parmaklarında klinodaktili mevcuttu. Jeneralize hipotonisitesi dikkat çekiyordu ve derin tendon refleksleri hipoaktifti. Aile son zamanlarda kabızlığı olduğunu ve uyku sırasında çığlık atarak uyandığını belirtti. Manyetik rezonans görüntülemede, korpus kollozum hafif hipoplazik ve sol lateral ventrikül sağa göre asimetrik olarak raporlandı. EEG ve metabolizma tetkilerinde bulguları açıklayıcı özellik yoktu. Global gelişim geriliği ve minör dismorfik bulgular nedeniyle istenen kromozomal array testinde kopya sayısı değişikliği saptanmadı. Bir sonraki aşamada hastaya Tüm Ekzom Dizilime (WES) yapıldı. WES sonucunda hastada WAC geninde daha önce tanımlanmamış olan patojenik bir varyant (NM_016628.4:p.Thr391AsnfsTer15, c.1171dupA) raporlandı ve Sanger dizileme ile onaylandı. Anne ve babada bu varyantın olmadığı gösterildiği için de novo kabul edildi. WAC genindeki bu varyantın; çerçeve kaymasına yol açarak 15.pozisyonda prematüre stop kodonu oluşmasına neden olarak normal protein fonksiyonunu bozduğu tahmin edilmektedir. Sonuç: Hücre döngüsünde kritik bir role sahip olan WAC geni, gen transkripsiyonunu ve kromatin organizasyonunu düzenler. Hastadaki global gelişim geriliği, jeneralize hipotoni ve dismorfik bulgular literatürdeki tanımlanmış diğer DESSH tanısı almış olgularla benzerlik göstermektedir. Ancak, bu hastada raporlanmış olan c.1171dupA varyantı, mevcut veri tabanlarında ve literatürdeki diğer hastalarda daha önce tanımlanmamıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** zihinsel yetersizlik, DeSanto-Shinawi Sendromu, gelişim geriliği

# S-29 PSÖDOAKONDROPLAZİ: FENOTİP VE GENOTİP

**Sözel Bildiri /**

**Burcu Tabakcı[1], Huriye Nursel Elçioğlu[1],**

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Psödoakondroplazi(OMIM 177170) kısa extremiteli cücelik ile karakterize otozomal dominant kalıtımlı bir iskelet displazisi olup COMP genindeki heterozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastalık olguların %70'inde de novo mutasyon sonucu gelişir. Prevalansının 30.000'de bir olduğu düşünülmektedir. Major klinik bulguları arasında kısa extremiteli cücelik, lumbar lordoz, hafif skolyoz, bacaklarda eğrilik ve dirsek eklemi dışındaki eklemlerde hipermobilite vardır. Radyolojik bulguları yaşla değişmekle birlikte vertebra, metafiz ve epifizi etkileyen (SEMD) tanı koydurucu bazı radyolojik bulgular tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı son 20 yılda kliniğimize başvuran psödoakondroplazi tanısı alan tüm hastalarımızda klinik/radyolojik bulgular ve moleküler sonuçları değerlendirmektir. Klinik ve radyolojik olarak psödoakondroplazi tanısı alan 4 aileden 1 ile 47 yaş arasındaki 11 olgu -biri izole olmak üzere- fizik muayene ve radyolojik görüntüleme bulguları ile değerlendirildi. Hastaların hepsinde orantısız boy kısalığı, lumbar lordozda artış ve brakidaktili mevcuttu. Tüm hastaların mentali ve yüz görünümü normal olup genu varum deformitesi sekiz hastada (8/11), üç hastada (3/11) skolyoz, kifoz ve genu recurvatum, genu valgum 2 hastada (2/11) ve birinde de (1/11) osteoporoz mevcuttu. Radyolojik değerlendirmede uzun kemiklerde kısalık ve eğrilik, genişlemiş ve düzensiz kenarlı metafizler, hipoplazik terminal falankslar ve kostalarda hafif spatula görünümü hastaların çoğunda mevcuttu. Torakolomber son plaklarda düzensizleşme ve yassılık ise üç hastada (3/11) gözlendi. Genetik analiz sonucunda (Sanger veya WES) COMP geninde iki ailede ekzon 9'da farklı missense mutasyonlar, izole bir olguda ise ekzon 13'de de novo delesyon tespit edildi. Radyolojik bulgular akondroplaziye çok benzemekle birlikte başlangıcının 1-2 yaşları arasında olması, doğum boy ve kilolarının, yüz görünümü ve baş çevresinin normal olması akondroplaziden ayırt ettirir. Zeka ve yaşam beklentisi normal olup klinik takipte osteoartroz/osteoartrite sekonder gelişen kronik ağrılar majör problemlerini oluşturur. 19p13.1'de lokalize COMP (cartilage oligomeric matrix protein) genindeki heterozigot mutasyonlar bu hastalığa yol açar. COMP proteinleri kartilaj, eklem ve tendonları oluşturan hücreleri çevreleyen matrikste bulunur. COMP molekülü kalsiyum bağlayıcı homopentamerik protein olup mutasyonları en sık tip 3 thrombospondin like(TSP3) domainindedir. Mutasyon varlığında COMP proteinlerinin sekresyonu bozulur ve kondrositlerde birikmeye başlayıp apoptozise neden olur. COMP genindeki mutasyonlar aynı zamanda multiple epifizer displaziye (MED) de yol açar ancak, daha hafif fenotip sergiler ve birleşik fenotipik spektrumun alellik hastalıkları olarak tanımlanırlar. Bu çalışma Tübitak Proje No:217S675 tarafından desteklenmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** psödoakondroplazi, COMP, iskelet displazisi

# S-30 RETİNOİK ASİT EMBRİYOPATİSİ: TERATOLOJİK DANIŞMANIN ÖNEMİ

**Sözel Bildiri /**

**Filiz ÖZDEMİR[1], Mustafa Tarık ALAY[1], Ahmet ÖZAYDIN[1], Aysel KALAYCI YİĞİN[1], Mehmet SEVEN[1],**

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD.,

İzotretinoin akne vulgaris tedavisinde kullanılan ve sebum aktivitesini baskılayan bir ilaçtır. FDA tarafından gebelik risk kategorisi X grubu olarak bildirilmekte ve gebelikte kullanımı önerilmemektedir. İlacın kritik periyodu gebeliğin 4.-7. haftaları arasındadır. Genellikle gebe olduğunu bilmeyen genç anne adayları tarafından kullanılmaktadır. Literatürde, kritik periyotta kullanıldığında malformasyon görülme sıklığının %28-35 olduğu bildirilmektedir. İlacın merkezi sinir sistemi malformasyonları, kraniofasiyal, kardiovasküler ve timik defektler, mikroti/anoti, dış kulak yolu agenezisi, mikrognati, mikrosefali, spina bifida, yarık damak, göz ve ekstremite anomalilerine neden olduğu belirtilmektedir. Düzeltilmiş son adet tarihinin (dSAT) 3 ay öncesinden başlayıp gebeliğin 6. haftasına kadar izotretinoin 20 mg tablet kullanan 30 yaşındaki anne adayı teratolojik danışma amacıyla polikliniğimize başvurdu. Anne adayına izotretinoinin gebeliğin riskli periyodunda kullanıldığı, retinoik asit embriyopatisi riskinin yaklaşık %28-35 civarında olduğu belirtildi. Teratolojik danışma sonrası anne adayı gebeliğin devamına karar verdi. Miadında 2650 gr ağırlığında doğan erkek bebeğin yapılan fizik muayenesinde; glabellada nevus flammeus, ensede hemanjiyom, sağ gözde ptosis ve sklopleji, bilateral kulak memesinde yarıklanma, bulböz burun, mavi sklera, antevert nostril, bariz mikroretrognati, bilateral sandal gap, radiale devieye el bileği, metatarsus adduktus, sol baş parmağında hareket kısıtlılığı saptandı. Anne adayının gebelik döneminde kullandığı izotretinoin adlı ilacın FDA'nın X grubunda yer aldığı, insanlarda teratojen olması nedeniyle gebelikte kullanılması önerilmediği, ilacın kritik periyotta kullanıldığı, bu dönemde ilaç kullanımına bağlı anomali riskinin %35 olduğu teratolojik danışma sırasında belirtildi. Ancak anne adayı gebeliğin devamına karar verdi. Doğum sonrası yapılan muayenede bebeğin retinoik asit embriyopatisi bulgularıyla uyumlu olduğu görüldü. Sonuç olarak, günümüzde birçok ülkede izotretinoin kullanımını düzenlemeye ve özellikle ilacın fetus üzerinde ortaya çıkarabileceği teratojenik etkiyi önlemeye yönelik programlar geliştirilmiştir. Türkiye'de izotretinoin kullanımını belirli kurallara bağlayan gelişmiş bir program bulunmamaktadır. Literatürde teratojenlere bağlı konjenital anomalilerin önlenmesinde en önemli faktörlerden birisinin gebelik öncesi dönemde verilen teratolojik danışma olduğu belirtilmektedir. Bu hizmet Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim dalı bünyesinde Genetik ve Teratolojik Danışma Merkezinde başarıyla yürütülmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** İzotretinoin, Retinoik asit embriyopatisi, Konjenital Anomaliler, Teratolojik Danışma

# S-31 NADİR BİR OLGU SUNUMU: CLOVES SENDROMU

**Sözel Bildiri /**

**Mustafa Tarık Alay[1], Bülent Uyanık[2], Aysel Kalaycı Yiğin[1], Uğur Gümüş[1], Ahmet Özaydın[1], Mehmet Seven[1],**

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., [2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü,

CLOVE(S) sendromu (CS), konjenital yağ dokusunun aşırı büyüklüğü, vasküler malformasyon, epidermal nevüs ve skolyoz/spinal malformasyon birlikteliği ile isimlendirilen, nadir görülen sendromlardan biridir. Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen genellikle PIK3CA (3q26.32) geninde fonksiyon kazandıran post-zigotik mutasyonlar sonucunda meydana gelir. Nadir görülen CS sendromu, yumuşak dokuyu, kan damarlarını, kemiği ve iç organları etkileyebilir. Belirtileri hafif ile şiddetli anomaliler arasında oldukça değişkenlik gösterir. Vasküler malformasyon ön tanısıyla GETAM polikliniğine yönlendirilen 3 yaşındaki kız hastanın soy geçmişinde bir özellik tanımlanmadı. Fiziksel muayenesinde abdomende progresif büyüme mevcuttu, vücudun sol yarısında doğumdan itibaren gözlenen pigmentli deri lezyonları ve sağ alt ekstremite ve perivulvar bölgede porto şarabı renginde kapiller malformasyon (nevus flammeus) gözlenmekteydi. Skolyoz, sol hemihipertrofi, ayak parmaklarında sandal gap ve makrodaktili tespit edildi. Hastadan alınan kan örneğinden yapılan Klinik Ekzom DNA dizi analizinde PIK3CA geninde Heterozigot c.436G>A p.(Val146İle) mutasyon saptandı. Tespit edilen mutasyon Sanger DNA dizi analizi yöntemiyle konfirme edildi. PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha) geni PI3K/AKT sinyal yolağında yer alan, 3. kromozomun uzun koluna lokalize, 23 ekzonlu, proteinler kodlayan bir onkogen olarak adlandırılmaktadır. PIK3CA geninde meydana gelen değişimler sonucunda konjenital lipamatoz overgrowth, vasküler malformasyonlar, epidermal nevi gibi anomali ve sendromlara neden olduğu bildirilmektedir. Keppler- Noreuil ve ark. 'nın diagnostik kriterleri kullanılarak olgumuzun CLOVES sendromu tanısıyla uyumlu olduğu görüldü. PIK3CA geninde heterozigot c.436G>A p.(Val146İle) mutasyon tespit edilmesiyle de klinik tanı desteklendi. Literatürde oldukça nadir olduğu belirtilen CLOVES sendromu, ülkemizde moleküler analiz ile desteklenerek bildirilen ilk vaka özelliğini taşımaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** CLOVES sendromu, PIK3CA geni mutasyonu, Klinik Ekzom Analizi

## S-32 Nevus Sebaseus ve Koristoma ile Başvuran Schimmelpenning Sendromunda Mozaik KRAS Mutasyonu

**Sözel Bildiri /**

**Sümeyra Oğuz[1], Akçahan Akalın[2], Gizem Ürel Demir[2], Pelin Özlem Şimşek Kiper[2], Sibel Ersoy Evans[3], Gülen Eda Utine[2], Mehmet Alikaşifoğlu[1], Koray Boduroğlu[2],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, [3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye,

Schimmelpenning sendromu (MIM 163200), nevus sebaseus yanında serebral, oküler veya iskelet bulguları gibi ekstrakutanöz bulgular ile karakterize bir sendromdur. Patogenezinde postzigotik somatik HRAS, KRAS ve NRAS mutasyonları sorumlu tutulmaktadır. Mozaik RASopatiler olarak değerlendirilen bu grup hastalıkta MAPK ve PI3K-Akt sinyal yolağındaki artmış aktivasyon nedeniyle etkilenen dokuda sekonder tümör gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. Aralarında akrabalık bulunmayan 27 yaş anne ve 28 yaş babadan ilk gebelikten term 2900 gr normal spontan vajinal yol ile doğan hasta kliniğimizde ilk kez 1 aylık iken değerlendirildi. Fizik muayenesinde sağ gözde epibulbar dermoid, sağ temporal ve oksipital bölgede alopesi areata ve mikrognati saptandı. Hastanın büyümesi yaşıtlarıyla uyumlu iken 16. ayında yapılan Denver gelişimsel tarama testinde dil alanında desteğe ihtiyacı olduğu saptandı. Ekokardiyografi ve abdomen ultrasonografisi normaldi. Orbital manyetik rezonans görüntülemesinde sağ lakrimal bez izlenmezken dermoid kist ile uyumlu bulgular saptandı. Biyopsi sonucunda ise dermoid kist koristom ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kafa derisindeki etkilenmiş ciltten örnek alınarak elde edilen DNA'dan KRAS dizi analizi çalışıldı. KRAS 2. ekzonda c.35G>T (p.Gly12Val) değişikliği heterozigot olarak saptandı. Periferik kandan elde edilen DNA ile yapılan dizi analizinde de KRAS geninde aynı heterozigot değişiklik saptandı. Hastamızda saptanan bu değişikliğin mozaik durumu nevus sebaseus, aynı noktadaki farklı bir missense değişiklik (Gly12Asp) ise Schimmelpenning sendromu ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Hastamızda ekstrakutanöz klinik bulguların da eşlik ediyor olması Schimmelpenning sendromu tanısını desteklemektedir. Güçlü yolak aktivasyonu ile ilişkilendirilmiş KRAS mutasyonlarının (c.35G>T gibi) germline durumda letal, mozaik durumda ise yaşam ile bağdaşır oldukları öngörülmektedir. Bu nedenle bu mutasyonlar sıklıkla kazanılmış somatik mutasyonlar olarak kanser dokusunda saptanmaktadır. Mozaik RASopatiler olarak değerlendirilen Schimmelpenning sendromu gibi durumlarda özellikle etkilenmiş dokudan genetik test çalışılması tanı ve genetik danışma açısından kritik olup, hastaların sekonder gelişebilecek tümörler açısından bilgilendirilmesi ve izlemi önemlidir. Ayırıcı tanısında bulunan okuloektodermal sendrom gibi durumlarda da KRAS mutasyonları saptanması bu kliniklerin benzer klinik yelpazede bulunduğunu ve fenotipik çeşitliliğin sadece etkilenen dokuya değil spesifik genotipe de bağlı olduğunu desteklemektedir. Aynı dokuları etkileyen ancak farklı bir genetik hastalık olan ensefalokraniyokutanöz lipomatozis de mutlaka akılda tutulmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** mozaik RASopati, KRAS mutasyonu, nevus sebaseus, koristom, Schimmelpenning sendromu

# S-33 NÖROFİBROMATOSİS OLGULARININ KLİNİK, GENETİK ÖZELLİKLERİ VE 2 YENİ VARYANTIN TANIMLANMASI

**Sözel Bildiri /**

**Ceren Yılmaz[1], Altuğ Koç[2], Uluç Yiş[3], Ayşe Semra Hız[3], Özlem Giray Bozkaya[4], Ayfer Ülgenalp[2], Murat Derya Erçal[4],**

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıklar Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, [2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, [3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, [4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bölüm Dalı, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Nörofibromatozis Tip1 (NF1), otozomal dominant geçiş gösteren, görülme sıklığı 1/3000-1/4000 olarak bildirilen; deri, göz, iskelet, santral sinir sistemi ve yumuşak dokuyu ekileyebilen bir hastalıktır. NF-1 geni 17. kromozomun 11p12 bölgesinde yer alır . Bu gen GTPaz'ı aktive ederek RAS aktivasyonunu engelleyen nörofibromini kodlar. Günümüzde NF-1 genine özgü 3000'den fazla mutasyon bildirilmiştir . Hastalığa neden olan varyantların yaklaşık yarısı de novo olarak ortaya çıkmaktadır. NF-1 tanısı 1987'de National Institute of Health (NIH) tanımlanan tanı kriterlerinden en az ikisinin bir arada olması ile konur. En çok görülen ortak özellikler; sütlü kahverengi lekeler, Lisch nodülleri, nörofibromlar, çillenme ve optik gliomdur. NF-1 hastalarında öğrenme güçlüğü, endokrin bozukluklar, hipertansiyon benzeri ek sorunlar olabilir. Nörofibromatoziste benign ve malign nörolojik ve solid tümörlerin gelişme riski yüksektir. Optik gliom, beyin tümörleri, malign periferik sinir kılıfı tümörü, nöroendokrin tümörler en sık gözlenen tümörlerdir. Nörofibromatosis şüphesi ile merkezimize başvuran 22 indeks olguya ait klinik bilgileri geriye dönük inceleyerek ve 12 olguya yeni nesil dizi analizi yöntemi ile kodlayıcı bölgeleri hedefleyen, moleküler genetik analiz ile genotip-fenotip ilişkileri araştırıldı. Cafe-au-lait lekesi tüm hastalarda bulunmaktaydı, deride nörofibrom 1 , aksiler/inguinal çillenme 5 hastada, skolyoz 4 hastada mevcuttu. Olguların sekizinde serebral hamartom, üçünde optik gliom, bir olguda laringeal plexiform nörofibrom ve bir hastada da spinal pilositik astrositom saptandı. İki hastada öğrenme güçlüğü, bir hastada nöbet geçirme öyküsü vardı. Dizi analizi yapılan 12 olgudan ikisinde herhangi bir patojenik değişim tespit edilmezken, sekizinde patojenik, ikisinde klinik önemi bilinmeyen değişim saptanmıştır. 2 olguda novel varyasyon gözlenmiştir. Patojenik varyasyon saptanan 3 hastada missense, 2 hastada dur kodonu mutasyonu, 2 hastada splice bölgede ve bir hastada da frameshift mutasyon tespit edildi. Optik gliom saptanan hastada splice bölgede mutasyon vardı. Plexiform nörofibrom bulunan hastada ise dizi analizinde NF1 genine ait patojenik değişim gözlenmedi. Moleküler inceleme yöntemleri, tanı kriterlerini karşılamayan, çoklu cafe au lait lekesi olan , aile öyküsü bulunmayan bireylerde tanı belirsizliğini ortadan kaldırmada ve Legius sendromu ile ayırcı tanıda faydalıdır. Daha fazla hastada moleküler inceleme yapılarak klinikle korelasyonun değerlendirilmesi, hastalığın prognozunu tespit etmek açısından önemli olabilir. İlk 2 yaşta olan olgularda, şüphe edildiğinde tanı kriterleri karşılanmamış bile olsa moleküler inceleme yapılması önerilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** nörofibromatosis, nörofibromin, optik gliom

## S-34 Osteogenezis İmperfekta tanılı hastaların fenotip-genotip korelasyonu

**Sözel Bildiri /**

**Lamiya ALİYEVA[1], Ahmet KABLAN[1], Selcan ZEYBEK[1], F.Birand ARTIRAN[1], M.Bartu Sarısözen[1], Özgecan DEMİRBAŞ[1], Erdal EREN[1], Şebnem ÖZEMRİ SAĞ[1], Şehime G. TEMEL[1],**

[1]Uludag Universitesi,

Osteogenezis imperfekta (Oİ), artmış kemik frajilitesi ve düşük kemik kitlesi ile karakterize, travma olmadan tekrarlayan kırıklar, mavi sklera, işitme kaybı ile giden bir kalıtsal hastalıktır. Görülme sıklığı 10.000 doğumda birdir. Fenotip-genotip heterojen bir hastalıktır; otozomal dominant kalıtım gösteren Oİ tanısı alan olguların çoğunda tip I kollajeni kodlayan iki genden birinde (COL1A1 ve COL1A2) mutasyon saptanır. Klasik dört tipinin yanı sıra son birkaç yılda çoğunluğu otozomal resesif geçişli ve X'e bagli gecisli 17 alt tipi tanımlanmıştır. Bu çalışmada kliniğimize Oİ ön tanıları ile başvuran 22 çocuk ve 1 fetüs olgu Oİ ile ilişkili hedefe yönelik gen analizi yapılmıştır. Eksonlar ve ekson-intron bağlantı bölgeleri çoğaltılıp, MiSeq (İllumina) NGS cihazında dizi analizi yapılmıştır. 21 olguda spontan ve çoklu kırık öyküsü vardı. 1 olguda ise kırık öyküsü olmayıp osteoporoz ve belirgin eklem laksitesi mevcuttu. 8 olguda mavi sklera, 10 olguda osteoporoz, 7 olguda osteopeni, 9 olguda iskelet deformiteleri, 1 olguda ise işitme kaybı vardı. Olguların 3'ünde aile öyküsü mevcuttu. 22 olgunun 5'inde hastalıkla ilişkili mutasyon saptanamayıp tüm eksom dizilemeye (WES) dahil edildi. 17 olguda 4'ü yeni olan 6 patojenik, 4'ü yeni olan 5 muhtemel patojenik, 5'i yeni olan 6 klinik önemi bilinmeyen varyant saptandı. Oİ'lı hastalar öncelikle klinik tiplendirilme yapılıp uygun moleküler analiz ile genetik tanı almıştır. Oİ'nın morbidite ve mortalitesi düşünüldüğünde spesifik genetik tanı, bu hastaların ve ailelerinin genetik danışmanlığı, ileriki kuşakların prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanısı için çok değerli katkılar sağlamaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Osteogenezis imperfekta, Osteoporoz, tekrarlayan kırıklar, hedefe yönelik gen paneli, Kemik displazisi

## S-35 PKD1 geninde yeni mutasyon saptanan polikistik böbrek hastalığı ailesi

**Sözel Bildiri /**

**Ravza Nur Yıldırım[1], Esra Usluer[2], Altuğ Koç[1], Gizem Yıldız[3], Elçin Bora[1],**

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, [2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, [3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye,

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır. Toplumda görülme sıklığı 1/600-1000 olarak bildirilmiştir. PKD1 ve PKD2 gen mutasyonları sonucu oluşan ODPBH, başta böbrek ve karaciğerde olmak üzere çoklu organ kistleri ile intrakranial anevrizma ve torasik aort diseksiyonu riski ile karakterizedir. Hastaların %50'si 60 yaşına kadar son dönem böbrek yetmezliği geliştirmektedirler. Olguların çoğunda etkilenen bir ebeveyn bulunur. Bu yüzden klinik ve genetik olarak aile taraması önemlidir. Olguların %85'inde PKD1 gen mutasyonu sorumlu tutulmaktadır. PKD1 geni, 16. kromozom kısa kolunda bulunur, 53 kilobaz içerir ve 46 ekzondan oluşmuştur. Bu gen için bir "hot-spot" bölge gösterilmemiştir. Mutasyonlar genellikle aileye özgüdür. Tanı alan hastalarda hipertansiyon ve hiperlipidemi kontrolü ile nefrotoksik ilaçlardan kaçınmak önemlidir. Ayrıca EKO ve ailede anevrizma öyküsü olanlarda beyin MR taraması önerilmektedir. Bildireceğimiz aile translokasyon taşıyıcılığı nedeniyle genetik danışma için başvurmuştu. Aile öyküsü sorgulandığında ODPBH'den şüphelenildi. Probandımız 5 yaşında kız hastadır. Olgunun bilateral böbrek kistleri 1 yaşında yapılan rutin USG taramasında tespit edildi. Annesinin bilateral böbrek ve karaciğer kistleri nedeniyle takipli olduğu öğrenildi. Teyzesi, dayısı ve anneannesinde de polikistik böbrek tanısı mevcuttu. Nöromotor gelişim basamakları yaşı ile uyumluydu. Belirgin dismorfik bulgusu yoktu. EKO, EKG ve beyin MR normal olarak raporlanmıştı. Olgudan PKD1 ve PKD2 genlerini içeren Polikistik Böbrek Hastalıkları NGS paneli çalışıldı. Bunun sonucunda PKD1 geninin (ENST00000371117) 15. ekzonunda patojenik (Varsome PVS1, PM2, PP3, PP5) dur kodonu oluşturan, heterozigot, ''novel'' c.4258G>T değişikliği saptandı. Gen değişikliğinin maternal kaynaklı olduğu gösterildi. Diğer aile bireyleri genetik danışma ve test için çağrıldı. Etkilenen bireyler nefroloji takibine alındı ve olası patolojiler yönünden bilgilendirildi. Sonuç olarak, bu bildiri ile ODPBH ve PKD1 gen mutasyonlarına dikkat çekilmiş ve yeni patojenik değişiklik tanımlanarak literatüre katkı sağlanmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** PKD1, novel, otozomal dominant, polikistik böbrek hastalığı

## S-36 Meester-Loeys sendromu: Marfan benzeri sendromlara yeni bir üye

**Sözel Bildiri /**

**Selcan ZEYBEK[1], Şehime Gülsün TEMEL[1], Banu NUR[2], Şebnem ÖZEMRİ SAĞ[1], Yasemin ALANAY[3], Ercan MIHÇI[2],**

[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, [2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Pediatrik Genetik BD, [3]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Pediatrik Genetik BD,

Meester Loeys sendromu (MIM#300989) ilk kez Meester ve arkadaşları tarafından 2017'de tanımlanmıştır. Hipertelorizm, proptozis, aşağı eğimli palpebral fissürler, malar hipoplazi gibi fasiyal dismorfik bulguları; göğüs kafesi deformiteleri, eklem hipermobilitesi veya kontraktürleri, ciltte sitrialar, bifid uvula, kalça dislokasyonu, platispondili, falanks displazisi gibi bağ dokusu ve kemik deformiteleri; aort anevrizması veya disseksiyonu şeklinde kalp tutulumu olan bir malformasyon sendromudur. Bu sendrom, X kromozomunda yer alan biglikan geninin mutasyonları sonucu oluşmaktadır. Biglikan, küçük, lösinden zengin bir proteoglikan tipidir. Tip 1 kolajen, kemik morfojenik protein-4 ve Wnt gibi birçok önemli yapı ile etkileşimi yanında, TGF-beta sinyalizasyon yolunda önemli bir düzenleyici olduğu tanımlanmıştır. TGF-beta sinyal yolağında yer alan diğer genlerin mutasyonlarında ortaya çıkan Marfan, Loeys-Dietz ve Shprintzen-Goldberg sendromlarıyla Meester Loeys sendromunun fenotipik açıdan birçok örtüşen özelliğinin olması oldukça çarpıcıdır. Fasiyal dismorfizmi, ligament hiperlaksitesi, torakolomber kifoskolyozu, ekzostozisleri olan 17 yaşındaki erkek hastada, yapılan klinik ekzom dizileme analizi ile BGN geninde patojenik varyant saptanmıştır. Bu varyantın segregasyon analizi, sanger dizileme yöntemi ile değerlendirilmiştir. Olgunun sunulmasındaki amaç, nadir görülen ve Marfan benzeri klinik bulgular ile gelen hastalarda ayırıcı tanıda gözardı edilmemesi gereken önemli bir tanı olması nedeniyle sunuldu.

**ANAHTAR KELİMELER:** Meester-Loeys sendromu, Marfan benzeri sendrom

# POSTER BİLDİRİLER

## P-01 Rikets Benzeri Nadir Genetik Hastalık: Spahr tip Metafizyel Displazi

**Poster Bildiri /**

**Sümeyra Oğuz[1], Gizem Ürel Demir[2], Pelin Özlem Şimşek Kiper[2], Gülen Eda Utine[2], Mehmet Alikaşifoğlu[1], Koray Boduroğlu[2],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye,

Spahr tip metafizyel displazi (MDST; MIM 250400) genellikle hafif düzeyde postnatal boy kısalığı, progresif genu varum deformitesi, yalpalayarak yürüme ve radyografik olarak metafizyel displazi bulguları (düzensiz, sklerotik ve geniş metafizler) ile karakterize iskeletin nadir bir genetik hastalığıdır. Rikets benzeri kemik bulguları olmasına karşın hastalarda biyokimyasal bir bozukluk yoktur. Aralıklı diz ağrısı, lordoz ve motor basamaklarda gecikme görülebilir. Etiyolojiden MMP13 homozigot mutasyonları sorumlu tutulmaktadır. MMP13, kollajenaz 3 enzimini kodlayan matriks metalloproteinaz ailesi üyesi olan bir gendir. Embriyonik hayatta kemik mineralizasyonu için kollajen matriksin yeniden yapımı sürecinde iskelette yüksek düzeylerde eksprese edilmektedir. Anne-baba akrabalığı bulunan 8 yaş ve 68/12 yaşlarında iki kız kardeş iskelet displazisi kuşkusuyla yönlendirilmiştir. Öykülerinden her iki kardeşin de yürümesinin geciktiği (18 ay iken), ilk yürümeye başladıkları zaman ise paytaklayarak yürüdükleri, diğer gelişim basamaklarında herhangi bir gecikme olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede, büyük kardeş için; boy: 116,5 cm (3p: 117 cm) ve kulaç: 116 cm olarak ölçüldü. Herhangi bir dismorfik bulgu gözlenmedi. Küçük kardeş için; boy: 111 cm (3p) ve kulaç: 110,5 cm olarak ölçüldü. Dismorfik bulgusu olmayan hastanın pes planus dışında bir bulgusu saptanmadı. Biyokimyasal testlerinde herhangi bir anormallik bulunmayan hastaların çekilen radyografik görüntülemelerinde ise metafizyel düzensizlikler saptandı. İki kardeşe de MMP13 genine yönelik dizi analizi planlandı ve MMP13 geni 4. ekzonunda c.619T>G (p.Trp207Gly) değişikliği homozigot olarak saptandı. Anne ve babanın ise heterozigot olarak taşıyıcı oldukları gösterildi. İnsanlarda MMP13 mutasyonlarının çoğu dominant metafizyel anadisplazya (MIM 602111) fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. MMP13 proteini pro-domain, katalitik domain, C-terminal domain olmak üzere 3 domainden oluşmaktadır. MMP13 pro-domaini ilgilendiren dominant mutasyonları dominant negatif etki ile proteinazın prematür aktivasyonu sonucu katalitik inaktivasyona neden olmaktadır. Proteinin santral bölgesi (172-232 numaralı aminoasitlerin oluşturduğu bölge) ise tüm kalsiyum ve çinko bağlanma rezidülerini içeren katalitik domaini oluşturmaktadır. Bu bölgeyi ilgilendiren homozigot mutasyonlar fonksiyon kaybına yol açarak MDST'ye neden olmaktadır. Bu nedenle tanının moleküler olarak doğrulanması hastalığın tekrarlama riski hakkında aileye doğru genetik danışma vermek açısından ve ayırıcı tanısında yer alan diğer daha şiddetli multisistemik durumlardan (Cartilage-hair hipoplazi gibi) prognoz tayini açısından ayrımın sağlanmasında önemlidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** MMP13, resesif metafizyel displazi, Spahr tip metafizyel displazi

## P-02 Tanatoforik displazi Tip 1: 2 olgu sunumu

**Poster Bildiri /**

**Burcu Tabakcı[1], Tuba Kasapbaşı Gök[2], Nigar Taghizade[1], Münevver Türkmen[3], Nursel H Elçioğlu[1],**

[1]Marmara Üniversitesi Pendik EA Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, [2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,Neonatoloji Bilim Dalı, [3]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı,

Tanatoforik displazi(TD) kısa extremiteler, makrosefali, ciddi santral sinir sistemi anomalileri ile karakterize letal bir iskelet displazisidir. Hastalar sıklıkla doğumdan sonra öldükleri için Yunan dilinde ölüm getiren anlamında 'tanatoforik' terimi kullanılır ve prenatal takiplerinde kısa extremiteler, dar toraks ve polihidramnios ile presente olurlar. Tip1 TD(TD1)(mim 187600) ve tip2 (TD2)(mim 187601) olmak üzere ikiye ayrılır. TD1 daha sık görülür, femurda daha belirgin olmak üzere uzun kemiklerde eğrilik ve düzleşmiş-yassı vertebra gövdeleri belirgin özellikleridir. TD2 düz femur ve daha uzun vertebra yapısı ile birlikte yonca yaprağı şeklinde kafa yapısı görülür. TD1'de ise nadiren bu kafa şekli vardır. Burada TD1 tanısı koyduğumuz iki hastayı sunuyoruz. Her iki hastanın ebeveynleri akraba değildi, öz ve soygeçmişlerinde özellik yoktu. İlk hastamız 32.GH.'da 1900g(50-90p) ağırlığında, 45cm(50-90p) boyunda, 32cm(90-97p) baş çevresinde, 2. hastamız 37.GH'da 2985gr(50-90p), 39cm(<10p) ve 39cm(>90p) doğmuştu. Hipotoni, makrosefali, orta yüz hipoplazi, hipertelörizm, protrude gözler, deprese burun köprüsü, belirgin kısa extremiteler, dar toraks, protuberan abdomen olmak üzere benzer fiziksel özelliklere sahip olup ilk hastamız doğumdan 6 sa sonra 2. ise 162 gün sonra solunum yetmezliğine bağlı ex oldu. İskelet grafilerinde platispondili, çok kısa ve eğri extremiteler (telefon ahizesi femur) ortak bulguları olup, yonca yaprağı şeklinde kafa yapısı sadece ilk hastamızda saptandı. FGFR3 gen analizinde ilk hastada heterozigot Y373C, ikinci hastada ise R248C mutasyonu tespit edilerek TD1 tanısı kesinleştirildi. Tanatoforik displazi FGFR3 genindeki de novo heterozigot mutasyonlara bağlı ortaya çıkar ve artan baba yaşı ile ilişkili olabilir. TD1'de en sık gözlenen mutasyonlar sırasıyla R248C ve Y373C'dir. Y373C mutasyonu taşıyan hastalar (1. Olgumuz) R248C mutasyonu pozitif (2. Olgumuz) olanlara göre daha ciddi radyolojik bulgulara sahip olmakla birlikte fenotip olarak ayırt edilemezler. Lys650Glu missense mutasyonu TD2 ile ilişkilendirilir ve tirozin kinaz domaininde yer alır. Karakteristik yüz görüntüsü olarak prominent alın, bulging gözler, deprese burun kökü, anteverted nares gözlenir. Megaloensefali, ensefalosel, beyin kökü hipoplazisi, geniş fontanel, hipotonisite, ciddi kısa extremiteler, uzun kemiklerde eğrilik, platispondili, kısa-kare şeklinde pelvis gözlenir. Ayırıcı tanıda asfiktik torasik displazi, akondrogenesis, short-rib polidaktili, campomelik displazi ve hipofosfatazya akılda tutulmalıdır. Vakaların büyük çoğunluğu dar göğüs kafesi ve solunum yetmezliğine bağlı doğumdan hemen sonra ölür. Çocukluk çağına gelen az sayıdaki hastalarda oksijen bağımlılığı, ciddi nöromotor ve büyüme geriliği görülür.

**ANAHTAR KELİMELER:** tanatoforik displazi, FGFR3, letal

## P-03 Olgu sunumu: Pallister-Killian Sendromunun Prenatal Tanısı

**Poster Bildiri /**

**Seda EREN KESKİN[1], Buket DOĞRUOĞLU[1], Zeynep İLKAY[1], Deniz SÜNNETÇİ AKKOYUNLU[1], Naci ÇİNE[1], Hakan SAVLI[1], Gülseren YÜCESOY[2],**

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbı Genetik AD, [2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum AD,

Pallister Killian sendromu (PKS), kromozom 12 (12p) kısa kolunun mozaik tetrazomisinin neden olduğu nadir bir genetik hastalıktır. Klinik olarak PKS, zihinsel gerilik, işitme kaybı, epilepsi, hipotoni, kraniyofiyal dismorfizm, cilt anomalileri, epilepsi ve çeşitli konjenital malformasyonlar gibi sistemik anormallikler ile karakterizedir Prenatal dönemde PKS; diyafragma fıtığı, rizomelik mikromelia, hidrops fetalis, ventrikülomegali, konjenital kalp defektleri veya midenin yokluğu gibi bulgular ile kendini göstermektedir. Bu belirtile bulgular saptandığında, genetik tanı önerilmelidir. PKS, koryon villus örneklemesi, amniyosentez ve kordosentez yoluyla genetik analiz ile prenatal dönemde teşhis edilebilir. Bu olgu sunumunda, PKS'li bir prenatal vakanın genetik analizlerini sunuyoruz. Yirmi yedi yaşında olan anne adayı, 17. Gebelik haftasında diyafragma fıtığı nedeniyle laboratuarımıza yönlendirildi. Amniyosentez materyaline sitogenetik analiz yapıldı. Yapılan sitogenetik analizde 9 metafazda (%12) izokromozom 12p ile uyumlu bir ekstra kromozom taşıdığı gözlendi. Sitogenetik analizde şüphelenilen mozaik izokromozom 12p, LSI TEL / AML probu ile FISH analizi ile doğrulandı. Aile, kordosentez ve parental kromozomu analizi konusunda bilgilendirildi. Ebeveynlerin ve fetal kanın karyotipleri normal olarak gözlendi. Diyafragma hernisi, PKSnin özellikle doğum öncesi tanısı için önemli bir klinik bulgudur. Kromozom analizi PKS tanısında hala en etkin yöntemdir. Ayrıca tanıyı kesinleştirmek için farklı dokulardan hem sitogenetik hem de moleküler sitogenetik analizlerin de yapılması gerekmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Pallister Killian Sendromu, tetrazomi 12p, izokromozom 12p, prenatal tanı

## P-04 İskeletin Nadir Bir Hastalığı: Atelosteogenesis Tip 2

**Poster Bildiri /**

**Süleyman Atar[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Şafak Güçer[2], Koray Boduroğlu[1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Ve Perinatal Patoloji Bölümü,

Atelosteogenesis Tip 2 normal kafa ölçüsünün eşlik ettiği rizomelik ekstremite kısalığı, otostopçu başparmağı (hitchhiker thumb), dar göğüs kafesi, belirgin abdomen, yarık damak ve dismorfik yüz özellikleri ile karakterizedir [1]. Yüz özellikleri orta yüz basıklığı, basık burun köprüsü, epikantus ve mikroretrognatiyi içermektedir. El parmaklarda ulnar deviasyon, birinci ve ikinci ayak parmaklarının ayrık olması ve clubfoot diğer klinik özelliklerdir. Hastalar doğumdan hemen sonra ve ya kısa bir süre sonra pulmoner hipoplazi ve trakeobronkomalazi sebebi ile kaybedilmektedir. SLC26A2 gen mutasyonları hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Kalıtım otozomal resesiftir. 28 yaşındaki gebenin 3.gebeliğinde 13 haftalık iken yapılan ultrasonografide tüm ekstremitelerde kısalık ve bowing tespit edildi. Bununla birlikte dar göğüs kafesi, ekstremitelerde hareket kısıtlılığı ve şüpheli otostopçu başparmağı mevcuttu. Gestasyonun 14.haftasında tıbbi terminasyon uygulandı. Yapılan fetal otopside tüm ekstremiteler kısaydı ve otostopçu başparmağı mevcuttu. Alt ekstremitelerde bilateral ekinovarus deformitesi vardı. Nukal kalınlığı artmış olan fetüste mikroretrognati ve düşük kulak mevcuttu. Fetal örnekten Atelosteogenesis Tip 2 öntanısı ile yapılan SLC26A2 (DTDST) gen analizinde bileşik heterozigot mutasyon tespit edildi. Atelosteogenesis Tip 2 tanısı klinik, radyolojik ve histopatolojik tetkikler ile konabilmektedir. SLC26A2 geni hastalığa sebep olan bilinen tek gendir. Klinik tanı gen analizi ile doğrulanabilmektedir. Diastrofik displazi ayırıcı tanıdaki en önemli iskelet displazisidir. Normal kafa ölçüsüne eşlik eden ekstremite kısalığı, otostopçu başparmağı, dar göğüs kafesi, yarık damak ve dismorfik yüz özelliklerinin(orta yüz basıklığı, basık burun köprüsü, epikantus, mikroretrognati) olduğu durumda Atelosteogenesis Tip 2'den şüphelenilmelidir. Radyolojijk bulguların yetersiz kaldığı durumlarda kıkırdak dokunun histopatolojik incelemesi ikinci basamak olarak önerilmektedir. Tanının moleküler doğrulanması için SLC26A2 genine yönelik en sık dört mutasyon hedefli şekilde tetkik edilebilir. Otozomal resesif kalıtımdan dolayı segregasyon çalışması yapılmalı ve eşlere genetik danışma verilmelidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Atelosteogenesis Tip 2, Ekstremite kısalığı, SLC26A2

# P-05 DİSMORFİK BULGULARLA SEYREDEN NADİR BİR İMMUN YETMEZLİK VAKASI: ICF SENDROMU

**Poster Bildiri /**

**Aysel Kalaycı Yiğin[1], Mustafa Tarık Alay[1], Ahmet Özaydın[1], Filiz Özdemir[1], Mehmet Seven[1],**

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD.,

ICF (immün yetmezlik, sentromerik bölge instabilitesi, fasiyal anomaliler) sendromu, nadir görülen otozomal resesif kalıtılan bir kromozomal kırık sendromudur. Mitojen ile uyarılmış lenfositlerde, genellikle 1. ve 16. Kromozomların bazen de 9 nolu kromozomun sentromere bitişik heterokromatin (juxtacentromeric heterochromatin) bölgelerinde görülen yeniden düzenlenmelerin yanı sıra agamaglobulinemi veya hipogamaglobulinemi ile karakterizedir. ICF sendromlu hastaların yaklaşık %40'ında DNA metil transferaz geninde (DNMT3B) meydana gelen mutasyonlar sonucu DNA'da hipometilasyon oluşur. 16 yaşında erkek hasta, küçük yaşlardan itibaren sık tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvurduğu doktor tarafından ICF sendromu ön tanısıyla genetik analiz amacıyla polikliniğimize refere edildi. Hasta, ailenin yaşayan tek çocuğu olup, öz ve soy geçmişinde bir özellik tanımlanmadı. Hastanın fizik muayenesinde; hipertelorizm, burun kökü basıklığı, derin yerleşimli gözler, düz ve geniş alın, sık sert ve siyah saçlar mevcuttu. Kulak aşağı yerleşimliydi ve kepçesi öne bakıyordu. Diğer sistemlerin muayenesinde bir özellik tanımlanmadı ve nöro-motor gelişimi de normaldi. Kan immunoglobulin düzeyleri: Ig A, Ig G ve Ig M normalden düşük saptandı. IgE düzeyleri normaldi. Ig G alt tiplendirmesinde ise IgG1,G2 ve G4 düzeyleri normalden daha düşük olarak saptanırken, Ig G3 düzeyi normalin alt sınırında bulundu. Hastanın flow sitometrik incelemesinde CD3 (+), CD4 (+), CD8 (+) olarak saptandı. Periferik kandan yapılan karyotip analizi sonucunda 100 metafaz plağı incelenmiş olup 46,XY kromozom yapısı gözlemlenirken; 1.,9. ve 16. kromozomların perisentromerik heterokromatin bölgelerinde kromozomal instabilite, belirgin yoğunlaşma (dekondenzasyon) ve spesifik çok dallı (multi branch) kromozom yapısı tespit edildi. DNMT3B geni mutasyon analiz sonucu beklenmektedir. ICF sendromu nadir görülen otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olup; ilk kez 1970'lerin sonlarında tanımlanmış ve bugüne kadar literatürde yaklaşık 50 hasta bildirilmiştir. ICF tanısı; periferik kandan yapılan kromozom analizindeki değişiklikler, nedeni açıklanamayan alt ve üst solunum yolları ve gastrointestinal sisteme ait sık tekrarlayan enfeksiyonlar, immun yetersizlik ve dismorfik bulgularla düşünülmektedir. Bloom sendromu, Ataksi telenjektazi ve Nijmegen breakage sendromlarına özgü bulgular göz önünde bulundurularak ayırıcı tanı yapıldı. Olgumuzda belirlenen karyotip analiz sonuçlarında 9. kromozomda dekondenzasyon, spesifik çok dallı (multibranch) kromozom yapısı gözlenmesi, düşük immunglobulin düzeyleri ve dismorfik yüz bulgularıyla ICF sendromu düşünüldü.

**ANAHTAR KELİMELER:** ICF sendromu, immun yetmezlik, dismorfik bulgular, karyotip analizi.

## P-06 EKTODERMAL DİSPLAZİ TİP 4: FENOTİP-GENOTİP KORELASYONU

**Poster Bildiri /**

**Güllü Gencebay[1], Zeynep Ocak[2], Mustafa Tarık Alay[3], Uğur Gümüş[3], Aysel Kalaycı Yiğin[3], Mehmet Seven[3],**

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri Ve Zührevi Hastalıklar AD., [2]Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, [3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD.,

Ektodermal displazi, kıl şaftında düzenli aralıklarla yerleşmiş eliptik nodüller ile karakterize nadir görülen herediter bir hastalıktır. Temporal ve oksipital bölgede alopesi ile sonuçlanan frajil saç lifleri bulunur ve bazen oksipital bölgede foliküler keratoz eşlik edebilir. Hastalar genellikle doğumda normaldir fakat hayatın ilk birkaç ayında kıllar frajil hale gelir. Şiddetli olgularda kaş, kirpik ve diğer vücut kılları da etkilenebilir. Hastalık saçlı deriye izole olabileceği gibi diş ve tırnak bozuklukları da eşlik edebilir. Ektodermal displazi genel olarak KRT81, KRT83, KRT85 ve KRT86 genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Hem annenin hem de çocuklarının fizik muayenesinde; lokalize alopesi, kırılgan saç-vücut kılları ve tırnak distrofisi tespit edilerek ektodermal displazi düşünüldü. Anne ve çocuklarından alınan periferik kan örneklerinden DNA izole edildi. Elde edilen DNA örneklerinden ektodermal displazi ön tanısı nedeniyle KRT gen ailesinde klinik ekzom analizi yapıldı. Analiz sonucunda anne ve çocuklarında KRT85 geni 2. ekzonda c.G565A (p.D189N) değişimi heterozigot olarak tespit edildi. Bulunan değişim Sanger dizi analiziyle doğrulandı. Bu değişim American College of Medical Genetics kriterlerine göre ve genetik veri tabanlarındaki verilerle karşılaştırılarak değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda bu varyantın klinik önemi bilinmeyen varyant (VUS) olduğu ancak in silico veri tabanlarında patolojik varyant olarak değerlendirilmektedir. KRT85 geniyle ilgili gen ekspresyon çalışmaları devam etmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Ektodermal Displazi Tip 4, KRT gen ailesi, Klinik Ekzom Analizi.

## P-07 Ebeveynleri akraba olan bir olguda iki farklı otozomal resesif hastalık tanısı: Fenilketonüri ve Bardet Biedl sendromu

**Poster Bildiri /**

**Özgüç Semih Şimşir[1], Aslı Ece Solmaz[1], Havva Yazıcı[1], Durdugül Ayyıldız Emecen[1], Esra Işık[1], Ebru Canda[1], Tahir Atik[1], Hüseyin Onay[1], Ferda Özkınay[1],**

[1]Ege Üniversitesi,

Türkiye'de akraba evliliği, bölgesel farklılık göstermekle birlikte ortalama %20-25 oranında bildirilmektedir. Bu durum otozomal resesif (OR) geçişli hastalıklar için yüksek riskli bir popülasyon ortaya koymaktadır. Yenidoğan döneminde özellikle OR geçişli hastalıklar açısından tarama yapmak efektif sonuçlar ortaya koyabilmektedir. Biz burada yenidoğan döneminde tarama testlerinde fenilalanin düzeylerinde yükseklik saptanıp PAH gen dizi analiziyle fenilketonüri (PKU) tanısı doğrulanan, erken tedaviye rağmen entelektüel yetersizlik gelişen ve ek dismorfik bulguları olan bir olguyu ele alıyoruz. Yenidoğan döneminde tarama programı ile fenilketonüri tanısı alıp BH4 (tetrahidrobiyopterin) tedavisi başlanan, kan fenilalanin düzeyleri hedef aralıkta seyretmesine rağmen entelektüel yetersizlik gelişen 12 yaş erkek olgu zihinsel yetersizlik ve dismorfik bulgular olması sebebiyle eşlik edebilecek ikinci bir tek gen hastalığı açısından değerlendirildi. Olgunun muayenesinde yuvarlak yüz, düşük saç çizgisi, epikantus inversus, bifid uvula, trunkal obezite, brakidaktili ve polidaktili gibi fenilketonüri ile açıklanamayacak ek dismorfik bulgular saptandı. Anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği olması sebebiyle OR geçişli ikinci bir hastalıktan şüphelenildi. Fizik muayene bulguları ve hastanın gece görmede azlık şikayeti olması üzerine ön planda Bardet Biedl sendromu düşünülen olguda hedefe yönelik dizi analizi planlandı. Olgunun moleküler analizlerinde PAH geninde homozigot c.1169A>G(p.Glu390Gly) mutasyonu ve BBS10 geninde homozigot c.271dupT(p.C91Lfs*5) mutasyonu saptandı. Her iki mutasyon da daha önce tanımlanmış olup ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirilmiştir. Bu gibi olgular, yenidoğan tarama testlerinin önemini ortaya koymaktadır. Eğer bu olgu tarama testi yapılmadan takip edilip dismorfik bulgularla sadece Bardet-Biedl sendromu tanısı alsaydı, fenilketonürinin yaratacağı ek yük önlenemeyip daha ağır bir mental durum ortaya çıkabilirdi. Akraba evliliğinin yaygın olduğu popülasyonlarda rutin tarama programı dışındaki nadir hastalıklar açısından da her zaman tetikte olunmalı ve tek bir hastalık ile açıklanamayan olgularda örtüşen fenotipler olabileceği unutulmamalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Fenilketonüri, Bardet Biedl, Akraba evliliği,

## P-08 Türk Popülasyonunda Birinci ve İkinci Norrie Vakaları

**Poster Bildiri /**

**Zeynep Kayra Tanriverdi[1], Bahattin Sayınbatur[2], Serdar Ceylaner[3],**

[1]Kozluk Devlet Hastanesi, [2]Diyarbakır Çocuk Hastanesi, [3]İntergen Genetik Tanı Ve Araştırma Merkezi,

Norrie hastalığı, X'e bağlı resesif kalıtımla geçen, nadir görülen bir genetik hastalıktır. Doğumda ya da erken çocuklukta görülen korneal opasite, iris atrofisi, psödogliomalar, fitizis bulbi, konjenital körlük gibi göz ile ilgili bulgulara sonraki süreçte ilerleyici sensörinöral sağırlık, epileptik nöbetler, gelişimsel gecikmeler gibi göz dışı bulgular eşlik edebilmektedir. Norrie hastalığının en karakteristik klinik bulgusu konjenital körlüktür. Epileptik nöbetler ise nadir görülür ve genellikle antiepileptik ilaçlarla kontrol altına alınır. Sunduğumuz vakada; indeks vaka ve kardeşinin bilateral fitizis bulbisi ve korneal opasitesi vardı. Mental kapasiteleri düşüktü. Sadece indeks vakanın konvülziyonu oldu ve levetiresetam ile kontrol altına alındı. Elektroensefalografisinde, sağ ve sol hemisferin parieto-oksipital ve temporo-oksipital bölgesinde senkron-asenkron diken dalga aktivitesi gözlendi. Aile öyküsünde konjenital körlüğü olan 13 yaşayan erkek birey olduğu öğrenildi. Konjenital körlüğü olan bireyleri gösteren aile soyağacı çizildiğinde, X'e bağlı resesif kalıtım farkedildi. Kardeşlerin yapılan genetik analizinde Norrie disease protein geni (NDP)'nin Ekzon 2 bölgesinde hemizigot delesyon tespit edildi. Böylece tanı genetik olarak doğrulandı. Bu vakalar konjenital körlüğün ayırıcı tanısında Norrie hastalığının önemine dikkat çekmek için sunuldu.

**ANAHTAR KELİMELER:** Norrie hastalığı, NDP geni, Konjenital körlük, Konjenital psödoglioma

## P-09 Diskinetik serebral hareket bozukluğu ve bazal ganglion atrofisi olan 2 hastada biallelik 3 bç'lik UFM1 delesyonu: sık görülen bir varyant ve nadir görülen bir hipomyelinizan lökodistrofi, HLD14

**Poster Bildiri /**

**Deniz Sünnetçi Akkoyunlu[1], Bülent Kara[2], Bilge Dursun[1], Meltem Cerrah Güneş[1], Naci Çine[1], Seda Eren Keskin[1], Hakan Savlı[1],**

[1]Kocaeli Üniversitesi, Tıbbi Genetik AD, [2]Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü,

Hipomiyelinizan lökodistrofi-14 (HLD14), yakın zamanda Roma kökenli çocuklarda tarif edilen, "Hipomiyelinasyon+bazal ganglion ve serebellum atrofisi (H-ABC)"'ni taklit eden, UFMylasyon yolağı, nöronal gelişim ve fonksiyonu ile apoptoza karşı korumada önemli bir rol oynayan UFM1 geni ile ilişkili ağır bir nörogelişimsel bozukluktur. Bu çalışmada, diskinetik serebral hareket bozukluğu, ağır psiko-motor gerilik, nöbet, hipoventilasyon ve kraniyal MR'ında bazal ganglion atrofisi bulguları olan 2 olgu bildirilmektedir. Farklı ailelerden 2 yaşında bir kız çocuğu ile 12 aylık bir erkek çocuk benzer klinik bulgular ile karşımıza çıktı. Bu bulgular, yenidoğan başlangıçlı psiko-motor gerilik, hipotoni ile değişen rijidite, trakeostomi ve mekanik ventilasyon gerektiren hipoventilasyon, terleme, taşikardi ve hiperpreksi gibi otonomik fonksiyon bozuklukları şeklinde idi. Aile öykülerinde akraba evliliği yoktu. Laboratuvar incelemeleri, doğumsal metabolizma bozuklukları açısından bilgilendirici değildi. Her iki hastanın kraniyal MRG'sinde, belirgin serebellar atrofi görülmeyip, kaudat nukleus ve putamen atrofisi saptandı. Bu hastalarda öncelikle yeni nesil dizileme ile, bilinen 55 epileptik ensefalopati geninden oluşan gen paneli çalışıldı. Gen panelinden negatif sonuç alınmasının ardından, yapılan üçlü Tüm Ekzom Dizileme (WES) sonucunda UFM1 promotör bölgesinde, literatürde Roma kökenli 16 çocukta bildirilmiş ve "founder mutasyon" olarak nitelendirilen, patojenik 3 bç'lik homozigot delesyon (dbSNP rs747359907) saptandı. Çalışmamız, UFMylasyonun beyin gelişiminde önemli bir rol oynadığını ve biallelik UFM1 mutasyonlarının, hipomiyelinizan lökodistrofi, bazal ganglion atrofisi ve otonomik disfonksiyon ile ilişkili ciddi nörolojik anormalliklere neden olduğunu göstermektedir. UFM1 genindeki promotör bölge mutasyonu, HLD14 fenotipine sahip Türk ve Roma popülasyonu arasında ortak bir "founder" etkisinin olduğunu gösteriyor olabilir. Bunu desteklemek adına aynı HLD14 varyantına sahip daha fazla bireyde haplotip analizi uygulanması gerekmektedir. UFMylasyonla ilişkili HLD14'ün tedavisi için, ileri çalışmalarla patogenezinin araştırılması önerilmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** hipomyelinizan lökodistrofi, nöbetler, HLD14, UFMylasyon

## P-10 Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 1: Olgu Sunumu

**Poster Bildiri /**

**KÜBRA ATEŞ[1], ZEYNEP ESENER[1], İBRAHİM TEKEDERELİ[1],**

[1]İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI,

Olgu: Rizomelik Kondrodisplazi Punktata Tip 1'li bir olgu sunulmuştur. Metodlar: Sitogenetik Analiz; G-band karyotipleme, Array CGH, Yeni Nesil Dizileme, Sanger Dizileme yöntemleri kullanılmıştır. Bulgular: Hasta, fasiyal dismorfizm ile üst ve alt ekstremite kısalığı nedeniyle Tıbbi Genetik bölümüne konsülte edilen yirmi bir günlük bir erkek bebekti. Yakın yerleşim birimlerinden olan ancak aralarında akrabalık bulunmayan ebeveynler sağlıklıydı. 33 günlük iken ölen benzer semptomlara sahip bir erkek çocuk öyküsü mevcuttu. Dirsek, diz ve ayak bileğinde kontraktürlerle doğan hastanın bilateral konjenital kataraktı, doğumsal kalça çıkığı, bilateral grade 2 hidroüreteronefrozu ve medüller nefrokalsinozisi mevcuttu. Transfontanel ultrasonografi sonuçları 'kavum septum pellusidum et vargae' varyasyonu, kranyal MR görüntüleri foramen magnum ve spinal kanalda darlık gösterdi. Bilateral sensorinöral işitme kaybı olan hastanın, kemik radyolojisinde humerus ve femurda rizomeli, proksimal epifizde punktat kalsifikasyonlar (kondrodisplazi punktata), vertebral cisimlerde koronal yarıklar saptandı. Kromozom ve array CGH analizi sonuçları normal olan hastada yeni nesil dizileme yöntemi ile PEX7 geninde homozigot bir mutasyon belirlendi. Sonucu Sanger metodu ile doğrulandı. Sonuç: Rizomeli, katarakt, punktat klasifikasyon klinik bulgularına sahip olgularda 'Rizomelik Kondrodisplazi Punktata' düşünülmeli ve karyotipleme ile array CGH sonrasında PEX7 dizi analizi önerilir. Anahtar kelimeler: PEX7, Rizomelik Kondrodisplazi Punktata, Yeni Nesil Dizileme

**ANAHTAR KELİMELER:** PEX7, Rizomelik Kondrodisplazi Punktata, Yeni Nesil Dizileme

## P-11 Mikrosefalik Osteodisplastik Primordiyal Cücelik Tip 2: Moyamoya Hastalığı Saptanan Erişkin Hasta

**Poster Bildiri /**

**Akçahan Akalın[1], Büşra Aydın[2], Ekim Zihni Taşkıran [2], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Rahşan Göçmen[1], Gülen Eda Utine [2], Mehmet Alikaşifoğlu[1], Koray Boduroğlu[1], [1], [1]**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Anabilim Dalı, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Giriş Mikrosefalik osteodisplastik primordiyal cücelik tip II (MOPD II; MIM #210720), intrauterin büyüme geriliği, şiddetli orantılı boy kısalığı ve mikrosefaliyle karakterizedir. Seckel sendromundan büyüme geriliğinin daha ağır olması, zihinsel yetersizlik bulunmaması ve radyolojik bulguları ile ayrılır. 22q11 bölgesindeki PCNT geninde homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyonlar sorumludur. Vaka 19 yaşında kız hasta belirgin gelişme geriliği, boy kısalığı, malnütrisyon ve dismorfik bulgular ile kliniğimize başvurdu. Birinci derece kuzen olan 22 yaşındaki baba ile 23 yaşındaki annenin 8. yaşayan çocukları olarak miadında normal spontan vajinal yolla doğduğu, intrauterin büyüme geriliği ve dismorfik bulguları nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlendiği, epilepsi tedavisi gördüğü, sol kolda solukluk ve uyuşma nedeniyle izlendiği ve beyin tomografisinde sağ frontoaperküler bölgede şüpheli infarkt alanlarının saptandığı, manyetik rezonans (MR) beyin anjiyografisinde büyük damar vaskülitiyle uyumlu bulguların olması nedeniyle metilprednizolon tedavisi verildiği ve izlemde kesildiği, beyin MR görüntülemesinde moyamoya hastalığıyla uyumlu bulgular olduğu öğrenildi. Fizik muayenede baş çevresi: 38 cm, boy: 90 cm ve vücut ağırlığı: 7,8 kg (tümü <3p), gözler derin yerleşimli, burun köprüsü belirgin ve gaga şeklinde, kolumella kısa, kulak heliksleri basit, çene küçük ve gerideydi. Cildi kuru olan hastanın bilateral el parmaklarında distal incelme, sol el bileğinde fleksiyon kontraktürü, sol el 2-4. parmaklarında kamptodaktili olduğu, ayrıca sol el 5. parmağının ampüte ve ayak tırnaklarının distrofik olduğu izlendi. Tüm ekzom dizi analizinde PCNT geninde c.3465-1G>A splice site homozigot mutasyonu saptandı. Tartışma Primordiyal cücelik heterojen bir hastalık grubudur ve Seckel sendromu, MOPD I / III ve MOPD II olarak üç ana grupta sınıflandırılabilir. MOPD II'nin karakteristik özellikleri, çok şiddetli intrauterin gelişme geriliği, yetişkin boyu 110 cm'nin altında bırakan özel büyüme paterni, mikrosefali, normal veya hafif zihinsel gerilik ve tipik kemik displazisidir. Serebral vasküler anomalilerle birlikte diş anomalileri, cilt pigmentasyonu ve obezite de görülebilir. Moyamoya hastalığı, erken başlangıçlı diyabet ve kardiyomiyopati riski nedeniyle, MOPD II'li hastaların yaşam beklentisi kısıtlıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** primordiyal cücelik, iskelet anomalisi, boy kısalığı, mikrosefali, moyamoya

## P-12 TP63 Mutasyonu Bulunan Bir Ailede AEC Sendromu ve Eksik Penetrans

**Poster Bildiri /**

**Akçahan Akalın[1], Sümeyra Oğuz[2], Pelin Özlem Şimşek Kiper [1], Gülen Eda Utine [1], Mehmet Alikaşifoğlu[2], Koray Boduroğlu[1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Anabilim Dalı, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Giriş Ankiloblefaron, Ektodermal displazi, Yarık damak ve/veya dudak sendromu (AEC; OMIM #106260), bu bulgulara ek olarak alopesi, deri enfeksiyonları, distrofik tırnaklar, hipodonti ve hipohidrozis ile karakterize, nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır. Kromozom 3q27 üzerinde bulunan TP63 genindeki heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır. AEC sendromu tanısı alan iki kardeş ve fenotip özellik göstermeyen babalarında TP63 mutasyonu saptanan bir aile sunulmuştur. Vaka İlk kez 15 aylıkken yarık damak ve dudak nedeniyle bölümümüze yönlendirilen hastanın prenatal dönemde düzenli izlendiği, fetal ultrasonografi bulgularının ve tarama testlerinin normal saptandığı, aralarında akrabalık olmayan 25 yaşında anne ile 30 yaşında babadan 2.yaşayan olarak miadında 2380 gram sezaryen ile doğduğu, doğumda yarık damak ve dudak bulgusunun farkedildiği , yenidoğan yoğun bakım ünitesinde beslenme problemi ile izlendiği, 6 aylıkken yarık damak ve dudak ve 12 aylıkken bilateral ankiloblefaron nedeniyle opere edildiği, alopesi, distrofik tırnak bulguları ve oligodonti nedeniyle izleme alındığı, işitme değerlendirmesinin normal olduğu, ekokardiyografik değerlendirmesinde küçük bir sekundum atriyal septal defekt saptandığı ve kardeşinde de benzer bulguların olduğu öğrenildi. Fizik muayenede saçların seyrek, kuru ve kaba olduğu, el ve ayak tırnaklarının distrofik olduğu, gövdenin ön yüzünde, sağ el dorsal yüzde, kol ve bacakta yer yer telanjiyektatik yamalar ile oligodontinin eşlik ettiği görüldü. Moleküler etiyolojiye yönelik TP63 geni dizi analizi sonucunda hastada, benzer bulguları olan kardeşinde ve fenotip bulguları bulunmayan babasında daha önce bildirilmemiş bir missense mutasyon saptandı. Tartışma AEC sendromunun tipik bulguları ankiloblefaron, şiddetli ektodermal displazi, yarık damağın eşlik ettiği fasiyal yarıktır. AEC sendromu TP63 geninin SAM domaininde oluşan heterozigot missense mutasyona bağlı oluşmaktadır. Missense mutasyon bölgesinde amino asit değişimi nedeniyle, keratinosit büyüme faktörü reseptörü normal fonksiyonunu yerine getiremez. Bu mutasyon hücrelerin proliferasyonunu, diferansiyasyonunu ve yaşam sürecini etkileyip AEC sendromunda görülen çok sayıda klinik bulguya neden olur. TP63 gen mutasyonları oldukça heterojen fenotip bulgularına neden olur. Eksik penetrans veya olası germ hücre mozaisizmi az sayıda bireyde gösterilmiş, klinik olarak etkilenmemiş çiftlerin AEC sendromundan etkilenmiş çocuk sahibi olabildiği literatürde bildirilmiştir. Bu durumun eksik penetranstan daha çok germ hücre mozaisizmi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Ankiloblefaron, yarık damak-dudak, ektodermal displazi, TP63 mutasyonu

## P-13 Konjenital ağrı duyarsızlığı ve anhidrosis: Vaka sunumu

**Poster Bildiri /**

**Sule Altıner[1], Said Çelik[1],**

[1]Trabzon Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Trabzon, Türkiye,

Konjenital ağrı duyarsızlığı ve anhidrosis (CIPA) ya da kalıtsal duyusal ve otonomik nöropati tip IV (HSAN IV) (OMIM#256800) ağrı ve sıcaklık hissinin yokluğu, anhidroz ve entelektüel yetersizlik ile karakterizedir. Ayrıca ağrı hissinin yokluğu ve entelektüel yetersizlik nedeniyle kendini yaralama davranışı görülür. Anhidroz tekrarlayan epizodik ateşe yatkınlık yaratır. Entelektüel yetersizliğin yanı sıra hiperaktivite ve duygusal labilite yaygındır. CIPA oldukça nadir otozomal resesif bir bozukluktur. Sinir büyüme faktörü için tirozin kinaz reseptörünü kodlayan NTRK1 geninin biallelik mutasyonları CIPA'ya neden olur. Burada, ağrı duyarsızlığı ve entelektüel yetersizliği olan bir olgu sunulmuştur. Olguda NTRK1 geninde homozigot patojenik mutasyon tespit edilmiştir. Hiperaktivite ve ağrı duyarsızlığı nedeniyle 10 yaşında bir erkek hasta bölümümüze yönlendirildi. Anne babası akraba olan hasta ailenin tek çocuğu idi. Hasta, sorunsuz bir gebeliğin ardından miadında doğmuştu. Hastanın bilişsel ve motor gelişimi gecikmişti. Öz geçmişinde açıklanamayan tekrarlayan ateş atakları, anhidroz, ayak başparmağında osteomiyelit, iki ön kol kırık öyküsü vardı. Muayenesinde, ağrılı uyarana yanıtsızlık, kuru cilt ve el parmaklarında çok sayıda otoamputasyon tespit edildi. Büyüme parametreli normaldi ve kraniofasial dismorfizm yoktu. Hastada ayrıca hiperaktivite ve entelektüel yetersizlik vardı. Beyin MRG'de minimal kortikal atrofi saptandı. NTRK1 geni analizi sonucu, splicing mekanizmasını etkileyen, homozigot c.353_359+2delGTCGCCTGT mutasyonu tespit edildi. CIPA otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır ve hastalık yapıcı mutasyonun tanımlanması genetik danışmanlık, prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanı seçenekleri için önemlidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Konjenital ağrı duyarsızlığı ve anhidrosis, CIPA, kalıtsal duyusal ve otonomik nöropati tip IV, HSAN IV, NTRK1

## P-14 MECP2 Duplikasyon Sendromu(MDS)

**Poster Bildiri /**

**Abdulkerim kolkıran[1], Sümeyra Oğuz[2], Akçahan Akalın[1], Gizem Ürel Demir[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Eda Utine[1], Göknur Haliloğlu[3], Mehmet Alikaşifoğlu[2], Koray Boduroğlu[4],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, [3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, [4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD,

Giriş: MECP2 duplikasyon sendromu hipotoni, ağır zihinsel yetersizlik, konuşma geriliği, epilepsi, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve ilerleyen nörolojik bulgular ile karakterizedir. Xq28 bölgesinde yer alan MECP2 geninde duplikasyon ile meydana gelir. Multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) veya mikrodizin analizi ile tanı konulabilir. OLGU: 21 aylık erkek hasta motor basamaklarda gecikme, halen yürüyememe ve konuşamama nedeniyle başvurdu. Prenatal takiplerinde ense kalınlığı artışı dışında sorun saptanmayan bebeğin 29 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden sorunsuz olarak doğduğu, göbeğin 37 günlük iken düşmesi üzerine persistan lökositoz nedeniyle ve ayrıca OSB tanısıyla izlendiği, 14 aylıktan itibaren özel eğitim aldığı, bir ay önce nöbet geçirmeye başladığı, EEG'de aktif epileptik bulgular gözlendiği, beyin MR'da periventriküler beyaz cevherde mikrokistlerin izlendiği T2A hiperintens alanlar saptandığı öğrenildi. Fizik muayenede boy ve vücut ağırlığı normaldi, makrosefali, alt ekstremitede hipotoni ve DTR'ler canlı, üst ekstremitede hipertoni ve rijidite, ellerini orta hatta birleştirme ve stereotipik hareketler vardı. Makrosefali ve periventriküler beyaz cevherde saptanan mikrokistler nedeniyle önce Bannayan–Riley–Ruvalcaba sendromu (BRRS) (#158350) veya makrosefali/otizm sendromu (#605309) olabileceği düşünülerek PTEN dizi analizi yapılarak normal bulundu. Bu bulgularla yapılan mikrodizin analizinde Xq28 bölgesinde 1016 kb büyüklüğünde duplikasyon saptandı, ardından bu bulgu MLPA ile valide edildi. TARTIŞMA: MECP2 duplikasyon sendromu olan hastalar, normal bir prenatal dönem ve sorunsuz bir doğumun ardından hipotoni, beslenme yetersizliği, gastroösefagial reflü, gelişme geriliği, ağır zihinsel yetersizlik, konuşmada gerilik, OSB, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ile seyreder. Hastalarda genellikle baş çevresi dahil büyüme normaldir; mikrosefali görülebilmekle birlikte makrosefali beklenen bir bulgu değildir. Bu nedenle önce PTEN mutasyonları dışlanmıştır. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve daha ileri yaşta çıkan nörolojik bulguların yokluğunda mikrodizin analizi hastamızın erken tanısını sağlamıştır. MECP2 duplikasyonları hastaların %5'inden azında karyotip analizinde görülebilirken kromozomal mikrodizin ve MLPA analiziyle hastaların tamamına tanı konulabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** MECP2 Duplikasyon Sendromu, Makrosefali, Mikrodizin

**P-15 Simuzar Aliyeva 1 , Burcu Tabakcı 1 , İbrahim Akalın 2 , Nursel H Elcioglu 1 1- Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Marmara Üniversitesi Pendik EA Hastanesi, İstanbul. 2- Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Medeniyet Üniversitesi Göztepe EA Hastanesi, İstanbul Hipokondroplazi: FGFR3 mutasyonlu 4 olgu sunumu**

**Poster Bildiri /**

**SİMUZAR ALİYEVA[1], BURCU TABAKÇI[1], İBRAHİM AKALIN[2], NURSEL HURİYE ELÇİOĞLU[1],**

[1]MARMARA UNİVERSİTESİ, [2]MEDENİYET UNİVERSİTESİ,

Hipokondroplazi: FGFR3 mutasyonlu 4 olgu sunumu Hipokondroplazi (HCH,mim 146000)disproporsiyone göreceli hafif uzun gövde ile beraber kısa extremitelerin eşlik ettiği boy kısalığı ve hafif makrosefali bulgularıyla seyreden otozomal dominant geçişli iskelet displazisidir. Lumbar lordozda hafif artış, protuberan abdomen, dirsek ekleminde extensiyon-ön kolda supinasyon kısıtlılığı ve bacaklarda eğrilik majör klinik bulgulardandır. Kısa tubuler kemikler, kısa ve geniş femur boynu ve fibula distalinin tibiaya göre uzun olması, interpedinküller aralıkta darlık ve dar siyatik çentik ile birlikte küçük ilium majör radyolojik bulgulardandır. Boy kısalığı genellikle okul çağında belirgin olmakla birlikte daha erken ya da prenatal tanı alan vakalar da vardır. Bu çalışmanın amacı son 10 yılda kliniğimize başvuran hipokondroplazi tanılı hastalarımızın klinik/radyolojik ve moleküler sonuçlarını değerlendirmektir. HCH tanısı alan 4 farklı aileden 3-15 yaş arasındaki 4 olgu bu açılardan değerlendirildi. Hastalardan birinde prenatal 8.ayda fetal ultrasonda femur kısalığı, bir diğerinde baba tarafında boy kısalığı olup diğerlerinde aile öyküsü yoktu. Tümünün doğum ağırlık/boy ve baş çevreleri normale yakındı. Fizik muayenede hastaların hepsinde kısa extremiteli olan orantısız boy kısalığı ve brakidaktili mevcuttu. Üçünde genu varum/valgum deformitesi, ikisinde makrosefali, birinde dirsek ekleminde extensiyon kısıtlılığı, birinde lumbar lordozda hafif artış mevcuttu. Belirgin dismorfizmleri yoktu, sadece birinde hafif zeka geriliği gözlendi. Radyolojik değerlendirmede hepsinde uzun kemiklerde kısalık, genişlemiş metafizler tespit edildi. Üçünde kısa ve geniş femur boynu, ikisinde interpedinküler aralıkta darlık, ikisinde de fibula distalinin tibiaya göre daha uzun olduğu görüldü. Genetik analiz sonucunda hastaların üçünde FGFR3 geninde heterozigot N540K, birinde ise p.Pro449Ser mutasyonu saptandı. Hipokondroplazinin etyolojisinde 4p16.3'de FGFR3 genindeki heterozigot mutasyonlar vardır ve artan baba yaşı ile hastalık arasında pozitif ilişki bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %60'ında N540K mutasyonu vardır. İnfant dönemde tanı koymak zordur, doğum boyları normale göre hafif kısa ya da normaldir. En güvenilir radyografik bulgular kısa ilium, dar siyatik çentik ve kısa ve geniş femurdur. Bacak eğrilikleri erken çocukluk çağında ortaya çıkar ve kendiliğinden düzelebilir. Yetişkin çağda egzersiz sonrası eklem ağrıları görülebilir. Bu hastalarda nadir de olsa temporal lop disgenezisi ve yapısal beyin anomalisi ile açıklanabilecek hafif zeka geriliği görülebilir. Çalışmamızda hipokondroplazi tanısı alan hastalarımıza ait fenotip ve genotip sunulmakta ve göreceli sık rastladığımız bu tip iskelet displazisi için gereğinde FGFR3 tüm geninin analizinin yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** HİPOKONDROPLAZİ, FGFR3, İSKELET DİSPLAZİSİ

## P-16 Zellweger Sendromunda Yeni Bir PEX1 Mutasyonu

**Poster Bildiri /**

**Gizem Ürel Demir[1], Büşra Aydın[1], Ekim Zihni Taşkıran[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Mehmet Alikaşifoğlu[1], Koray Boduroğlu[1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi,

AMAÇ Zellweger sendromu ya da Serebrohepatorenal sendrom olarak adlandırılan peroksizom biyogenez bozukluğu 1A otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir hastalıktır. Hastalık tipik yüz yapısı, hipotoni, beslenme bozukluğu, karaciğer büyüklüğü, böbrek kistleri, görme ve işitme bozukluğu, nöbet , santral sinir sistemi malformasyonları ve zihinsel yetersizlik ile karakterizedir. Böbrek, karaciğer ve beyin hücrelerinde peroksizomların azalması ile karakterize olan hastalıkta kanda çok uzun zincirli yağ asidi düzeyi artışı gözlenir. Zellweger spektrum bozukluklarından sorumlu en az 12 gen tanımlanmış olup en sık 7q21.2 bölgesinde yerleşmiş PEX1 geni mutasyonları gösterilmiştir. PEX1 geni mutasyonları peroksizom biyogenez bozukluğu 1A/1B ve Heimler sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Burada tüm ekzom dizileme ile Zellweger sendromu tanısı konulan bir hasta sunulmuştur. OLGU İki yaşında kız hasta global gelişme geriliği ve bilateral sensörinöral işitme kaybı ile kliniğimize başvurdu. Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan anne ve babanın üçüncü yaşayan çocukları olduğu, 6 aylıkken büyüme geriliği ve sese karşı tepkisizlik farkedildiği öğrenildi. Tüm gelişim basamaklarında gerilik mevcuttu ve işitme testinde bilateral sensörinöral işitme kaybı saptandı. Hastanın fizik incelemesinde baş çevresi: 44,5 cm (<3p), boy: 80 cm (<3p), vücut ağırlığı: 9,4 kg (<3p), bitemporal darlık, derin yerleşimli gözler, yüksek damak ve hipotonisite saptandı. BULGULAR Karaciğer enzim yüksekliği saptanan hastanın kanda çok uzun zincirli yağ asidi seviyesinin yüksek olduğu gözlendi. Peroksizomal hastalık ön tanısı ile yapılan tüm ekzom dizileme ile PEX1 geninde hastada homozigot, annede ve babada heterozigot olarak, daha önce bildirilmemiş patojenik bir mutasyon tespit edildi. TARTIŞMA Zellweger sendromu çoklu sistem tutulumu ile karakterize kötü prognozlu bir hastalıktır. Destekleyici tedaviler uygulanabilen bu hastalıkta aileye verilecek genetik danışmanlık açısından moleküler analizler ile tanının doğrulanması gerekmektedir. Hipotonik ve dismorfik bulguları olan bebeklerde ayırıcı tanılar arasında Zellweger sendromu akla gelmelidir. Genetik etiyolojisi heterojen olması nedeniyle tüm ekzom dizileme verimli bir tanı aracı olarak kullanılabilmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Zellweger Sendromu, serebrohepatorenal, peroksizom biyogenez bozukluğu, PEX1

## P-17 UBE3A Mutasyonuna Bağlı Angelman Sendromu (AS)

**Poster Bildiri /**

**Abdulkerim kolkıran[1], Ekim Taşkıran[2], Pelin Özlem Kiper[3], Eda Utine[3], Mehmet Alikaşifoğlu[2], Koray Boduroğlu[3],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD , [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, [3]1Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD ,

Giriş: Angelman sendromu (AS), ağır zihinsel yetersizlik, konuşma geriliği, ataksi ve uygunsuz gülme ataklarıyla karakterizedir. Ubikitin protein ligase E3A (UBE3A) geninin maternal allelinde fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar sonucu oluşur. UBE3A geni için metilasyon spesifik multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) ve dizi analizi ile hastaların % 91'ine tanı konulabilir. OLGU: Sorunsuz bir gebelik ve doğumu takiben doğan, 3,5 yaşına kadar yürümesi geciken kız hasta konuşmada gerilik, mikrosefali ve minör dismorfik bulgular nedeniyle başvurdu. Hastanın karyotip analizi, UBE3A probuyla yapılan FISH ve Angelman sendromu kitiyle yapılan MLPA analizi normal bulundu. Frajil X mutasyon incelemesi ve MECP2 dizi analizi, metabolik tarama testleri, beyin MR ve EEG normal bulundu. İki yaşından itibaren özel eğitim alan ve izleminde regresyon görülmeyen hastaya atonik nöbetleri nedeniyle antiepileptik tedavi başlandı. Tüm ekzom dizi analizinde UBE3A geninde frameshift nedeni olan c.377-381delCAGAA (p.Thr126fs*5) mutasyonu saptandı. TARTIŞMA: Hastamızda başlangıçta klinik bulgular ile AS düşünülerek FISH ve MLPA yapılmış ancak normal bulunmuştur. Takiplerinde Rett Sendromu ile çakışan bulguları olması nedeniyle MECP2 dizi analizi yapılmış ve normal bulunmuştur. Hastamızda Rett benzeri sendromlar açısından tüm ekzom dizi analizi yapılmış, UBE3A geninde adı geçen mutasyon saptanarak AS tanısı konulmuştur. 15q11.2-q13 bölgesindeki UBE3A geninin maternal kalıtılan allelinde fonksiyon kaybı veya mutasyonlar sonucu meydana gelen AS'de metilasyon spesifik MLPA ile hastaların % 80'ine tanı konulabilir. Bu hastalar maternal kalıtılan 15q11.2-q13 lokus delesyonu, 15. kromozomun paternal uniparental dizomisi ve maternal imprinting defekt olanlardır. UBE3A geni dizi analizi ile hastaların %11'inde moleküler genetik tanı konulabilir. SONUÇ: Birden fazla moleküler mekanizmayla oluşabilen AS'nin dışlanması için tüm mekanizmalara yönelik testler planlanmalıdır. Tanı için MLPA testi hastaların çoğunda tanı için yeterli olsa da az bir kısım hastada UBE3A dizi analizi gereklidir. Hastamızda olduğu gibi genetik etiyolojisi heterojen olan klinik tablolarda yeni nesil dizi analizi en hızlı tanısal desteği sunması nedeniyle ilk başvurulabilecek genetik tanısal araçtır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Angelman Sendromu, UBE3A gen mutasyonu, Tüm ekzom dizi analizi

## P-18 Hipotonik Bebekte Tüm Ekzom Dizileme ile Saptanan Nemalin Myopatisi

**Poster Bildiri /**

**Abdulkerim kolkıran[1], Süleyman Atar[2], Ekim Taşkıran[3], Pelin Özlem Kiper[1], Eda Utine[1], Mehmet Alikaşifoğlu[3], Koray Boduroğlu[1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD , [3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,

Giriş: Nemalin myopatisi kas hücreleri içinde histolojik incelemede görülen anormal iğsi yapılarla karakterize ve genetik temeli bakımından heterojen bir konjenital myopati formudur. Bu grup içerisinde yer alan ve hipotoni, solunum ve beslenme yetersizliği, erken dönemde ölümle seyreden NEM10 (OMIM # 616165), 3p14 de yer alan leiomodin 3 (LMOD3) genindeki homozigot mutasyonlar sonucu oluşur. OLGU: Sorunsuz bir gebeliği takiben 40. gebelik haftasında normal vajinal yolla 3800 gram doğan ve spontan solunumu olmaması nedeniyle mekanik ventilasyon ile solunum desteği verilen kız hasta, izleminde beslenme ve belirgin yutma güçlüğü nedeniyle değerlendirilerek Nissen funduplikasyonu ve gastrostomi tüpü uygulandı. Ağır hipotoni nedeniyle yapılan tetkiklerinde metabolik hastalığı bulunmadığı düşünüldü. 1 aylık iken çekilen kranial MR'da sağda kaudat nukleus eksternal kapsül düzeyinde kronik sekel lezyon saptandı. Hipotoni etiyolojisinin heterojenitesi nedeniyle hastaya tüm ekzom dizileme (WES) yapıldı ve LMOD3 geninde daha önce tanımlanmamış bir nokta mutasyonu homozigot olarak saptandı. WES analizinde frameshift'e neden olan c.311delA (p.Glu104fs) mutasyonu homozigot saptandı. Anne ve baba ilgili mutasyon için heterozigot taşıyıcı saptandı. Anne-baba amca çocukları olup aralarında 1. kuzen evliliği vardı. İzlemdeki kas biyopsisi nemalin rod miyopatisi ile uyumlu bulundu. TARTIŞMA: Otozomal resesif (OR) kalıtılan NEM10 çoğunlukla erken başlangıçlı yaygın kas güçsüzlüğü, solunum ve beslenme yetmezliği görülür. Kas biyopsisinin histolojik incelemesinde nemalin rod gösterilebilir, ancak bu bulgunun görülmesi hastalığın ilerleyen dönemlerine dek gecikebilir. Yeni nesil dizi analizi genetik etiyolojisi heterojen olan hipotoni gibi klinik durumlarda en hızlı tanısal desteği sunması nedeniyle ilk başvurulacak genetik araç olmalıdır. Buna yönelik olarak hedefli paneller kullanılabileceği gibi, daha önce tanımlanmamış yeni genlerin veya mutasyonların saptanabilmesi için WES yapılması da düşünülebilir. Bulunan sonuçlar mutlaka indeks vakada bir başka yöntemle doğrulanmalı, daha sonra da kalıtım kalıbına uygun segregasyon gösterip göstermediği incelenmelidir. SONUÇ: Erken başlangıçlı ağır hipotoni olan hastalarda anne ve baba arasında akraba evliliği de var ise OR kalıtılan NEM10 akılda tutulmalıdır. Yeni nesil dizi analizi genetik etiyolojisi heterojen olan hipotoni gibi klinik durumlarda en hızlı tanısal desteği sunması nedeniyle ilk başvurulacak genetik araç olmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Hipotonik Bebek, Nemalin myopatisi 10, LMOD3 geni mutasyonu, Tüm Ekzom Dizileme

## P-19 KIF7 İlişkili Siliyopatiler: Zihinsel Yetersizlik ve Polidaktili ile Başvuran Bir Hasta

**Poster Bildiri /**

**Süleyman Atar[1], Ekim Taşkıran[2], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Mehmet Alikaşifoğlu[2], Koray Boduroğlu[1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Akrokallozal sendrom (OMIM# 200990) korpus kallozum agenezisi, postaksiyel polidaktili, halluks duplikasyonu ve minör kraniyofasiyal anomaliler ile karakterize nadir bir sendromdur. Belirti ve bulguları doğumda mevcuttur ve hastalığın şiddeti etkilenen bireyler arasında büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Korpus kallozum agenezisi dışında büyük beyin kistleri ve nöbetler de eşlik edebilmektedir. Etkilenen bireylerde orta veya ağır zihinsel yetersizlik görülmektedir. Makrosefali, hipertelorizm, belirgin alın başlıca görülen kraniyofasiyal anomalilerdir. Prevalansı bilinmemektedir. Bugüne kadar tıbbi literatürde 50'den daha az vaka bildirilmiştir. Hastalığa 15q26.1 üzerinde lokalize olan KIF7 genindeki mutasyonlar sebep olur. Kalıtım şekli otozomal resesiftir. Beş yaşındaki erkek hasta global gelişme geriliği nedeni ile kliniğimizde değerlendirildi. 40 yaşındaki annenin 5.gebeliğinden 4.yaşayan olarak miyadında 4350 gr (90p) C/S ile (makat geliş sebebi ile) doğduğu ve prenatal takiplerinin düzenli olmadığı öğrenildi. Motor gelişim basamaklarında gerilik olan hastanın destekli oturması 2 yaşında iken, desteksiz oturması 3 yaşında olmuştu. Yardımsız yürüyemeyen hasta 2 kelimelik cümleler kurabiliyordu. Fizik muayenesinde frontal bölge belirgin, burun kökü geniş, burun delikleri antevert olan hastanın hipertelorizmi vardı. Ekstremite muayenesinde bifid ayak başparmakları dikkati çekmekteydi. Ölçümlerinde vücut ağırlığı 16 kg (3-10p), boyu 99 cm (<3p) olan hastanın baş çevresi 52 cm (50-75p) olup rölatif makrosefalisi mevcuttu. Kraniyal görüntülemesinde parsiyel korpus kallozum agenezisi tespit edildi. Hastanın karyotip analizi 46, XY'di. Mikrodizin analizinde delesyon ve ya duplikasyon tespit edilmedi. Anne ve babası 1.derece kuzen olan hastaya yapılan tüm ekzom analizinde KIF7 geninde homozigot mutasyon tespit edildi. Akrokallozal sendrom literatürde az sayıda bildirilmiş nadir bir sendromdur. KIF7 mutasyonlarının neden olduğu klinik spektrum letal hidrolethalus sendromundan diğer dismorfik özelliklerin olmadığı orta düzey korpus kallozum agenezisi ve zihinsel yetersizliğe kadar değişebilmektedir. Bu nedenle bu fenotiplerin "KIF7 ilişkili siliyopatiler" altında gruplanması önerilmektedir. Korpus kallozum disgenezisi ve diğer yapısal beyin anomalilerine ekstremite anomalilerinin ve dismorfik kraniyofasiyal anomalilerin eşlik ettiği durumlarda akılda tutulmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Akrokallozal sendrom, Korpus kallozum agenezisi, Siliyopati, KIF7

## P-20 Zihinsel Yetersizlik ve Nötropeni Birlikteliği: Cohen Sendromu

**Poster Bildiri /**

**Süleyman Atar[1], Büşra Aydın[2], Ekim Taşkıran[2], Özlem Akgün Doğan[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Mehmet Alikaşifoğlu[2], Koray Boduroğlu[1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Cohen sendromu (OMIM# 216550) zihinsel yetersizlik, gövdesel obezite, ilerleyici pigmenter retinopati ve aralıklı nötropeni ile karakterize nadir bir sendromdur. İnfant döneminde büyüme ve gelişme geriliği belirginken, ilk dekadın sonlarına doğru gövdesel obezite gözlenmektedir. Yaşamın ilk yılında edinilmiş mikrosefali gelişen hastalarda orta veya ağır düzeyde zihinsel yetersizlik sıklıkla görülmektedir. Miyopi, eklem laksisitesi ve dost canlısı kişilik diğer önemli bulgulardır. Kalın saç ve kaşlar, uzun kirpikler, dalga şeklinde palpebral fissür, gaga şeklinde burun, düz ve kısa filtrum, belirgin ön kesici dişler ve hipotonik yüz tipik kraniyofasiyal özellikleri oluşturmaktadır. El ve ayaklar küçük ve dardır.Hastalığa 8q22 üzerinde lokalize olan VPS13B genindeki mutasyonlar sebep olur. Kalıtım şekli otozomal resesiftir. 2 yaş 4 aylık kız hasta büyüme gelişme geriliği, mikrosefali ve otizm bulguları nedeni ile kliniğimizde değerlendirildi. 28 yaşındaki annenin 1.gebeliğinden 1.yaşayan olarak miyadında 2700 gr (10-25p) vajinal yol ile doğduğu öğrenildi. Motor gelişim basamaklarında gerilik olan hastanın baş tutması 3 aylıkken, desteksiz oturması ise 15 aylıkken olduğu öğrenildi. Destekli yürüyebilen hastanın anlamlı kelimesi yoktu. İlk fizik muayenesinde mikrosefali dışında belirgin dismorfik bulgusu olmayan hastanın 5 yaşındaki değerlendirilmesinde antevert kulaklar, kısa filtrum, belirgin kolumella vardı. Ön 2 kesici dişi belirgin olan hastanın yapılan göz muayenesinde -2.5 derece miyopi tespit edildi. Ölçümlerinde vücut ağırlığı 16 kg (<3p), boyu 97 cm (3p) olan hastanın baş çevresi 45 cm (<3p) olup mikrosefalisi mevcuttu. Kraniyal görüntülemesi normaldi. Sık enfeksiyon öyküsü olmayan hasta nötropeni nedeniyle takip edilmekteydi. Hastanın karyotip analizi 46,XX'di. Mikrodizin analizinde delesyon veya duplikasyon tespit edilmedi. Hastanın dış merkezde mikrosefali, motor basamaklarda gerilik ve otistik davranışları nedeni ile Rett sendromu ön tanısı ile yapılan MECP2 gen dizi analizi normal olarak sonuçlandığı görüldü. Anne ve babası 1.derece kuzen olan hastaya Cohen sendromu öntanısı ile yapılan tüm ekzom analizinde(WES) VPS13B geninde homozigot mutasyon tespit edildi. Segregasyon çalışmasında anne ve babanın heterozigot mutasyon taşıyıcısı olduğu gösterildi. Cohen sendromunun tanısı klinik bulgulara dayanır, ancak tanı kriterlerine yönelik oluşmuş bir konsensus yoktur. Nadir görülen otozomal resesif bir hastalık olan Cohen sendromunda dismorfik özelliklerin belirgin hale geldiği orta veya geç çocukluk döneminden önce tanı konulması güçtür. Klinik özelliklerin tanı koymada yetersiz kaldığı durumlarda VPS13B gen dizi analizi veya tüm ekzom analizi planlanabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Cohen sendromu, VPS13B

## P-21 Williams Sendromlu Çocukların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

**Poster Bildiri /**

**Barkın Tığ[1], Banu Nur[2], Ercan Mıhçı[2],**

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakultesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.B.D., [2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD, Pediatrik Genetik BD, Antalya,

AMAÇ Williams Sendromu (WS); kromozom 7q11.23 bölgesinde 1.5-1.8 Mb arası büyüklükte delesyon (kayıp) sonucu oluşan devam eden(contiguous) gen delesyon sendromudur. Kayba uğrayan kritik bölgede yaklaşık 26-28 gen bulunmaktadır. Williams Sendromu ; kardiyovaskuler hastalık (supravalvuler aort stenozu,pulmoner stenoz,hipertansiyon) , tipik yüz görünümü (elvin face) , bağ dokusu hastalıkları, boy kısalığı,büyüme geriliği, mental retardasyon, endokrin bozukluklar (hiperkalsemi,hiperkalsiüri,hipotirodizm,erken puberte ) ve kokteyl tipi kişilik olarak adlandırılan kendine has bir kişilik ile karakterizedir. Bu çalışmanın amacı, WS'li olgularımızda yaş, cinsiyet, eşlik eden klinik belirtilerin, radyolojik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve farkındalığın artırılarak bu hastalarda izlemde ortaya çıkabilecek klinik problemlere karşı hazırlıklı olunması amaçlanmıştır Gereç ve yöntemler Akdeniz Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genetik Bölümü tarafından takip edilmekte olunan 2-39 yas arasındaki 40 WS lu (19 kız 21 erkek) hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi.Hastaların fenotipik özellikleri,eşlik eden organ anormallikleri (kardiak,renal gibi) psikometri analizleri kaydedildi. Bulgular Degerlendirilmesi yapılan 40 hastanın 23 ünde kardiak, 7 hastada renal, 15 hastada göz, 8 hastada ise tiroid 18 hastada ise gastrointestinal sistem kaynaklı problemleri olduğu saptanıldı. Psikometrik analiz ile hastaların 19'unda hafif mental retardasyon (MR), 10'unda orta derece MR, 2'sinde ise agır derecede MR olduğu saptanıldı. Sonuç WS mikrodelesyon kaynaklı bir genetik hastalık olmakla birlikte diğer genetik hastalıklar gibi pek çok farklı sistemi etkileyebilmektedir.Bu tanıyı almıs olan hastaların detaylı organ taramasının yapılması,gerekliliği halinde uygun tedavinin başlanılması ve hastaların nöromotor gelişim açısından da desteklenilmesinin yaşam kalitelerini belirgin bir ölçüde iyileştirebilecektir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Williams Sendromu, 7q11.23 mikrodelesyon

## P-22 McKusick tipi metafizyal kondrodisplazi:olgu sunumu

**Poster Bildiri /**

**Nursel Elçioğlu[1], Burcu Tabakcı[1], Jing-Yi Xue[2], Zheng Wang[2], Gen Nishimura[2], Shiro Ikegawa[2],**

[1]Çocuk Genetik Bilim Dalı, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, [2]Kemik Ve Eklem Hastalıkları Laboratuarı, Bütünleyici Tıp Bilimleri Merkezi, RIKEN Enstitüsü,

Kıkırdak saç hipoplazisi (CHH) olarak da bilinen McKusick tipi metafizyel kondrodisplazi (mim 250250), kısa extremiteli cücelik, hipoplastik saç, immün yetmezlik, gastrointestinal emilim bozukluğu, anemi ve artmış malignite riski ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Klinik özellikler önemli değişkenlik göstermektedir. Burada, herhangi bir saç problemi, tekrarlayan enfeksiyonları ya da emilim bozukluğu olmayan CHH tanısı koyduğumuz bir hastayı sunuyoruz. 11 yaşında kız hasta, 1,5 yaşından sonra dikkati çeken kısa boy nedeniyle genetik polikliniğimize sevk edildi. Anne babası arasında 1. derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne ve babanın 2. çocuğu olup öz ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Doğum ağırlığı 3600 g ve boyu 46 cm (3.p) idi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 32 kg (23.p), boyu 114 cm (-4,4 sds), baş çevresi 51 cm (6.p), dismorfik yüz görünümü olmayan hastanın orantısız boy kısalığı, kısa ekstremiteleri, brakidaktili, hafif skolyozu, lomber lordozu, genu varum deformitesi ve distrofik ayak tırnakları vardı. Tüm endokrinolojik testleri normaldi. İskelet grafilerinde uzun kemiklerde kısalık, femur distali ve proksimal/distal tibiada belirgin olmak üzere genişlemiş sklerotik metafizler, tibiaya göre daha uzun ve distalde yerleşen fibula görüldü. RMRP gen analizinde homozigot c.214C>T mutasyonu saptanarak CHH teşhisi kesinleştirildi. CHH 9p13.3 'deki RMRP genindeki compound heterozigot ya da homozigot mutasyonların neden olduğu prevalansı net olarak bilinmeyen nadir bir iskelet displazisidir. RMRP gen ürünü mitokondriyal RNA gelişim endoribonükleazın komponenti olan translasyona uğramamış RNA'yı kodlar. Hipotrikozisin eşlik etmediği metafizyel kondrodisplazi (mim 250460), kartilaj saç hipoplazisi ve anauxetic displazi (mim 607095) alellik hastalıklar olup ayrımı klinik, radyolojik olarak yapılabilmekle birlikte çeşitli örtüşen bulgular içermektedir. Klinik aynı aile içinde dahi çok değişken olabilir ve eşlik eden diğer bulgular açısından mutlaka incelenmelidir. Bu çalışma Tübitak Proje No:217S675 tarafından desteklenmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** RMRP, kondrodisplazi, boy kısalığı

## P-23 Sotos Sendromunda Yeni Bir NSD1 Mutasyonu

**Poster Bildiri /**

**Gizem Ürel Demir[1], Büşra Aydın[1], Özlem Akgün Doğan[1], Ekim Zihni Taşkıran[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Mehmet Alikaşifoğlu[1], Koray Boduroğlu[1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi,

AMAÇ Sotos sendromu aşırı büyüme, öğrenme güçlüğü ve tipik yüz bulguları ile karakterize otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir genetik bozukluktur. Sendromun tipik yüz bulguları dolikosefali, uzun ve dar yüz yapısı, bitemporal darlık ile birlikte belirgin alın, frontotemporal bölgede saçlarda seyreklik, aşağı eğimli palpebral aralıklar, prognatizm ve uzun, sivri çene olarak tanımlanmıştır. Sendroma sık eşlik eden diğer bulgular arasında ileri kemik yaşı, kardiyak defektler, santral sinir sistemi anormallikleri, renal anomaliler, eklem laksitesi, pes planus, skolyoz, maternal preeklampsi, yenidoğan sarılığı, neonatal hipotoni ve nöbet yer almaktadır. Wilms tümörü gibi neoplazilere hafif artmış yatkınlık bildirilmiştir. Hastalıktan sorumlu genin 5q35.3'te lokalize NSD1 geni olduğu bildirilmiştir. Burada Sotos sendromu tanısı tüm ekzom dizileme ile doğrulanan bir süt çocuğu sunulmuştur. OLGU Sekiz aylık erkek hasta dismorfik bulgular, nöbet öyküsü ve hipotonisite nedeniyle kliniğimize başvurdu. 34 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden 2. yaşayan olarak 3660 gr ağırlığında doğduğu, doğumdan sonra hipoglisemi ve nöbet nedeniyle izlendiği öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Hastanın ekokardiyografisinde atriyal septal defekt mevcut olup kraniyal görüntüleme ve abdominal ultrasonografisi normaldi. Mikrodizin analizinin normal saptandığı görüldü. BULGULAR Hastanın ilk başvurusunda baş çevresi: 48 cm (>97p), boy:79 cm (>97p), vücut ağırlığı: 10,7 kg (90-97p) olarak ölçüldü. Fizik muayenede; dolikosefali, yüksek alın, kaşlarda seyreklik, hipertelorizm, epikantus, geniş ve aşağı eğimli palpebral aralıklar, basık burun kökü ile kalkık burun ucu, yüksek damak, retrognati, alt dudak altında oluk, büyük el ve ayaklar, cildinde 3 adet hemanjiom mevcuttu. Gelişimsel değerlendirmesinde global gelişme geriliği olduğu gözlendi. Hastada bulunan aşırı büyüme, gelişme geriliği ve yüz bulguları nedeniyle ön tanı olarak Weaver sendromu veya Sotos sendromu düşünülerek tüm ekzom dizileme yapıldı. NSD1 geninde daha önce bildirilmemiş heterozigot c.5147-2A>T splice bölge mutasyonu saptandı, anne ve babasında aynı mutasyonun taşınmadığı gösterildi. TARTIŞMA Aşırı büyüme ile giden Sotos sendromunun ayırıcı tanısında EZH2 ilişkili Weaver sendromu yer almakta ve yüz bulguları benzerlik göstermektedir. Tüm ekzom dizileme spesifik bir ön tanının olmadığı veya genetik etiyolojinin heterojen olduğu durumlarda verimli bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Bu hastada ön tanılar arasında düşünülen Sotos sendromu tanısı tüm ekzom dizileme yöntemi ile doğrulanmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Sotos sendromu, aşırı büyüme, NSD1

# P-24 MOZAİK 3q DUPLİKASYONU : NADİR GÖRÜLEN ÖZGÜL BİR FENOTİP

**Poster Bildiri /**

**Hasibe Nesligül Işıklı[1], Sümeyra Oğuz[1], Erdem Kındış[1], Akçahan Akalın[2], Süleyman Atar[2], Pelin Özlem Şimşek Kiper[2], Gülen Eda Utine[2], Mehmet Alikaşifoğlu[1], Koray Boduroğlu[2],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye,

AMAÇ: Dup(3q) sendromu zihinsel yetersizlik, büyüme geriliği, mikrosefali, dismorfik bulgular, el ve ayak anomalileri, konjenital kalp defektleri, kaudal malformasyonlar ve genitoüriner anomalilerle karakterize nadir bir durumdur. Fenotipten özellikle 3q26 distali ve 3q27 proksimali arasındaki bölge sorumlu tutulmaktadır. Hastaların 1/3'ü konjenital kalp defektleri ve enfeksiyonlar nedeniyle hayatlarının ilk yılında yaşama veda etmektedir. Bu sendrom dismorfik özellikleriyle Cornelia de Lange sendromu ve kaudal malformasyonlar nedeniyle de Currarino sendromu ile karışabilmektedir. BULGULAR: Aralarında akrabalık olmayan 32 yaşındaki baba ve 31 yaşındaki anneden 38 hafta 5 günlükken 2850 gr sezaryen ile doğan hastanın postnatal herhangi bir problemi olmadığı öğrenildi. Prenatal dönemde yapılan ultrasonda sol ayakta pes ekinovarus saptandığı, amniyon sıvısından yapılan karyotip analizinde 47,XY,+mar[17]/46,XY[18] tespit edildiği ve mikrodizin analizinde ise 3q22.2q29 bölgesinde 62,7 Mb boyutunda mozaik duplikasyon saptandığı öğrenildi. Anne ve babanın karyotip analizi sonucunun normal olması nedeniyle marker kromozomun de novo olduğu anlaşıldı. Hastanın 1 ay 25 günlük iken kliniğimizde yapılan fizik muayenesinde boyu 60 cm (<3p), ağırlığı 6,5 kg (10p), baş çevresi 41 cm (50-75p) olarak belirlendi. Alında ve vücutta yaygın hirsutizm, kısa palpebral aralıklar, geniş burun kökü, ellerde bilateral opere postaksiyel polidaktili, deride yaygın hipo- ve hiperpigmente alanlar ve bilateral kriptorşidizm saptandı. Beş buçuk aylıkken yapılan gelişim tarama testinde yaşıtları ile uyumluydu. Periferik kan örneğinden yapılan karyotip 46,XY[100] saptandı. Fibroblast örneğinden yapılan karyotip analizinde 47,XY,+mar[13]/46,XY[17] saptandı. Periferik kanda marker kromozom görülemediği için C-bantlamada neosentromer açısından sonuç elde edilemedi. FISH analizi sonucu 46,XY.ish(wcp3)[99]/47,XY,+mar.ish+der(3)(q22q29?)(wcp3+)[1] olarak saptandı. Hastamızın klinik bulgularının da nadir görülen dup(3q) sendromu ile uyumlu olduğu görüldü. Gelişim basamaklarının normal olmasının da mozaisizmle ilişkili olduğu düşünüldü. SONUÇ: Koryon villus örneğinden veya amniyon sıvısından yapılan karyotip analizinde saptanan mozaisizm, plasentaya sınırlı mozaisizmi dışlamak için, mutlaka kordon kanı örneğinde doğrulanmalıdır. Bunun yapılmadığı ve bebeğin doğduğu durumlarda bulunan anomali postnatal dönemde periferik kanda ve diğer dokularda mutlaka araştırılmalıdır. Yaşamla bağdaşan mozaisizmlerde yaşla birlikte periferik kanda mozaiklik kaybolması beklenebilir. Bu gibi durumlarda ayrıntılı ve dikkatli fizik muayene ile ciltteki hipopigmente veya hiperpigmente alanlar aranarak cilt örneği bu bölgelerden alınmalıdır. Cornelia de Lange sendromunu andıran klinik bulguların, nadir de olsa, dup(3q) sendromuna bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Marker kromozom, prenatal mikrodizin, 3q duplikasyonu, mozaisizm

## P-25 Trikorinofalangeal sendromlu üç olgu

**Poster Bildiri /**

**Banu NUR[1], Ozan ÇETİN[2], Ercan MIHÇI[3],**

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD, Pediatrik Genetik BD, ANTALYA , [2]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, Denizli, [3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD, Pediatrik Genetik BD, Antalya,

Trikorinofalangeal sendrom (TRFS), 1966da Giedion tarafından tanımlanan seyrek saçlar (tricho), armut burun (rhino), brakidaktiliye (phalangeal) eşlik eden diğer iskelet anomalileri ile karakterize otozomal dominant geçişli nadir görülen genetik bir sendromdur. Etyolojisinde TRFS tip 1'de kromozom 8'in 8q24,1 bölgesinde delesyon, TRFS tip 2'de kromozom 8'in daha geniş bir bölgesinde TRFS 1 ve EXT 1 (8q24,11-q24,13) genlerinde delesyon sorumlu tutulmaktadır. TRFS tip 3 ise TRFS 1 geninin 6. ekzonunda missense mutasyon saptanmıştır. TRFS tip 1'de fenotipik olarak zayıf, yavaş büyüyen saçlar, armut şekilli burun, uzun filtrum, ince üst dudak, öne doğru büyük kulaklar ve falankslarda koni şekilli epifizleri içeren iskelet anomalileri görülür. TRFS tip 2'de TRFS tip 1'in bulgularına ek olarak mental retardasyon ve multipl ekzositozlar görülür. TRFS tip 3'de ise TRFS tip 1'in bulgularına ek olarak falanks, metakarpaller ve metatarsallerde belirgin kısalık görülür. Olgu sunumumuzda 8 yaşında bir kız olgu ve bir aileden 46 yaş ve 12 yaşlarındaki baba ve oğul, TRFS tip 2'nin tipik kraniyofasiyal bulguları ve iskelet anomalileri ile bildirilmiştir. Olgular eşliğinde TRFS'nin karekteristik özellikleri tartışılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Trikorinofalangeal sendrom, ekzositoz

## P-26 PAX6 Genini İçermeyen 11p13 Distal Delesyonunda Aniridi

**Poster Bildiri /**

**Erdem KINDIŞ[1], Sümeyra OĞUZ[1], Süleyman ATAR[2], Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER[2], Gülen Eda UTİNE[2], Mehmet ALİKAŞİFOĞLU[1], Koray BODUROĞLU[2],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı,

Kopya sayısı değişikliklerinin patojenitesi tekrarlayan bir fenotipe yol açmasına, büyüklüğüne, delesyon veya duplikasyon olmasına, içerdiği genlere, sağlıklı veya etkilenmiş bireylerde bulunmasına göre belirlenir. 11p13 bölgesi WAGR(Wilms Tümörü, Aniridi, Genitoüriner anomaliler, Mental retardasyon) sendromuna neden olur. Bu bölgenin distalindeki delesyonlarla oluşan ve 11p13 Distal Delesyon Sendromu olarak adlandırılan durum WAGR ile klinik benzerlikler ve farklılıklar gösterir. Bu bölge delesyonlarında aniridi, konjenital göz malformasyonları, gelişimsel gerilik, zihinsel yetersizlik ve otizm bulguları görülmektedir. Hastanın, akraba olmayan sağlıklı ebeveynden 40 haftalıkken normal spontan vajinal yolla 3900 gr doğduğu,annenin üçlü testinde trizomi 21 riskinin yüksek çıkması nedeniyle yapılan amniyosentezde fetal karyotipin 46,XY bulunduğu, postnatal erken neonatal sepsis nedeniyle on gün hastanede yattığı, sekiz aylıkken nöbet geçirdiği, tekrarlayan nöbetleri nedeniyle 1,5 yaşından beri antiepileptik kullandığı, aniridi ve katarakt nedeniyle izlendiği ve hipermetropi nedeniyle gözlük kullandığı öğrenildi. Aniridi, katarakt, hipopigmente saçları nedeniyle yönlendirilen 3,5 yaşındaki hastanın fizik muayenesinde, boy: 52cm(75-97p), kilo: 20kg(>97p), baş çevresi: 52cm(>97p) bulundu. Derin yerleşimli gözler ve aniridi dışında belirgin bir dismorfik bulgusu yoktu.Ekokardiyografide sarsak mitral kapak ve eser mitral yetmezlik saptandı.Elektroensefalografide uyku sırasında santral, sağ santral kesimde hafif paroksizmal düzensizlik görüldü. Tüm abdomen ultrasonu normaldi. Denver gelişimsel tarama testinde tüm alanlarda yaşıtlarıyla uyumluydu. Mikrodizin analizinde 11p13 bölgesinde saptanan 641 kbp'lık bir delesyonun ELP4, IMMP1L, DCDC1 ve DNAJC24 gibi OMIM genlerini içerdiği görüldü. Aniridiyle başvuran hastalarda 11p13 bölgesi delesyonlarının sıklıkla PAX6 genini içermesine karşın, hastamızda bu genin delesyon bölgesinde olmadığı görülmüştür. Bununla beraber, PAX6 geninin downstream "cis-regulatoryenhancer" bölgesinin ELP4 geninin 9. ve 12. ekzonları arasındaki yüksek oranda korunmuş büyük intronik bölgeler içinde yer alması, aniridinin bu düzenleyici bölgenin delesyonuyla ilişkilendirilmesine yol açmıştır. ELP4 geninin fonksiyon kaybı otizm, dil ve konuşma geriliği, zihinsel yetersizlik, EEG anomalileri gibi bulgularla ilişkilendirilmiştir. Hastamızın bu nadir durumun bir örneği olduğu düşünülmüştür.

**ANAHTAR KELİMELER:** 11p13 Delesyonu, Mikrodizin, PAX6

## P-27 Bir hastada iki nadir hastalık: Fruktoz-1,6-bifosfataz eksikliği ve Konjenital Miyotoni

**Poster Bildiri /**

**Mahmut Çerkez Ergören[1], Gülten Tuncel[2], Sebnem Özemri Sağ[3], Gamze Mocan[4], Şehime Gülsün Temel[3],**

[1]Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Lefkoşa, 99138, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, [2]Yakın Doğu Üniversitesi, Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Merkezi (DESAM), Lefkoşa, 99138, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, [3]Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Bursa, Turkey, [4]Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD, Lefkoşa, 99138, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti,

**ANAHTAR KELİMELER:** Fruktoz-1,6-bifosfataz eksikliği, FBPaz, Konjenital Miyotoni, FBP1, CLCN1

**P-28 2016'dan bu yana moleküler laboratuvar deneyimi: Kuzey Kıbrıs'ta çözülemeyen nadir genetik vakaların kimliklendirilmesi**

**Poster Bildiri /**

**Havva Çobanoğulları[1], Gülten Tuncel[2], Şehime Gülsün Temel[3], Munis Dündar[4], Gamze Mocan[5], Matteo Bertelli[6], Mahmut Çerkez Ergören[1],**

[1]Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Lefkoşa, Kıbrıs, [2]Yakın Doğu Üniversitesi, Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Merkezi (DESAM), Moleküler Tıp Laboratuvarı, Lefkoşa, Kıbrıs, [3]Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Bursa, Türkiye, [4]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Kayseri, Türkiye, [5]Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD, Lefkoşa, Kıbrıs, [6]MAGI's LAB S.r.l., Rovereto, İtalya,

**ANAHTAR KELİMELER:** moleküler tanı, nadir genetik hastalıklar, Kuzey Kıbrıs

## P-29 Noonan Sendromlu Olgularımızın Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi

**Poster Bildiri /**

**Mert Coşkun[1], Banu Nur[2], Ercan Mıhçı[3], Tahir Atik[4], Ferda Özkınay[4],**

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, [2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatik Genetik Bilim Dalı, [3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatrik Genetik Bilim Dalı, [4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatrik Genetik Bilim Dalı,

Noonan Sendromlu Olgularımızın Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi Noonan sendromu otozomal dominant kalıtılan, değişken ekspresyon özelliğine sahip yaklaşık 1/1000-2500 sıklıkta görülen, çoklu organ tutulumu ile giden kalıtsal bir hastalıktır. Sendrom RAS-MAPK yolağındaki düzensizlik sonucunda gelişir. Sendromlu hastalarda üçgen yüz, hipertelorizm, pitozis, aşağı çekik palpebral fissür, basık burun kökü, derin ve belirgin filtrum, boy kısalığı, pulmoner stenozis ve yele boyun başlıca klinik dismorfik bulgulardır. Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Genetik Bilim Dalında, son 10 yılda klinik olarak Noonan sendromu tanısı alan 19 hasta alındı. Hastaların tamamında boy kısalığı mevcuttu. Kardiyak anomali 13(%68,4) hastada saptandı, 7(%36,8) hastada Pulmoner stenozis mevcuttu. Diğer kardiyak anomalilerden ASD, VSD, MVP de saptandı. Üçgen yüz 11(%57,8) hastada, yele boyun 17(%89,4) hastada bulundu.Moleküler genetik çalışılabilen 5 hastadan ikisinde PTPN11 de mutasyon saptandı. Çalışma, klinikte boy kısalığı ve kardiyak anomalisi saptanan hastalarda, Noonan sendromunun ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken bir tanı olduğunu vurgulamak amacıyla sunuldu.

**ANAHTAR KELİMELER:** Noonan Sendromu, dismorfik bulgular

# P-30 HİRSUTİZM BULGUSUYLA SEYREDEN COHEN SENDROMLU İKİ KARDEŞ OLGU SUNUMU

**Poster Bildiri /**

**Uğur Gümüş[1], Zeynep Ocak[2], Ahmet Özaydın[1], Filiz Özdemir[1], Mustafa Tarık Alay[1], Mehmet Seven[1],**

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., [2]Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi,

Cohen sendromu, nadir görülen nörogelişimsel gecikme, mikrosefali ve düşük kas tonusu ile karakterize genetik bir hastalıktır. Hastalar arasında fenotipik bulgular farklılık gösterebildiği gibi yenidoğan döneminde yüz özellikleri belirgin olmadığından normal görünebilir. İlk klinik belirtiler arasında beslenme güçlüğü, hipotoni, mikrosefali, nöromotor gelişimsel gerilik ve eklem hipermobilitesi bulunur. Nötropeni nedeniyle üst solunum yolu enfeksiyonları ve oral aftlar görülebilir. İlerleyici olmayan zihinsel gerilik mevcuttur. Hastalık otozomal resesif kalıtım paternine sahip olup VPS13B genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada hirsutizm bulgusu ön planda olan ve nöromotor gelişim geriliği, mikrosefali, kranial MR'da mega sisterna magna ve belirgin antiheliks, düşük saç çizgisi, kamptodaktili ve dar alın gibi dismorfik bulguları olan iki kardeş olgu sunulmaktadır. Hasta iki kardeşten alınan periferik kan örneklerinden DNA'ları izole edildi. DNA örneklerinden yapılan klinik ekzom analizi sonucu görülen mutasyon Sanger dizi analiziyle doğrulandı. Analiz sonucu elde edilen veriler American College of Medical Genetics (ACMG) kriterleri dikkate alınarak ve genetik veri tabanlarındaki sonuçlarla karşılaştırılarak değerlendirildi. Analiz sonucunda kardeşlerin her ikisinde de VPS13B geninde c.412+1G>T patolojik varyant homozigot olarak tespit edildi. Bu mutasyon klinik bulgularla birlikte Cohen sendromunu desteklemektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Cohen Sendromu, Hirsutizm, Klinik Ekzom analizi.

## P-31 MOZAİK 22q11.2 MİKRODELESYON SENDROMU

**Poster Bildiri /**

**MELTEM CERRAH GÜNEŞ[1], SEDA EREN KESKİN[1], OĞUZ ARSLAN[2], ABDÜLKADİR BABAOĞLU[3], DENİZ SÜNNETÇİ AKKOYUNLU[1], NACİ ÇİNE[1], HAKAN SAVLI[1],**

[1]KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, [2]KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI, [3]KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, KARDİYOLOJİ BİLİM DALI,

22q11.2 delesyon sendromu nadir görülen ardışık gen delesyon sendromlarından biridir. Digeorge sendromlu olguların %28.2'sinde mozaizm gözlenmektedir. Hastalık geniş bir klinik spektruma sahip olduğundan bulgular hastalar arası değişkenlik gösterir. Mozaizm oranı klinik bulgular üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Biz bu çalışmamızda periferik kandan yapılan FISH analizinde lokuslar arasında değişken olmakla birlikte delesyon oranının amniyon sıvısında tespit edilen %76'lık delesyon oranından daha yüksek olduğunu gördük. Bu da mozaizm oranlarının doku ve hücreler arasında değişkenliğini göstermektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Mozaik, 22q11.2 Delesyon Sendromu

# P-32 PRENATAL İZLEMDE GENETİĞİN TANI KOYDUĞU EN NET ÖRNEKLERDEN BİRİ…TUBEROSKLEROZ

**Poster Bildiri /**

**Demet Kemer[1], Ayfer Ülgenalp[1], Altuğ Koç[1], Erkan Çağlıyan[2], Handan Güleryüz[3], Tufan Çankaya[1], [1],**

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi , Tıbbi Genetik Anabilim Dalı , İzmir , Türkiye, [2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi , Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı , İzmir , Türkiye, [3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi , Radyoloji Anabilim Dalı , İzmir , Türkiye,

Tuberoskleroz, başta merkezi sinir sistemi ve deri olmak üzere; böbrek, kalp ve akciğerleri etkileyen multisistemik genetik hastalıktır. 1998'de belirlenmiş olan tanı kriterleri, 2012 yılında International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group tarafından güncellenmiş ve normal dokuda TSC1 veya TSC2 gen mutasyonunun gösterilmesi, tek başına tanı koydurucu bir antite olarak bu kriterlerin arasında yer almıştır. Hamartomatöz nörokutanöz sendromlar içinde sınıflandırılan tuberoskleroz, otozomal dominant kalıtımlı olup dünya genelinde 2 milyon etkilenen bireyin olduğu tahmin edilmektedir. Kardiyak rhabdomyomlar, fetal dönemde oluşması halinde %75-80 tuberosklerozla ilişkili bulunmakta, multiple olması durumunda riskin çok daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu lezyonların birçoğu yaşamın ilk 3 yılı içinde spontan olarak gerileyebilmektedir. Bu çalışmada fetal kardiyak yer kaplayıcı oluşum (rhabdomyom ?) nedeniyle tarafımıza konsülte edilen hastanın yeni nesil dizi yöntemleri kullanılarak prenatal tanısının aydınlatılması konu edilmiştir. Başvuru sırasında 23 hafta 4 gün gebeliği mevcut olan 29 yaşındaki hasta, 20. gebelik haftasında yapılan malformasyon ultrasonografisinde "fetal kardiyak rhabdomyom" ön tanısı düşünülmesi üzerine tıbbı genetik polikliniğine yönlendirildi. Fetal ekokardiyografisinde sağ atrium içinde 7*7mm. ve sağ ventrikül içinde 5*5mm boyutlarında myokard ile aynı ekojenitede rhabdomyom ile uyumlu kitle tespit edildi ve 3 hafta sonra kontrol ekokardiyografi önerildi. Fetal manyetik rezonans görüntülemesinde serebral parankim ve orta hat oluşumları haftası ile uyumlu ve normal olarak raporlandı. Periventriküler beyaz cevherde izlenen düşük sinyalli mikroodaklar subependimal nodül; her iki böbrek parankiminde izlenen sinyalsiz mikrodaklar ise hamartoma lehine yorumlandı. Fetal karyotip sonucu normal olarak gelen hasta için, fetal tuberoscleroz ön tanısı düşünüldü. Yeni nesil dizileme yöntemi ile yapılan gen analizinde , "TSC2 geninin 30.exonunda patojenik (Varsome PVS1, PM1, PM2, PP3, PP5), dur kodonu oluşturan heterozigot c.3412 C>T (chr16:2130180, rs45451497)" mutasyonu saptandı. Olguda %30 oranında mental retardasyon riskinin bulunması nedeniyle aileye terminasyon seçeneği sunuldu ancak aile gebeliğin devamına karar verdi. 35 hafta 6 günlük iken fetal bradikardi ve non reaktif NST gelişen hasta acil sezeryan operasyonuna alındı. Bu çalışmada prenatal izlemde nadir görülen hastalıkların da aralarında olduğu birçok hastalığın genetik tetkiklerle tanısının konabildiği ve kadın doğum hekimlerinin tıbbi genetik hekimleri ile koordinasyon içinde çalışmalarının gerekliliği ve önemi vurgulanmak istenmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** prenatal, tuberoskleroz, fetal kardiyak rabdomyom, TSC1, TSC2

## P-33 Epilepsi Tedavisinde Kullanılan Antiepileptik İlaçların Genotoksik Etkilerinin Araştırılması

**Poster Bildiri /**

**Figen CELEP EYÜPOĞLU[1], Ceren SÜMER[2], Ahmet Kağan ÖZKAYA[3], Selim DEMİR[4], Mine SERİN HEPSEN[5], Nezir ÖZGÜN[6], İbrahim TURAN[7], Yüksel ALİYAZICIOĞLU[8], Fatma Müjgan SÖNMEZ[9],**

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD, Trabzon, [2]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi SABE Tıbbi Biyoloji ABD, Trabzon, [3]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Acil BD, Trabzon, [4]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon, [5]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD, İzmir, [6]Diyarbakır Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD, Diyarbakır, [7]GümüşhaneÜniversitesi, Mühendislik Ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Genetik Ve Biyomühendislik Bölümü, Gümüşhane, [8]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Trabzon, [9]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD, Emekli, Ankara,

Genetik toksisite, genotoksik ajanların kromozom ve DNA yapısında meydana getirdiği hasarları kapsayan bir terimdir. Çalışmamızda epilepsi tanısı alan hastalarda epilepsi tedavisinde kullanılan eski antiepileptik ilaçlardan Karbamazepin (CAR) ve Na-Valproik asit (VPA) ile yeni antiepileptik ilaçlardan OXC' okskarbazepinin (OXC) in vitro genotoksik etkileri araştırılmıştır. Çalışma kapsamında toplam 17 hastadan onam formları imzalatılarak, her bir ilacın 0. ve 1. ve 2. yılında ayrı ayrı kan alarak bu hastalara genotoksite analizleri yapıldı. Çalışmamızda genotoksik etkinin varlığını ortaya koyabilmek amacıyla; kardeş kromatid değişimleri (SCE), kromozom aberasyonu (KA), mikronükleus (MN) ve comet assay testleri kullanılmıştır. Bu ilaçların kullanımı ile hücre stres indeksleri olan oksidan ve antioksidan dengedeki (TAS, TOS ve OSI) değişimler de incelenmiştir. Çalışmamızda, ilaçsız dönem, ilacın 1. ve 2. yılı ile kıyaslandığında SCE değerlerinde yıllar arasında genotoksik etkide anlamlı bir fark gözlenmiştir ($F = 10.546$, $p = 0.003$). Benzer şekilde, total MN ve Comet değerlerinde de yıllar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($F = 6.289$, $p = 0.017$; $F = 10.174$, $p = 0.006$; $F = 7.822$, $p = 0.009$). DNA hasarının gözlendiği Comet analizlerinde ise, ilaçların ikili karşılaştırması sonucunda, OXC ile VPA' nın kullanımı sonrasında elde edilen değerlerin ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve VPA'nın OXC'ye göre daha fazla genotoksik etki gösterdiği gözlenmiştir ($p = 0.022$). Buna karşın, CAR-OXC ve CAR-VPA ilaçlarından sonra yapılan analizlerde anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p = 0.189$; $p = 0.861$). Hücre oksidatif stres indekslerine, TAS, TOS ve OSI sonuçlarına göre; yıllar içinde önemli bir etki gözlenmemiştir. Sadece OXC'nin TAS seviyesini azalttığı tespit edilmiştir ($p=0.017$, $p<0.05$). Çalışmamızda eski antiepileptik ilaçlardan olan CAR ve VPA'nın ve yeni ilaç OXC'nin ayrı ayrı genotoksik etkilerini ve birbirleriyle kıyaslamalar yaparak genotoksik etkilerini günümüze kadar yapılmış olan genotoksik testlerden 6 ayrı parametreyi bir arada kullanarak araştırdık. Çalışmamızın sonucunda, ilaçların genotoksik etkilerinin belirlenmesinde tek bir testin yeterli olmadığı, bu nedenle bileşiklerin genotoksik ya da mutajenik aktivitesinin belirlenmesinde

şimdiye kadar kullanılan ve yeni geliştirilen test sistemlerinin birlikte kullanılması ile daha önemli verilerin elde edileceği düşünülmektedir. Genotoksite testlerinin kullanımı ile bireylerin herhangi bir kimyasal ajana verecekleri yanıtın ve kullanılacak ilaçların genotoksik etkilerinin belirlenmesi tedavilerin seçiminde önemli olacaktır. Bu çalışma Karadeniz Teknik

**ANAHTAR KELİMELER:** Antiepileptik ilaçlar, Comet Assay, genotoksite, Kardeş Kromatid Değişimi (SCE), Mikronükleus (MI)

## P-34 Nadir Görülen Bir Olgu Sunumu: Herediter Hipereksplesi

**Poster Bildiri /**

**Ceren Damla Durmaz[1], Ceren Günbey[2],**

[1]Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Diyarbakır, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, Ankara,

Giriş Herediter hipereksplesi (OMIM 149400); infantil jeneralize müsküler katılık, noktürnal myoklonik jerkler ve abartılmış irkilme refleksi ile karakterize, otozomal dominant veya resesif geçişli olabilen ender bir nörogenetik sendromdur. Abartılmış irkilme refleksi beklenmedik uyaranlar ile karşılaşıldığında özellikle de yüksek seste meydana gelir. Herediter hipereksplesinin prevalansı bilinmemektedir ancak literatürde oldukça az vaka bulunmaktadır. Herediter hipereksplesi genetik olarak heterojen bir hastalık olup; GLRA1, GLRB, SLC6A5 ve ATAD1 genlerinin mutasyonları bu kliniğine yol açmaktadır. Bu genlerin büyük çoğunluğunun ürünü olan proteinler, santral sinir siteminde bir nörotransmitter olan glisinin sinyal yolağında rol oynarlar ve mutasyonları anormal glisin sinyalizasyonuna yol açar. Bu durum hipereksplesinin karakteristik semptomlarına sebep olmaktadır. Bu sunumda GLRA1 geninde bir mutasyonun saptandığı Herediter hipereksplesi sendromlu iki kardeş olgu sunulmaktadır. Olgu Sunumu Pediatrik nöroloji polikliniğince takip edilen sekiz aylık kız bebek herediter hipereksplesi ön tanısı ile kliniğimize yönlendirildi. Hastanın öyküsünden postnatal 1. günde başlayan ve hala devam eden ani irkilme refleksleri ve uykuda olan kasılmaları olduğu öğrenildi. Hastanın anne -babasının arasında akrabalık vardı ve 1 yaş 7 aylık kız kardeşinde de benzer klinik mevcuttu. Hastanın ve kız kardeşinin periferik kanından izole edilen DNA örneğinde klinik ekzom dizileme yöntemi kullanıldı ve GLRA1 geninde ekzon 1-7 arasını içeren homozigot delesyon saptandı. Bu mutasyon daha önce kürt ailelerde tanımlanmış bir mutasyon olduğundan bu durumun kurucu etkisi nedeni ile olduğu düşünüldü. Sonuç Herediter hipereksplesi oldukça nadir görülen bir sendrom olup, klinikte diğer nöbet tipleri ile ya da nörolojik bozukluklar ile karışabilmekte ve yanlış tanı alabilmektedir. Moleküler tanının konulması hem hastaların tanısının netleştirilmesi açısından hem de aileye verilecek genetik danışmanlık ve prenatal tanı açısından oldukça önem arz etmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** GLRA1, Hipereksplesi, Stiff-Baby Sendromu, Epilepsi

# P-35 YENİ NESİL DİZİLEME İLE TANI KONAN KCNQ2 ve GABRA1 MUTASYONLU İKİ FARKLI EPİLEPSİ OLGUSU

**Poster Bildiri /**

**MEHMET KOCABEY[1], PINAR EDEM[2], ALTUĞ KOÇ[1], ELÇİN BORA[1], AYŞE SEMRA HIZ[2], MURAT DERYA ERÇAL[3],**

[1]DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, [2]DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI, [3]DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ÇOCUK GENETİK BİLİM DALI,

Erken neonatal ve erken infantil epilepsiler son yıllarda yeni nesil dizileme yöntemlerinin de yaygın kullanımıyla giderek artan oranlarda farklı monogenik antiteler olarak açıklanabilmektedir. Çoğunlukla ciddi gelişme geriliği ile seyreden ve dirençli epilepsinin en önemli komorbiditeyi oluşturduğu vakalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sunumda yeni nesil dizileme panelleri yoluyla tanı konulan iki farklı epilepsi vakası değerlendirilmiştir. Üç aylık kız olan ilk olgumuz, 1 aydır devam eden nöbetler ve eşlik eden dismorfik bulgular nedeniyle kliniğimize yönlendirilmişti. 39 haftalık iken 3450 gr olarak normal yolla doğduğu öğrenildi. Başını tutamıyordu. Ailesinde akrabalık veya bilinen epilepsi öyküsü bulunmamaktaydı. Dismorfik muayenesinde geniş alın, strabismus, kısa filtrum ve balık ağzı görünümü olduğu görüldü. Yapılan erken infantil epilepsi panelinde KCNQ2 geninin 4. ekzonunda, heterozigot, muhtemel patojenik c.593G>A (p.R198Q, rs796052621) varyantı saptandı. Onüç yaşında erkek olan ikinci olgumuz, 8 yıldır dirençli epilepsi nedeniyle takip edilmekte iken tarafımıza yönlendirildi. Miadında 3800 gr olarak normal yolla doğduğu öğrenildi. Ailesinde akrabalık veya bilinen epilepsi öyküsü bulunmamaktaydı. Fizik muayenede mikrosefali, maksiller bölgede çiller, kalın alt dudak ve hafif prognatizm görüldü. Moleküler incelemede GABRA1 geni 10. ekzonunda, heterozigot, muhtemel patojenik c.871C>T (p.L291F), 'novel' varyantı saptandı. Günümüzde erken infantil epilepsi kliniği ile ilişkili 80'den fazla gen tanımlanmış olup, klinik özelliklere dayanarak farklı genetik etiyolojilerin ayırıcı tanısını yapmak mümkün olmamaktadır. Bu tanılara hedeflenmiş yeni nesil dizileme panelleri ile olguların spesifik genetik anomalileri ortaya çıkarılabilir. Bu sunumda da kliniğimizde yeni nesil dizileme ile tanı konulmuş iki farklı kliniğe sahip olgu aktarılmış ve yeni bir mutasyon bildirilmiştir. Genetik bilginin kattığı bakış açısıyla olguların takip edilmesi sonucu farklı alt tiplerin klinik özellikleri daha iyi anlaşılabilecek ve alt tiplere özel tedavi rejimleri ortaya konabilecektir.

**ANAHTAR KELİMELER:** YENİ NESİL DİZİLEME, KCNQ2, GABRA1, EPİLEPSİ

# P-36 TALASEMİ MAJOR OLGUSUNDA MOLEKÜLER GENETİK TANI SÜRECİ VE YENİ BİR GENOTİP TANIMLANMASI

**Poster Bildiri /**

**Duygu ARICAN[1], Esra IŞIK[2], Aslı Ece SOLMAZ[1], Ferda ÖZKINAY[3], Hüseyin ONAY[1],**

[1]Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, [2]Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, [3]Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye-Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye,

Beta talasemi, HBB gen mutasyonları sebebiyle globin zincirinin hatalı üretimi sonucunda ortaya çıkan otozomal resesif bir genetik hastalıktır. Klinik fenotip asemptomatik talasemi taşıyıcılığı ile transfüzyon bağımlı talasemi major arasında değişebilir. Bugüne kadar HBB geninde hastalıktan sorumlu 200'den fazla mutasyon bildirilmiş olup en sık olarak nokta mutasyonları görülür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda 7 mutasyonun, IVS-I-110 (G>A), IVS-I-1 (G>A), IVS-II-745 (C>G), codon 8 (–AA), IVS-II-1 (G>A), IVS-I-6 (T>C) ve codon 39 (C>T), olguların %85,3'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Moleküler tanı; hastalığın şiddetini ve prognozu belirlemek ve uygun genetik danışma verebilmek için oldukça gereklidir. Talasemi tanısında seçilecek moleküler yöntem hastanın fenotipine ve sık rastlanılan mutasyon tiplerine göre değişir. Genellikle ilk basamak test olarak toplumdaki sık mutasyonları içeren beta globin strip testi uygulanır. Bu çalışmada klinik bulguları göz önünde bulundurularak basamaklı genetik yaklaşım ile tanı konulmuş bir talasemi majör olgusu sunulmuştur. 1 yaşında kız olgu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na beta talasemi mutasyon analizi için yönlendirilmiştir. Hemogram analizinde; RBC: 3,047 x$10^6$/ЧL, Hb: 5,38 g/dL, Htc: 18,62 %, MCV: 61,11 fL, MCH: 17,64 pg, MCHC: 28,87 g/dL ve hemoglobin elektroforezinde; HbF: %67,6, HbA2: - olarak saptanmıştır. Olguya ilk basamakta yapılan beta globin strip testinde HBB geninde heterozigot IVS 1-1 [G>A] mutasyonu saptandı. Ancak hemogram ve hemoglobin elektroforez sonuçları talasemi major ile uyumlu olarak bulunan olguya ek olarak HBB dizi analizi planlandı. Dizi analizi sonucunda heterozigot IVS 1-1 [G>A] mutasyonu ile birlikte heterozigot c.*111 A>G mutasyonu bulundu. Aileye segregasyon analizi planlandı. 3'UTR bölgesine lokalize c.*111 A>G mutasyonu oldukça nadir olup, literatürde diğer ağır beta talasemi mutasyonları ile birleşik heterozigotluk durumunda talasemi major tablosuna sebep olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu mutasyon ile IVS 1-1 [G>A] mutasyonunun birleşik heterozigotluk durumu daha önce bildirilmemiştir. Bu çalışmada; beta talasemi hastalarında moleküler analiz sonuçlarının klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gerekliliği vurgulanmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** beta talasemi, IVS 1-1 [G>A], c.*111 A>G ,moleküler tanı

## P-37 Atipik Bulgularla Başvuran Noonan Sendromlu, Nadir Bir Patojenik Değişime Sahip Olgu Sunumu

**Poster Bildiri /**

**Altuğ Koç[1], Melike Ataseven Kulalı[2], Funda Tüzün[3], Elçin Bora[1], Özlem Giray Bozkaya[2],**

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, [2]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları AD, Çocuk Genetik BD, [3]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları AD, Neonatoloji BD,

Noonan Sendromu (NS), kısa boy, doğuştan kalp hastalığı ve sıklıkla pulmoner stenoz ile ilişkili olan bir otozomal dominant hastalıktır. Klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Klinik tablonun bir parçası olarak, ilk tanımlar karakteristik yüz özellikleri üzerinde yoğunlaşsa da, genetik testlerin yaygınlaşmasıyla klinik bulguların çok değişken olabileceği, davranış ve duygu durum özelliklerinin sanılandan daha önemli olduğu ortaya çıkmıştır. Hastaların yaklaşık %20'sinde hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) bulunmaktadır. Bu oran genetik değişimin görüldüğü gene göre büyük değişiklik göstermektedir. NS'nin görülme sıklığının 1/1.000-1/2.500 arasında olduğu kabul edilmektedir. Hastaların klinik bulguları yaş ile birlikte değişmektedir; tanı alan çocuğu nedeniyle araştırılıp bulunan ebeveyn olgular mevcuttur. NS olguların 2/3'ün de de novo meydan gelir. Olguların yaklaşık yarısında, patojenik değişim "protein tirozin fosfataz, nonreseptör 11 (PTPN11)" geninde meydana gelmektedir. Geri kalan hastalarda ise, genetik değişim sıklıkla Ras-MAPK yolağındaki proteini kodlayan bir gen sebebiyledir. Bu nedenle NS bir tip "Rasopati"dir. Bu çalışmada, 5 yaşında, intestinal lenfanjiektazi ön tanısıyla tarafımıza danışılan ve prenatal öyküsünde hidrops olması nedeniyle hedefe yönelik yeni nesil sekans yöntemi Noon Sendromu ilişkili genler açısından incelenen bir olgu sunulmaktadır. Hastanın RRAS geninin 1. ekzonunda, muhtemel patojenik, heterozigot c.74dupC (rs755237250) değişimi saptanmıştır. RRAS genine ait patoloji nedeniyle oluşan NS'li olgu sayısı literatürde çok sınırlıdır. Bu nadir olgunun bulguları ve atipik klinik prezentasyonu nedeniyle, olgunun bu çalışmamız ile sunulması amaçlanmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Noonan Sendromu, RRAS, İntestinal Lenfanjektiazi

## P-38 Tüm Ekzom Sekanslama'da Saptanan Bir Bulgu Nedeniyle; Belirgin Yüz Bulgularıyla Giden Gingival Fibromatozis Kliniği ve PTPN14 Gen Mutasyon İlişkisi

**Poster Bildiri /**

**Özgür Çoğulu[1], Özgüç Semih Şimşir[1], Neda Mojarrab[2], Asude Alpman[1], Ayça Aykut[1], Dilşah Çoğulu[2],**

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, [2]Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,

Belirgin yüz bulgularıyla giden gingival fibromatozis sendromu (OMIM No: 228560), gingival fibromatoza eşlik eden makrosefali, gür kaşlar, sinofrizis, hipertelorizm, aşağı dönük papebral aralık, düzleşmiş nazal köprü, hipoplastik burun kanatları, artmış yay şeklinde üst dudak (cupid-bow mouth) ve yüksek damak gibi kraniyofasiyal dismorfik bulguların izlendiği klinik bir tablodur. Literatürde daha önce otozomal resesif kalıtım ile uyumlu olgular bildirilmiştir ancak herhangi bir gen ile ilişkilendirilmemiştir. 9 yaş erkek olgu, dental problemler olması nedeniyle hastaneye başvurdu. Prenatal, natal ve postnatal öyküsünde spesifik bir bulgu saptanmadı. Hastanın bir kez gingivektomi öyküsü olup soygeçmişinde anne-baba arasında 1. derece kuzen evliliği mevcuttu. Nöromotor gelişimi olağan olan olgunun fizik muayenesinde boy, kilo ve baş çevresi (25-50p) değerleri arasındaydı. Dismorfik bulgu olarak gür kaşlar, aşağı dönük palpebral fissürler, telekantus, hipertelorizm, hipoplastik burun kanatları, artmış üst dudak eğrisi (cupid-bow mouth) ve belirgin dudaklar mevcuttu. Dental ve radyolojik muayenede; oligodonti, mikrodonti, gingival fibromatozis, fibrotik frenulum, diş sürme gecikmesi, molar diş çürükleri, ektopik aşınma ve yüksek damak mevcuttu. Alt ekstremite doppler USG incelemesinde vena saphena magnada grade 3 venöz yetmezlik mevcuttu. Ion S5™ Sequencer kullanılarak NGS (next-generation sequencing) tekniğiyle tük ekzom sekanslama (WES) analizi yapıldı. WES analizinde PTPN14 geninde homozigot c.1855C>T (p.Gln619Ter) mutasyonu saptandı. Bu mutasyon veritabanlarında daha önce bildirilmemiş olup, Mutation Taster, SIFT ve Varsome yazılımlarında yüksek patojenite skorlarına sahipti. ACMG kriterlerine göre hastalık yapıcı özellikteydi. Gingival fibromatozisin eşlik ettiği diğer sendromik durumlardan sorumlu genlerde patojenik varyantlar saptanmadı. PTPN14 geni daha önce koanal atrezi, perikardiyal efüzyon ve lenfödem (OMIM No: 613611) kliniği ile ilişkilendirilmiştir. Olgumuzda da grade 3 alt ekstremite venöz yetmezliği saptanmış olup, bu klinik tabloyu destekleyen koanal atrezi veya perikardiyal efüzyon bulgusu yoktu. Lenfatik vasküler yapının venöz endotelyal hücrelerden köken aldığı ve PTPN14 genini de içeren yirmi kadar genin bu olayı organize ettiği bildirilmiştir. Venöz yetmezlik bu mutasyon ile ilişkilendirilebilir. Sonuç olarak PTPN14 mutasyonuna bağlı OMIM No: 613611 ve sorumlu geni tanımlanmamış OMIM No: 228560'in, tek bir klinik görünümün farklı fenotipik yansımaları olabileceği düşünülebilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Fibromatozis gingiva, PTPN14, Dismorfoloji, Gen, Tüm Ekzom Sekanslama

# P-39 RUBINSTEIN TAYBI SENDROMLU HASTA VE CREBBP GENİNDE YENİ BİR MUTASYON

**Poster Bildiri /**

**Mikail Demir[1], Huri Sema Aymelek[1], Eda Çelebi Bitkin[2],**

[1]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, [2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrin BD,

Rubinstein-Taybi sendromu (RSTS), tipik yüz bulguları, geniş el ve ayak başparmakları, postnatal büyüme geriliği ve zihinsel yetersizlik ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Görülme sıklığı 100,000 ile 125,000 canlı doğumda 1'dir. RSTS tanımlanan genlerden ilki 16p13.3 üzerinde yer alan, CREB bağlayıcı protein CBP'yi kodlayan CREBBP geni ve diğeri 22q13.2 üzerinde yer alan ve E1A ile ilişkili protein p300'ü kodlayan EP300 genidir. Beş yaşında erkek hasta, dismorfik yüz özellikleri ve zihinsel yetersizliği nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Akraba olmayan sağlıklı anne-babanın ilk çocuğuydu. Fizik muayene bulguları arasında; yüksek kemerli kaşlar, downslanting palpebral fissürler, alçak yerleşimli kulaklar, yüksek damak, mikrognati ve geniş ve büyük el-ayak başparmakları vardı. Dört yaşındayken iki taraflı inmemiş testis ameliyatı geçirmişti. Sadece birkaç kelime konuşabiliyordu. Göz muayenesi, ekokardiyografi ve işitme testi normaldi. Hastaya klinik özellikleri göz önüne alınarak Rubinstein-Taybi Sendromu tanısı kondu. Hastanın CREBBP geninin moleküler analizi sonucunda stop kodonu oluşumuna yol açan yeni bir heterozigot frameshift c.4268dupC (p.Pro1424SerfsTer13) mutasyonu saptandı. Saptanan bu yeni mutasyonun Rubinstein-Taybi Sendromunun genotipik spektrumunun genişletilmesine yardımcı olacağını düşünüyoruz.

**ANAHTAR KELİMELER:** Rubinstein Taybi Sendromu, Yeni mutasyon,CREBBP Geni

## P-40 ORAK HÜCRE ANEMİ KLİNİĞİ GÖSTEREN BİR OLGUDA NADİR BİR GENOTİP: HB O-ARAB / Codon 8/9 (+G)

**Poster Bildiri /**

**Gizem KÖK[1], Aslı ECE SOLMAZ[2], Esra IŞIK[3], Nur AKAD SOYER[4], Hüseyin ONAY[2], Ferda ÖZKINAY[5],**

[1]EGE ÜNİVERSİTESİ ,TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK AD, [2]EGE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK AD, [3]EGE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HASTALIĞI VE SAĞLIĞI AD, ÇOCUK GENETİK BD., [4]EGE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI HEMATOLOJİ BD., [5]EGE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK AD Ve EGE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HASTALIĞI VE SAĞLIĞI AD, ÇOCUK GENETİK BD.,

Beta globin genindeki mutasyonların oluşturduğu fenotipler çok farklı seyirde olabilmektedir. Hem hastalık oluşturan varyantların çokluğu, hem de bu varyantların bir araya geldiği genotipler klinikte yorumlamayı zor hale getirmektedir. HbO-Arab, bir tip varyant hemoglobindir ve diğer HBB (hemoglobin subunit beta) allelindeki varyanta göre değişken ağırlıkta kliniğe sebep olur. HbO-Arab homozigot formu hafif semptomatik seyreder. Codon 8/9 (+G), proteinin translasyon esnasında terminasyonuna sebep olan bir frameshift mutasyondur. Heterozigot formu klasik beta talasemi taşıyıcısı fenotipi, homozigot formu talasemi majör fenotipi gösterir. Burada daha önce bildirilmemiş bir genotip olan, Hb O-Arab (p.Glu121Lys) ile Codon 8/9 (+G) mutasyonlarını taşıyan ve orak hücre anemi kliniği gösteren bir hasta sunulmaktadır. Orak hücreli anemi (OHA) kliniği nedeniyle Ege Üniversitesi Hematoloji kliniğinde takipli olan, 40 yaşında kadın hasta, tarafımıza moleküler tanı için yönlendirildi. Olgunun çocukluk döneminden itibaren anemi nedeniyle kan transfüzyonu ihtiyacı olduğu, sık enfeksiyon geçirme ve vücudunda sık olarak fronkül/karbonkül tarzında lezyon çıkarma öyküsü olduğu öğrenildi. Olgunun özellikle omuz ve kalça eklemini tutan yaygın ve şiddetli kas iskelet sistemi ağrıları mevcuttu. Gebeliği esnasında kolesistektomi ameliyatı ve on yıl sonra da tekrarlayan şiddetli karın ağrısı atakları nedeniyle splenektomi ameliyatı olmuştu, operasyon sonrasında 2 yıl boyunca transfüzyon ihtiyacı azalmış fakat takip eden süreçte şikayetleri tekrar artmıştı. Hastanın tam kan sayımı analizinde Hb:8.97 g/dL, RBC: 4.5 milyon/µL, MCV: 60.9 fL, MCH: 19.9 pg, MCHC: 32.7 g/dl, RDW: 19.6% ve PLT:610 109/L ve elektroforezde HbA2:%3, HbF:%11.2 ve Hb bilinmeyen: %78 olarak saptandı. Periferik kan yaymasında hipokrom mikrositer eritrositler ve orak hücre görünümü mevcuttu. Klinik ve laboratuvar bulguları OHA ile uyumlu olan hastadan öncelikle beta globin mutasyon tarama testi (β-globin Strip Assay) çalışıldı. Heterozigot codon8/9 (+G) mutasyonu saptandı ancak orak hücreli anemi mutasyonu saptanmadı. Bunun üzerine yapılan HBB geni dizi analizinde heterozigot codon8/9 (+G) mutasyonu ile birlikte heterozigot Hb O-Arab mutasyonu belirlendi. Literatürde Hb O-Arab mutasyonunun bir beta 0 talasemi mutasyonu ile birleşik heterozigotluk durumu nadir olarak bildirilmiştir. Ancak bildirilen vakalarda OHA kliniği tanımlanmamıştır. Bu olgu, beta talasemi genotip-fenotip ilişkisine katkıda bulunmak amacıyla sunulmuştur.

**ANAHTAR KELİMELER:** HB O-ARAB, Orak, anemi, talasemi,

## P-41 Yeni tanımlanan bir Spondiloepimetafizyel displazi tipi : EXTL3 eksikliği tipi

**Poster Bildiri /**

**Akçahan Akalın[1], Ekim Zihni Taşkıran[2], Pelin Özlem Şimşek Kiper [1], Gülen Eda Utine [1], Yasemin Alanay[3], Mehmet Alikaşifoğlu[2], Koray Boduroğlu[1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Anabilim Dalı, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, [3]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Anabilim Dalı,

Giriş Spondiloepimetafizyel displazi (SEMD), genetik heterojenitesi olan bir grup iskeletin genetik hastalığıdır. Spondiloepimetafizyel displazi, immunyetmezlik ve nöromotor gelişim geriliği birlikteliği EXTL3 genindeki mutasyonlar sonucu oluşan ve yeni tanımlanan iskelet displazisidir (MIM 617425). Burada tüm ekzom dizi analizinde EXTL3 geninde missense mutasyon saptanan vaka sunulmuştur. Olgu 17 aylık erkek hasta boy kısalığı ve nöromotor gelişim geriliği ile kliniğimize başvurdu. Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan 30 yaşındaki anne ile 32 yaşındaki babadan miadında normal spontan vajinal yolla 2650 gr ağırlığında doğan hastanın, prenatal tarama testlerinin normal olduğu, fetal ultrasonografisinde karaciğerde lezyon tespit edildiği ve 3 aylıkken karaciğerindeki dev kistik lezyonlar nedeniyle sağ segmentektomi yapıldığı öğrenildi. Fizik muayenede; baş çevresi: 46 cm ( 2.14 SDS) , boy: 73 cm (-2.28 SDS) ağırlık: 10,6 kg (0.12 SDS) ölçüldü. Kaba yüz görünümü, ekstremite kısalığı, brakidaktili ve torakolomber kifoz mevcuttu. Radyografik değerlendirmede platispondili, epifizyel displazi, trident asetabulum ve metakarp kısalığı görüldü. İlk başvuru anında tanı konulamayan hastanın takiplerinde kraniyoservikal bileşkedeki darlığa bağlı nörojenik mesane gelişti. İmmunolojik değerlendirmede T ve B hücre alt grupları ile immunglobulin düzeyleri düşük saptandı. Etyolojiyi aydınlatmaya yönelik yapılan tüm ekzom dizi analizinde EXTL3 geninde homozigot mutasyon saptandı [c.953C>T][p.Pro318Leu]. Tartışma SMED, immunyetmezlik ve nöromotor gelişim geriliği birlikteliği EXTL3 genindeki mutasyonlar sonucu oluşan ve yeni tanımlanan bir sendromdur. Bugüne kadar literatürde dokuz aileden toplam 14 vaka bildirilmiştir. EXTL3 geni, FGFR3 sinyal yolağı da dahil olmak üzere birçok sinyal yolunda önemli bir kofaktör olan heparan sülfat biyosentezinde yer alan glikoziltransferazı kodlamaktadır. Şiddetli vakalarda doğumdan itibaren ekstremite kısalığı, nöbet ve ciddi enfeksiyonlar görülürken hastaların bir kısmında bu bulgular yaşamın ilk yılından sonra ortaya çıkmaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** spondiloepimetafizyel displazi, EXTL3, tüm ekzom dizi analizi, akrabalık

## P-42 Boy Kısalığı, Hafif Gelişimsel Gecikme ve İşitme Kaybı Bulunan Hastada Yeni Bir CUL7 Mutasyonu

**Poster Bildiri /**

**Akçahan Akalın[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper [1], Gülen Eda Utine [1], Koray Boduroğlu[1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Anabilim Dalı,

Giriş 3M sendromu (3M1; MIM#273750), karakteristik yüz özellikleri, ciddi prenatal ve postnatal büyüme geriliği (< -4SD) ve normal zihinsel gelişim ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Genetik etiyoloji açısından heterojen olan 3M sendromunda bugüne kadar CUL7 (MIM 609577), OBSL1 (MIM 610991) ve CCDC8 (MIM 614145) genlerinde homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonları tanımlanmıştır. Burada 3M tanısı alan ve CUL7 geninde yeni bir mutasyon saptanan hasta sunulmuştur. Olgu 26 aylık kız hasta boy kısalığı, gelişme geriliği, dismorfik yüz bulguları ile kliniğimize başvurdu. Birinci derece kuzen olan 35 yaşındaki baba ile 27 yaşındaki annenin 2. yaşayan çocukları olarak miadında sezeryan ile 2000 gr ağırlığında (-3.02 SDS) ve 38 cm boyunda (-4.58 SDS) doğduğu, prenatal tarama testi ve fetal ultrasonografik bulgularının normal olduğu, solunum sıkıntısı nedeni ile 1 gün boyunca yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edildiği, işitme testinde her iki kulakta sensonörinal işitme kaybı saptandığı öğrenildi. Denver gelişim testinde hafif düzeyde global gelişim geriliği saptandı. Fizik muayenede baş çevresi: 47 cm (-0,54 SDS), boy: 90 cm (-5,03 SDS) ve vücut ağırlığı: 7,8 kg'dı (-6.93 SDS). Alın belirgin ve yüksek, palpebral aralıklar aşağı eğilimli, burun köprüsü basıktı. Pektus karinatum ve bilatarel el parmaklarında brakidaktili mevcuttu. Direkt grafilerde uzun kemiklerin ince ve dar (slender) olduğu görüldü. Moleküler etyolojiye yönelik CUL7 DNA dizi analizinde daha önce bildirilmemiş homozigot mutasyon saptandı. Kromozomal mikroarray ve GJB2 DNA dizi analizi normaldi. Tartışma 3M sendromu ilk kez 1975 yılında Miller ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bugüne kadar literatürde yaklaşık 200 hasta bildirilmiştir. 3M sendrom tanısı konan hastaların büyük bir kısmı başlangıçta akondroplazi tanısı almaktadır. Diğer primordiyal cücelik sendromlarından karakteristik yüz bulguları ve mikrosefali ile zihinsel yetersizliğin eşlik etmemesi ile ayrılır. Hastamızda var olan hafif düzeyde gelişim geriliğinin, sensorinöral işitme kaybı veya diğer genetik etiyolojiye bağlı olabileceği düşünüldü.

**ANAHTAR KELİMELER:** 3M sendromu, CUL7 mutasyonu, boy kısalığı, gelişme geriliği, işitme kaybı

## P-43 AVPR2 gen defektine bağlı bir nefrojenik diabetes olgusu: X'e bağlı kalıtımda fenotip değişkenliği

**Poster Bildiri /**

**Esra Işık[1], Ayhan Keçelioğlu[1], Durdugül Ayyıldız Emecen[1], Ayça Aykut[2], Asude Durmaz[3], Tahir Atik[1], Ferda Özkınay [1],**

[1]Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Hastalıkları B.D, [2]Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik A.B.D, [3]Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik B.D,

Giriş ve amaç: Nefrojenik diyabetes insipidus (NDİ), renal distal ve toplayıcı tübülün vazopressine yetersiz yanıtı sonucu oluşan, üreyi konsantre etmede yetersizlik nedeniyle belirgin poliüri ve polidipsi ile seyreden bir hastalıktır. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı resesif olarak kalıtılır. Etyolojisinden AVPR2 ve AQP2 genlerindeki patolojik varyantlar sorumludur. Burada yenidoğan döneminde hipernatremi nedeniyle tetkik edilirken klinik olarak nefrojenik diabetes insipidus tanısı alıp, aile ağacı otozomal dominant kalıtımı düşündürmesine rağmen X'e bağlı resesif kalıtılan AVPR2 geninde patojenik varyant saptanan bir olgu sunulmaktadır. Olgu: Normal spontan vajinal doğum ile miadında 4470 g doğan erkek hastada doğumdan sonra 4. Günde indirekt hiperbilirubinemi ve hipernatremi saptandı. Anne ve babası arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde dismorfik bulgusu saptanmayan hastanın laboratuvar değerlerinde hipernatremi, idrar osmolaritesinde düşüklük ve serum osmolaritesinde yükseklik mevcuttu. Anamnez derinleştirildiğinde olgunun ailesinde çok sayıda etkilenmiş birey olduğu görüldü. Olguda hipernatreminin ve idrar ozmoloritesinin düşüklüğünün devam etmesi nedeniyle diabetes insipidus düşünülerek, en sık sorumlu olduğu bilinen AVPR2 gen analizi yapıldı. AVPR2 geni dizi analizinde tanımlı hemizigot c.910+1G>A varyantı saptandı. Ailedeki kadın ve erkek diğer etkilenmiş bireylerin klinik ve genetik değerlendirmesi ve segregasyon analizi planlandı. Sonuç: AVPR2 genindeki patojenik varyantları heterozigot olarak taşıyan kadınlarda da çeşitli düzeylerde nefrojenik diabetes insipidus kliniğinin bildirildiği görülmüştür. Bu nedenle aile ağacında her iki cinsiyette de etkilenmiş bireyler bulunabilir. Olgumuz X'e bağlı hastalıklarda her iki cinsiyette de klinik bulguların ortaya çıkabileceğini ve bu açıdan aile ağacı verilerinin hastalığın bilinen özelliklerine göre değerlendirilmesi gerekliliğini göstermektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:**

## P-44 Papillon-Lefevre Sendromu ve Juvenil Periodontit Fenotipine Yol Açan Homozigot CTSC mutasyonu

**Poster Bildiri /**

**Ayşe Gürel[1], Akçahan Akalın[2], Pelin Özlem Şimşek Kiper[2], Gülen Eda Utine[2], Mehmet Alikaşifoğlu[1], Koray Boduroğlu[2], [1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı,

Papillon-Lefevre sendromu (PLS, MIM#245000) geçici ve kalıcı dişlerin kaybına neden olabilen erken başlangıçlı şiddetli periodontit ve palmoplantar keratoderma ile karakterize nadir bir genodermatozdur. Otozomal resesif geçiş gösterir. Bu kardinal bulgulara ek olarak bazı vakalarda enfeksiyonlara yatkınlık ve nötrofil disfonksiyonu da bildirilmiştir. Katepsin C (CTSC) geninde işlev kaybına yol açan mutasyonlar bu sendroma sebep olmaktadır ve güncel olarak 300'den fazla vakada 91 farklı CTSC mutasyonu bildirilmiştir. Aralarında birinci derece akraba evliliği bulunan sağlıklı anne ve babanın ilk çocuğu olarak doğan 12 yaşında erkek hasta, 2 yaşında ellerden ve ayaklardan başlayan diffüz palmoplantar hiperkeratoz, 3 yaşından itibaren dişlerde çürüme ve ağrı, son bir yıldır diş etlerinde yaralar ve çene kemiklerinde yıkım bulunması nedeniyle Papillon-LeFevre öntanısıyla konsülte edildi. Topikal steroid tedavisi verilen hasta tedaviden kısa süreli fayda gördüğü, lezyonların tekrarlayarak devam ettiği, cilt lezyonları üzerinde deri absesi geçirme öyküsü olan hastanın T-hücre sayılarında düşüklük fark edildiği öğrenildi. Çene kemiklerindeki yıkım nedeniyle ön planda lokalize agresif periodontit (jüvenil periodontit) ile uyumlu bulunduğu öğrenildi. Fizik muayenede avuç içleri ve ayak tabanlarında, ayrıca iki taraflı diz ve dirsekleri de tutan hiperkeratozis izlendi. Papillon-Lefevre tanısıyla yapılan CTSC sanger dizi analizinde c.815G>C (p.Arg272Pro) mutasyonu homozigot olarak saptandı. Anne ve baba dizi analizinde heterozigot taşıyıcı bulundu. CTSC genindeki mutasyonlar Papillon-LeFevre hastalığının yanı sıra Haim-Munk sendromu (MIM#245010) ve prepubertal agresif periodontit (MIM#170650) hastalıklarına da neden olabilmektedir. Erken başlangıçlı destrüktif periodontit bu üç hastalıkta ortak bulgu olduğu için, dermatolojik ve immünolojik bulguların erken klinik izlemi ayırıcı tanıyı belirler. Kalıcı dişlerin kaybına gidebilen prematür şiddetli oral bulgular özellikle büyüyen çocuklarda etkileri ömür boyu sürecek fonksiyonel, estetik ve psikolojik sorunlara neden olabilir. Bu yüzden PLS tanılı hastaların klinik değerlendirilmesinde multisistemik yaklaşım önemlidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** CTSC, Papillon-Lefevre, juvenil periodontit, palmoplantar hiperkeratoz

## P-45 COMP-İlişkili İskeletin Genetik Bir Hastalığı

**Poster Bildiri /**

**Gizem Ürel Demir[1], Hatice Bektaş[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Mithat Haliloğlu[1], Koray Boduroğlu[1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi,

AMAÇ Kıkırdak oligomerik matriks protein genindeki (COMP) mutasyonlar fetotipik bir spektrum oluşturan, otozomal dominant kalıtılan multipl epifizyel displazi (MED) tip 1 ve psödoakondroplaziye neden olmaktadır. Burada paytak yürüme ve çabuk yorulma şikayetleri ile kliniğimize başvuran ve MED tip 1 tanısı alan bir hasta rapor edilmiştir. OLGU Altı yaşında kız hasta paytak yürüme, çabuk yorulma ve eklem ağrısı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın 15 aylıkken yürümeye başladığı, ördekvari yürüyüş şikayetinin ilk yürümeye başlamasından itibaren olduğu, doğum boyunun 49 cm ve hastanın gelişim basamaklarının yaşı ile uyumlu olduğu öğrenildi. Hastanın ilk başvurunda baş çevresi: 50,5 cm (-0,56 SDS), vücut ağırlığı: 16,5 kg (-2,2 SDS), boy: 112 cm (-1,41 SDS), kulaç boyu 100,5 cm olarak ölçüldü. Fizik incelemesinde artmış lomber lordoz, kubitus valgus, pes planus ve trendelenburg yürüyüşü mevcuttu. İskelet grafilerinde küçük ve düzensiz epifizler ve tübüler kemiklerde hafif kısalık saptandı. Klinik ve radyografik bulgular doğrultusunda COMP ilişkili MED düşünüldü. Yapılan COMP geni dizi analizinde daha önce hastalıkla ilişkili olarak bildirilmiş c. 1303G>C (p.D435H) mutasyonu heterozigot olarak saptandı. TARTIŞMA COMP ilişkili MED otozomal dominant geçiş ile karakterize MED'ler arasında en sık görülenidir. Psödoakondroplaziden farklı olarak vertebral bulgular, tübüler kemiklerdeki kısalık ve metafizyel tutulum çok belirgin değildir. Psödoakondroplazide boy kısalığı, eklem laksitesi, vertebra bulguları, metafiz ve epifizyel değişiklikler çok daha şiddetlidir. Psödoakondroplazinin tipik radyografik bulguları arasında dil benzeri çıkıntıları olan oval ya da bikonkav şekilli vertebra, özellikle pubik kemiklerde az gelişme, yassı asetabuler çatı, tübüler kemiklerde belirgin kısalık, küçük yassı epifizler ve metafizyel çanaklaşma yer almaktadır. COMP ilişkili iskeletin genetik hastalıklarında anormal epifizyel osifikasyonun neden olduğu dejeneratif osteoartrit/osteoartroz özellikle önemlidir. Teşhis ve tedavi edilmeyen hastalarda 50 yaşından önce bağımsız ayakta duramama ve yürüyememe gibi bulgular gelişebilir. Burada COMP ilişkili iskelet displazilerinin ayırıcı tanısında yer alan klinik ve radyografik bulgular vurgulanmak istenmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Kıkırdak oligomerik matriks proteini, multipl epifizyel displazi, düzensiz epifiz, dejeneratif osteoartrit

## P-46 Dyggve-Melchior-Clausen sendromu: İskeletin nadir bir genetik hastalığı

**Poster Bildiri /**

**Gizem Ürel Demir[1], Büşra Aydın[1], Ekim Zihni Taşkıran[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Mehmet Alikaşifoğlu[1], Koray Boduroğlu [1],**

[1]Hacettepe Üniversitesi,

AMAÇ Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) sendromu progresif spondiloepimetafizyel displazi, mikrosefali ve zihinsel yetersizlik ile karakterize otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir genetik hastalıktır. Kısa gövdeli şiddetli boy kısalığı, fıçı göğüs deformitesi, kifoskolyoz, genu valgum/varum ve eklem hareketlerinde kısıtlılık hastalığın tipik klinik bulgularıdır. Bu hastalarda spinal kord kompresyonu ve kalça dislokasyonu gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Hastalığın karakteristik radyolojik bulguları arasında kalvaryal kemiklerde kalınlaşma ile birlikte yüz kemiklerinin hipoplazisi, odontoid hipoplazi, platispondili, küçük iliak kanatlar ve geniş sakroiliak eklemler, yassı asetabular çatı, uzun tübüler kemiklerde kısalık, epifiz ve metafizlerde düzensizlik, el ve ayak kemiklerinde kısalık yer almaktadır. Hastalığa kromozom 18q21.1'de lokalize Dymeclin (DYM) genindeki biallelik varyantlar yol açmaktadır. Burada moleküler tanısı tüm ekzom dizileme ile doğrulanan bir DMC sendromu hastası sunulmuştur. OLGU Anne ve babasının arasında 2. kuzen evliliği olan dört yaşında kız hasta boy kısalığı, dismorfik bulgular ve zihinsel yetersizlik nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın tüm gelişim basamaklarında gerilik mevcuttu ve hipotiroidi nedeniyle izlenmekteydi. Hastanın ilk başvurusunda baş çevresi: 46 cm (-2,98 SDS), vücut ağırlığı: 11,3 kg (-3,66 SDS), boy: 84 cm (-4,74 SDS), kulaç boyu: 89 cm olarak ölçüldü. Fizik muayenede prognatizm, kısa boyun, düşük ön ve arka saç çizgisi, pektus deformitesi, dirseklerde ekstansiyon kısıtlılığı ve lomber lordozda artış mevcuttu. Hastanın iskelet grafilerinde epifiz ve metafizlerde düzensizlik, konik şekilli epifizler, femoral epifiz osifikasyonunda gecikme, generalize platispondili ile vertebral end platelerde ve kostaların anterior kısımlarında düzensizlik mevcuttu. İliak kemik kısa, geniş ve baziler kısmı düzensiz, metakarplar ve falankslar kısa olarak değerlendirildi. Kısa gövdeli boy kısalığı, mikrosefali, zihinsel yetersizlik ve iskelet bulguları ile hastaya DMC sendromu ön tanısı ile tüm ekzom dizileme analizi yapıldı ve DYM geninde homozigot patojenik bir mutasyon tespit edildi. TARTIŞMA DMC sendromu için generalize platispondili ile birlikte vertebral end platelerde çift tepeli görünüm ve iliak krestlerin dantel benzeri görünümü tanısal olabilmektedir. Sendromun ayırıcı tanıları arasında başlıca Smith-McCort sendromu (SMC) ve Morquio sendromu yer almaktadır. SMC sendromu benzer klinik ve radyolojik bulgulara sahip olup zekanın normal oluşu ile ayrılmaktadır. Morquio sendromunda ise karakteristik radyografik özellikler ve enzimatik değişiklikler bulunmaktadır. İskeletin genetik bir hastalığı olan DMC sendromu mikrosefali, zihinsel yetersizlik ve tipik radyolojik anormallikler varlığında mutlaka akla gelmelidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Dyggve-Melchior-Clausen sendromu, spondiloepimetafizyel displazi, mikrosefali, zihinsel yetersizlik, Dymeclin

## P-47 Nadir Görülen Hajdu-Cheney Sendromlu Bir Olgu Sunumu

**Poster Bildiri /**

**Çağrı DOĞAN[1], Ümmet ABUR[1], Ayşegül YILMAZ[2], Aslıhan SANRI[3], Engin ALTUNDAĞ[1], Ömer Salih AKAR[1], Gönül OĞUR[4],**

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, [2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, [3]Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, [4]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı/Tıbbi Genetik Anabilim Dalo1,

Hajdu-Cheney Sendromu (HCS) başta kemikler olmak üzere birçok sistemi etkileyen nadir görülen otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. Kısa boy, kaba ve dismorfik yüz, uzun kemiklerde bowing, vertebra anomalileri, işitme kaybı, renal kistler ve kalp anomalileri karakteristik bulgularıdır. Biz burada nadir görülen, NOTCH2 geninde heterozigot p.Gln2364Ter mutasyonu olan, birHajdu-Cheney Sendromlu bir olgu sunuyoruz. Multiplekonjenital anomali nedeniyle 12 günlükken değerlendirilen kız hastanın fetal ultrasonografisinde 22. Haftada oligohidroamniyoz, ense kalınlığında artış, bilateral böbrekte kistler ve bilateral femurda bowing saptanmış. Kordosentez yapılan hastanın karyotip ve ARRAY-CGH analizi normal olarak değerlendirilmiş. Fizik muayenede dismorfik yüz bulguları (hipertelorizm, kalın kaşlar, sinofri, antevert burun delikleri, retromikrognati, yüksek damak, düşük yerleşimli kulaklar, kısa boyun), her iki elde başparmak fleksiyonda, her iki ayakta club foot ve kardiyak muayenede III/VI. derecede sistolik üfürüm tespit edildi. EKO'da outlet VSD ve sekundum ASD, batın USG'de her iki böbrekte kortikal kistler,göz muayenesinde bilateral iris kolobomu, beyin MR'da araknoid kist ve retroserebellar BOS mesafesinde genişlik saptandı. Hastaya HCS düşünülerek yeni nesil dizileme yöntemi ile entelektüel panel çalışıldı ve NOTCH2 geninde heterozigot p.Gln2364Ter mutasyonu saptandı. NOCTH sinyal yolağı kemiklerin erken gelişimi ve geç remodelinginde, kalp, böbrek, dişler ve vücudun diğer bölümlerinin gelişiminde önemli rol almaktadır. Adams-OliverSendromu, Alagille Sendromu, Hajdu-Cheney Sendromu, Serpentine Fibula Polikistik Böbrek Sendromu, İnfantile Myofibromatosis gibi çeşitli sendromlarda NOTCH geninde mutasyonlarla bildirilmektedir. Hajdu-Cheney Sendromu NOTCH2 geninde gain of functiona yol açan mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. HCS sendromu prevalansı tam olarak bilinmeyen nadir bir hastalıktır ve literatürde bildirilmiş vaka sayısı 100'den azdır. Bizim vakamızda sendromla uyumlu olarak klinikte kısa boy, hipertelorizm, kalın kaşlar, mikrognati, küçük ağız, alçak yerleşimli kulaklar, kısa boyun, femurlarda bowing, hirşutizm, işitme kaybı, renal kistler ve kalp anomalileri gözlenmektedir. Yeni nesil dizileme tabanlı paneller ile özellikle kliniği ve genetiği heterojen olan nadir görülen sendromlarda daha kolay ve daha hızlı tanı konulabilmektedir. Ayrıca ailelere sonraki gebeliklerde prenatal tanı olanağı sunulabilmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Hajdu-Cheney Sendromu, Nadir Hastalıklar, NGS platform

# P-48 AYNI NOKTADA BİRLEŞİK HETEROZİGOT MUTASYONU OLAN NADİR BİR TAY SACHS OLGUSU

**Poster Bildiri /**

**Ferda ÖZKINAY[1], Esra IŞIK[1], Durdugül AYYILDIZ EMECEN[1], Havva YAZICI[2], Tahir ATİK[1],**

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Genetik Bilim Dalı, [2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Metabolizma Ve Beslenme Bilim Dalı,

Tay-Sachs hastalığı otozomal resesif kalıtılan, progresif kas güçsüzlüğü, nörodejenerasyon ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Etyolojisinde biallelik HEXA gen mutasyonuna bağlı lizozomlarda GM2 gangliosidoz birikmesi vardır. Bu çalışmada, kliniğimize hipotonisite ve motor becerilerin kaybı ile başvuran, klinik ayırıcı tanı yapılmadan uygulanan Tüm Ekzom Dizileme (WES) sonucu klinik ile uyuşmayan bir gende varyasyon raporlanan, klinik kuşku sonucu HEXA geninin tekrar analizi ile aynı noktada birleşik heterozigot varyantı olan nadir bir olgu sunulmaktadır. Yirmi aylık erkek hasta, gelişim geriliği ve gevşeklik şikayetiyle Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'na danışıldı. Terminde 3530gr doğan olgunun 10. aya kadar nöromotor gelişimi normal iken sonrasında kazanılmış becerilerin kaybı olduğu belirtildi. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenede vücut ağırlığı 8900gr (<3P/-2,4 SDS), boyu 83cm (10-25P/-1,4 SDS), baş çevresi 48cm (10-25 P/-1,2 SDS); açık sarı saçları, yaygın hipotonisitesi, alt ekstremitede artmış derin tendon refleksi mevcuttu. Hastaya bu bulgular ile WES yapılmış ve Coffin Siris sendromuna neden olan, ARID1B geninde heterozigot p.r1845H varyantı saptanmıştı. Bu varyant segregasyon analizinde annede heterozigot babada homozigot olarak tespit edilmişti. Hasta kliniğimize başvurduğunda ön planda progresif nörometabolik bir hastalık düşünüldü ve olgunun BAM ve VCF dosyaları istendi. Progresif nörometabolik hastalıklar değerlendirilirken Tay-Sachs hastalığı açısından tekrar değerlendirilen HEXA geninde, ACMG kriterlerine göre patojenik, c.986+1G>A ve c.986+1G>C de birleşik heterozigot varyantları tespit edildi. Varyantın aynı noktada olması nedeniyle VCF dosyasında okuma hatası kabul edilerek, gözden kaçtığı düşünüldü. Anne, baba ve olguda Sanger yöntemiyle doğrulama yapılırken, hasta klinik ve laboratuvar bulgularıyla Tay-Sachs açısından tekrar değerlendirildi. Hastanın göz muayenesinde cherry red spot mevcuttu. Gönderilen enzim analizinde de hekzosaminidaz A eksikliği tespit edildi. Yapılan segregasyon analizinde annede HEXA geninde heterozigot c.986+1 G>A, babada heterozigot c.986+1 G>C tespit edildi. DNA daki 3 milyar baz çifti içinde anne ve babada aynı noktada farklı ve şimdiye kadar tarif edilmemiş patojenik varyantların taşınması ve olguda birleşik heterozigot olarak bu hastalık oluşturması genetikte son derece nadir olasılıktır. Sunulan olgu genetik sonuçlar yorumlanırken, klinik ön tanının çok önemli olduğunu ve her zaman ilk sırada yer alması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca yeni nesil dizi analizi sonuçları değerlendirilirken çeşitli filtrelerden geçmiş veriler değil, klinik tanı çok kuvvetli ise ham veriler de gözden geçirilmelidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** tay-sachs, yeni nesil dizi analizi,

# TAM METİNLER

# Sendromik Olmayan Zihinsel Yetersizlikte Genetik Etiyoloji, Hacettepe Deneyimi

Prof.Dr.Gülen Eda Utine

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Çocuk Genetik Hastalıkları BD

Onsekiz yaş öncesinde başlamak koşuluyla, zekâ bölümü ile ölçülen bilişsel işlevlerde en az iki standart sapma gerilik olması ve günlük yaşama uyumla ilgili alanların en az ikisinde kişinin yaşından beklenen standartın altında işlev görmesi zihinsel yetersizlik olarak adlandırılır. Zihinsel yetersizlik şiddetine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflanabildiği gibi, yapısal bozukluklarla veya tanınabilir örüntüler oluşturan dismorfik bulgularla birlikte olup olmayışına göre sendromik veya nonsendromik olarak da sınıflanabilir. Klinikte zihinsel yetersizliği olan hastalara yapılacak genetik incelemeler belirlenirken bu sınıflamalar göz önüne alınır.

Sendromik olmayan zihinsel yetersizlikte, hekimi özgül genetik testlere yönlendirecek dismorfik bulgular veya konjenital anomaliler birlikteliği yoktur. Ancak zihinsel yetersizliğe neden olan genetik bozukluğun yol açtığı santral sinir sistemi disfonksiyonu, nöbetlerle, öfke atakları veya hiperaktivite gibi davranış bozukluklarıyla, ya da dikkat eksikliği, otizm veya psikoz gibi psikiyatrik hastalıklarla birlikte olabilir. Tanınabilir bir genetik hastalığa yönlendirmeyen bu bulgularla karşılaşıldığında, önce çeşitli sistemik hastalıkları, besin eksikliklerini, santral sinir sistemi malformasyonlarını, klinik durumun gerektirdiği şekilde inceleyen testler yapılır ve daha sonra genetik tarama testlerine geçilir.

Sendromik olmayan zihinsel yetersizlikte genetik tarama testleri günümüzde mikrodizinle başlar ve yeni nesil dizileme yöntemleriyle devam eder. Mikrodizin analizinin zihinsel yetersizlikteki genel tanısal verimi %15 civarında bildirilmektedir. Sendromik olmayan zihinsel yetersizlikte mikrodizinin tanısal verimine dair literatür verisi bulunmamakla beraber, Hacettepe deneyimi patojenik değişiklikler saptanma oranının 269 hastada 25 (%9,3) olduğunu göstermiştir. Beş yaş üzerindeki hastalarda nöbet, davranış sorunları ve psikiyatrik morbiditenin 5 yaş altındakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu, ancak bu bulguların varlığının hastalarda kopya sayısı değişikliği bulunması olasılığını artırmadığı görülmüştür. Mikrodizin analizi tanısal veriminin beş yaş altında %7,7 ve beş yaş üzerinde de %10,3 olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Hacettepe'de sendromik olmayan zihinsel yetersizlik bulunan hastalarımızda yaptığımız çalışmalar, *MECP2* geni ve X'e bağlı diğer genlerin kopya sayısı farklılıklarını inceleyen multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu yönteminin tanısal veriminin %2, mikrodizinle karşılaştırmalı genom hibridizasyonu yönteminin veriminin %9,3, SNP mikrodizin yönteminin veriminin %11, tüm ekzom dizilemesi yönteminin tanısal veriminin ise %46,3 olduğunu göstermiştir. Tüm ekzom dizilemesi yapılan grupta akraba evliliği oranı %75 olmasına karşın genetik etiyolojisi saptanan hastaların yalnızca %56'sında otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren mutasyonlar bulunmuş, %32'sinde *de novo* otozomal dominant mutasyonlar ve %12'sinde de X'e bağlı genlerde mutasyonlar bulunmuştur. Bu oranlar

hastalığın önemli bir kısmından *de novo* otozomal dominant mutasyonların sorumlu olduğunu bir kez daha göstermektedir. Sendromik olmayan zihinsel yetersizlikten sorumlu olduğu bulunan genler nöronal veya sinaptik işlevlere özgü genler olabildiği gibi (*HERC1*, *TBC1D7*, *LINS*, *DEAF1*, *HNMT* ve *NRXN1* gibi), transkripsiyonel düzenleme, translasyonel modifikasyon, glikozilasyon, protein degradasyonu, lipid metabolizması, ubikitinasyon gibi temel hücresel işlevlerde görev alan ve daha yaygın ifade edilen genler de olabilir (*IARS*, *KAT6A*, *ASXL3*, *THOC6*, *HNRNPH2*, *NSDHL* ve *PUS7* gibi). Bu genlerdeki mutasyonların yol açtığı klinik durumlar incelendiğinde ise, bir genin hem sendromik hem nonsendromik zihinsel yetersizliğe neden olabildiği, bunun yanısıra ortaya çıkan sendromik ve nonsendromik fenotipler arasındaki sınırların da son derece belirsiz, silik ve değişken olabildiği görülmüştür.

# DİSMORFOLOJİ KURSU

## Dismorfik Bulguların Birleştirilmesi ve Yorumlanması

Prof.Dr.Gülen Eda Utine

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Çocuk Genetik Hastalıkları BD

Dismorfik bulgular ve konjenital anomaliler vücut yapılarının normal anatomik yapıdan farklı oluşumlarıdır. Büyüklük, şekil, yerleşim, renk, dağılım, eğim ve rotasyon gibi özellikleriyle ve belirlenmiş uluslararası tanımlara göre adlandırılan bu bulgular, işlevi bozuyorlarsa majör anomali, bozmuyorlarsa minör anomali (dismorfik bulgu) olarak adlandırılırlar. Dismorfolojik muayenede doğru tanıya gidebilmek için bu anomalilerinin tamamının saptanabilmesi ve doğru adlandırılmaları gereklidir.

Günümüzde majör anomaliler canlı yenidoğanların %2-3 kadarında bulunur. İlk beş yaşta çocukların %2-3 kadarında daha majör anomaliler saptanır. Böylece çocukların %4-6'sı majör anomalilerden etkilenir. Majör anomalilerin %40'ı multifaktöriyel, %25'i kromozomal, %20'si genomik kopya sayısı değişikliklerine, %20'si tek gen hastalıklarına ve %5'i teratojenlere bağlıdır. Ancak her bir anomali grubunda bu rakamlar farklılık gösterir ve yaklaşım bu bilgiyle planlanmalıdır. Örneğin konjenital kalp anomalilerinin %72'si multifaktöriyel, %6'sı kromozomal, %10'u genomik kopya sayısı değişikliklerine, %12'si tek gen hastalıklarına bağlıdır ve kromozomal nedenlerin %75'ini trizomi 21 oluşturur. Buna karşın konjenital diyafram hernilerinin %50'si multifaktöriyeldir, %11'i kromozom, geri kalanı ise çeşitli tek gen hastalıklarına bağlı görülür.

Minör anomaliler canlı yenidoğanların %15'inde bulunur. İşlev bozukluğuna yol açmayan bu anomalilerin klinik önemi tanısal ipucu olma ve majör anomalileri işaret etme özelliklerine bağlıdır. Tek bir minör anomalisi olanların %3'ünde, iki minör anomalisi olanların %10'unda, üç veya daha fazla minör anomalisi olanların %20'sinde bir majör anomali eşlik edebilir.

Bundan sonra yapısal anomalilerin tek başına ya da bir arada bulunmalarına göre farklı sınıflamalar yapılır. Tek yapısal anomaliler malformasyon, deformasyon, disrupsiyon ve displazi olarak, çoklu anomaliler sendrom, sekans, assosiasyon ve gelişimsel alan defekti olarak sınıflanır. Organizmadaki genetik yatkınlığa ikincil olarak, kimi zaman çevresel faktörlerin de katkısıyla, genellikle multifaktöriyel etiyolojiye bağlı olarak ve henüz gelişimsel süreç devam ederken oluşan anomalilere malformasyon denir. En sık görülenler konjenital kalp anomalileri, yarık damak dudak ve nöral tüp defektleridir. Yüzde 2-5 oranında tekrar ederler. Genetik yatkınlığı bulunmayan ve normal gelişim sürecini tamamlamış vücut kısımlarında dış etkenler tarafından oluşan anomalilere deformasyon adı verilir. En sık olarak doğumsal kalça çıkığı ve pes ekinovarus görülür. Dış etkenin niteliğine göre tekrarlama olasılığı %0 veya %100 olabilir. Genetik yatkınlığı bulunmayan organizmada henüz gelişim süreci tamamlanmadan etki eden dış faktörler nedeniyle oluşan anomalilere disrupsiyon denir. Bu etkenler enfeksiyöz, mekanik ve vasküler olabilir ve en sık görülen tipik örnekler arasında amniyotik band disrüpsiyonu,

gastroşizis, konjenital rubellaya bağlı anomaliler sayılabilir. Dış etkenin niteliğine göre tekrarlama olasılığı değişken olabilir. Normal gelişimine engel oluşturan genetik bir problemi olan dokularda gelişim devam ederken ortaya çıkan histolojik düzeydeki değişikliklere ise displazi adı verilir. Ektodermal displaziler ve iskelet displazileri iyi bilinen örnekleridir. Bunlar %25-50 oranında tekrar ederler.

Eğer birden fazla sayıda anomali ortak tek bir nedene bağlı oluşuyorsa bu birlikteliğe sendrom adı verilir. Örneğin, Down sendromunda tüm anomaliler trizomi 21'e bağlıdır. Anomaliler sırayla birbirlerine neden oluyorsa bu anomaliler grubu sekans olarak anılır. Örneğin, Pierre-Robin sekansında damak yarığı mikrognatiye bağlıdır ve *prune belly* sekansındaki bulgular multikistik displastik böbrekle başlayan bir nedensel ilişki izlerler. Anomaliler ortak bir gelişimsel alanda bulunuyorsa bu birliktelik gelişimsel alan defekti adını alır. Örneğin, 22q11.2 delesyonunda tüm anomaliler birinci ve ikinci brankiyal arktan gelişen dokuları ilgilendirir. Aralarında bu ilişkilerden biri saptanamayan ancak toplumda tesadüfle açıklanamayacak kadar yüksek sıklıkta bir arada görülen anomali birlikteliklerine ise günümüzdeki bilgilere göre assosiasyon adı verilir. Assosiasyonların adlandırılması altta yatan etiyoloji anlaşıldığı zaman değişebilir. Ayrıca, çok sayıda anomali bulunduğunda oluşum nedenini belirten isimlendirmeler de mümkün olabilir; örneğin intrauterin rubella enfeksiyonuyla oluşan anomaliler grubu bir disrüpsiyon sendromudur ve multikistik displastik böbreğe bağlı *prune belly* sekansı bir displazi sekansıdır.

Dismorfolojik değerlendirme antenatal, prenatal ve perinatal döneme dair sorgulamaları da içerir. Antenatal dönemde annenin hastalıkları (diyabet, fenilketonüri, lupus gibi), besin eksiklikleri, kullandığı ilaçlar ve maruz kaldığı enfeksiyöz veya kimyasal teratojenler sorgulanır. Uterus anomalileri, oligohidramniyos veya polihidramniyos gibi obstetrik sorunlar öğrenilir. Prenatal öyküde bebeğin hareketleri, pozisyonu, geliş şekli, çoğul gebelik olup olmadığı, ultrason anomalileri sorgulanmalıdır. Perinatal öyküde ise doğum şekli, komplikasyonlar, doğum sonrası erken dönemdeki seyir önem taşır. Soygeçmişte önceki gebelik kayıpları, ailede benzer veya önemli sorunların varlığı en az üç kuşaklı aile ağacı çizilerek sorgulanmalı, multipleks ailelerde bir kalıtım kalıbı saptanmaya çalışılmalı, pleiotropi, eksik penetrans, fenokopiler gibi değişkenlikler bulunabileceği dikkate alınmalıdır.

Bir hastalığın kesin tanısı bulguların ortaya koyduğu örüntünün tanınmasını gerektirir. Tanınan örüntünün genetik temeli bilinerek bu temeli gösterebilecek testler planlanmalıdır. Elde edilen bilgilerle eğer belirli bir örüntü tanınamıyorsa, tıbbi görüntülemeler veya işleve dair testlerle ek incelemeler planlanabilir. Çeşitli veri tabanları ve katalogların yardımıyla tanıya gidilmeye çalışılabilir; ancak bunlardan verim elde edebilmek için de sendromların temel teorik bilgisinin edinilmiş olması, bu kaynakların kısıtlılıklarının iyi anlaşılmış olması ve hastadaki hangi bulgunun en iyi ipucunu sağladığı gibi kilit bilgilerin varlığı gereklidir. Hastalığın seyrinin belirlenebilmesi için yeni bulguların ortaya çıkması veya bulguların değişmesi beklenebilir ve bunun için hastanın bir süre izlemi planlanabilir. Günümüzde dismorfik hastalara en iyi merkezlerde bile %50-60 oranında etiyolojik tanı konabilmektedir. Hastalara tanı konamamasından daha çok, yanlış tanı konmasının getireceği tehlikeler göz önüne alınarak dikkatli davranılmalıdır.

Kesin tanıya ulaşıldığında bu bilgi aileye hastalık hakkında tanı, seyir, prognoz üzerine bilgi verilmesi, tedavi seçenekleri konusunda bilgi verilmesi ve gerekli yönlendirmelerin yapılması, anomalili bebek henüz fetal dönemdeyse fetal tedavi imkanları ve prognoz üzerine bilgi

verilmesi ve takiben gebeliğin sonlandırılması seçeneği üzerine danışmanlık verilmesi, tekrarlama riskinin hesaplanması ve tekrarlamasının önlenmesi, prenatal tanı olanaklarının incelenmesi, sağlıklı çocuk sahibi olmak için ailenin başvurabileceği preimplantasyon genetik tanı gibi olanakların tartışılması ve risk altındaki aile bireylerinin belirlenerek danışmanlık verilmesi ile klinik hizmetler tamamlanmalıdır.

**Fonksiyondan Hastalığa: Hastalığı Nasıl Modelliyorum?**

**4. Ulusal Çocuk Genetik Kongresi, 25-27 Eylül 2019, Ankara**

**Öğr. Gör. Dr. Beren Karaosmanoğlu**

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı**

Hastalık modeli belirli bir hastalığın çeşitli çalışmalar yapılabilmesi için hastalığın in vitro olarak taklit edilmesi olarak düşünülebilir. Tedavi öncesi araştırmaların yapılabilmesi için kritik öneme sahiptir. Yetersiz insan materyali, elde edilemeyecek veya elde edilmesi zor/sakıncalı hücre/dokular (beyin dokusu vb.) olması, etkinliği kanıtlanmamış ajanların olması ve ilaç/doz araştırmalarının yapılabilmesi için hastalık modellerinin oluşturulması gereklidir. Oluşturulan çeşitli modellerin sonucunda hastalık patolojisi aydınlatılabilir, yeni gen keşfedilebilir, yeni ilaç veya ilaç kombinasyonları keşfedilebilir, yeni tedavi seçenekleri belirlenebilir ve hastalığa özgül biyobelirteçler keşfedilebilir.

Hastalık modelleri oluşturulurken çeşitli organizmalar kullanılabilir. Drosophila melanogaster (sirke sineği) gelişimsel çalışmalar için tercih edilir; üretimlerinin kolay olması, yaşam döngülerinin kısalığı, üretim ve idame maliyetlerinin düşük olması nedeniyle tercih edilir fakat boyutları çok küçüktür, davranışsal çalışmalar yapılamaz, adaptif immün sistemleri yoktur ve ilaç etkileri çok farklıdır. Fare, sıçan ve gine domuzu gibi kemirgenler de en yaygın tercih edilen organizmalardan biridir. Genellikle transgenik olup immün sistem çalışmalarında avantajlıdır. Ancak insandaki bazı genler farelerde letal olabilir veya mutasyonun etkisi farklı olabilir veya yapılan mutasyon farede tolere ediliyor olabilir. SCID (Severe Combined Immune Deficient) fareler için ise özel yemler ve havalandırma koşulları gerekli olduğu için maliyet yüksek olmaktadır. Zebra balıkları ise hematolojik hastalıklar ve davranışsal incelemeler için tercih edilir. Üretim ve idameleri kolaydır, maliyeti düşüktür, dış döllenme oluğu için embriyoya müdahale kolaydır. Ancak insan türü ile evrimsel olarak ayrılması çok öncedir, bazı genler 2 kopya olduğu için gen susturma veya kapatma işlemleri zor olabilir, memeli değildir, plasenta yoktur ve ilaç metabolizmaları farklıdır. Tüm bunlara ek olarak insan primer hücreleri de hastalığı en iyi yansıtan modeldir. Birebir hastalığı yansıttığı için oldukça kıymetlidir. Çoğaltılabilir, dondurulup arşivlenebilir. Çeşitli hücreler bir arada aynı ortama koyularak organoid kültürleri oluşturulabilir. Ancak her dokudan örnek alınamayabilir, girişimsel yöntemler gereklidir dolayısıyla etik kurul izni gerekir, hastadaki çeşitli bakteri veya mantar gibi enfeksiyonlardan dolayı kültür ortamında kontaminasyon olabilir. Bazı hücre tiplerinin de çoğaltılması zordur veya kültür ortamına dayanıksız olabilirler.

Hastalık modeli oluşturulurken insan kök hücreleri oldukça tercih edilmektedir. Kök hücreler hem kendini yenileyebilme hem de kendinden farklı hücre tiplerine farklılaşabilme kapasitesine sahip olan hücrelerdir. Totipotent kök hücreler embriyonik hücre tiplerine farklılaşabilen, yaşayan organizmanın tüm hücrelerini oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Yumurta ve spermin birleşmesi ile oluşan zigotta bulunur. Pluripotent kök hücreler totipotent hücrelerden köken alır. 3 germ yaprağındaki tüm hücrelere farklılaşma yeteneğine sahiptir. Multipotent kök hücreler tek bir germ yaprağının özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahiptir. Unipotent kök hücreler ise sadece kendinin aynısı olan tek bir hücre tipini üretebilir. Fakat normal hücrelerden farklı olarak kendini yenileme yeteneğine sahiptir. Plastisite kavramı erişkin kök hücrelerin farklı dokulara ait hücrelere dönüşebilme yeteneğidir.

Niche (Niş) yapısı ise hücreye her türlü sinyal ve mekanik destek sağlayan, hücrenin içinde bulunduğu kendi mikroçevresidir. Embryonik Kök Hücre, pluripotent özelliğe sahip, blastosistten köken alan kök hücrelerdir. Erişkin Kök Hücre ise, tek bir germ yaprağındaki hücrelere farklılaşabilen (multipotent), birçok doku ve organda bulunan hücrelerdir. Bulundukları organın (sınırlı olarak) yenilenmesinden sorumludur. Hematopoetik Kök Hücre kemik iliğinde bulunan kök hücrelerdir. Tüm kan hücrelerinin yapımından sorumludur. Mezenkimal Kök Hücre multipotent özelliğe sahip, osteoblast, adiposit ve kondrosit dahil olmak üzere birçok hücre tipine farklılaşabilir. Erişkin kök hücrelere niş görevi görür. Hasarlı bölgeye göç edebilme yetenekleri vardır. Embriyonik Kök Hücre ise pluripotent karaktere sahip, hızlı ve sınırsız çoğalma yeteneği olan hücrelerdir. Allojenik nakilde avantajlıdır ve teratom oluşturabilir. Ancak elde edilmesi etik olarak sorunlu olabilir. Kök hücreler pek çok dokudan izole edilmektedir. Örneğin kemik iliğinden mezenkimal kök hücreler izole edilebilirken, embriyonik kök hücreler blastokistten izole edilebilir. Bunlara ek olarak deri fibroblastından da indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) elde edilebilir. Kök hücreler yaşam devam ettikçe köklülük kapasitelerini kaybederek, totipotent karakterden unipotent karaktere doğru farklılaşırlar. iPSC'ler ilk defa Yamanaka isimli bir araştırıcı tarafından 4 faktör (Oct3-4, Sox-2, Klf-4 ve c-Myc) kullanılarak insan deri fibroblastından pluripotent kapasiteye sahip hücrelerin oluşturulmasıdır. Sınırsız bölünme yetenekleri olduğu için pek çok araştırıcı tarafından tercih edilmektedir. Hastadan kolaylıkla alınabilen deri hücresinin istenilen hücre tipine farklılaştırılarak toksikoloji testlerinde veya tekrar hastaya nakledilerek rejeneratif tıp uygulamalarında kullanılması hedeflenmiştir. Hücresel tedavi kısmında, hasta bireyin hücresinden elde edilen iPSC'lerin genetik olarak düzeltilerek hastaya tekrar verilir. Hastalık modellemesi kısmında ise yine hasta bireyin hücresinden elde edilen iPSC'lerin ilaç ve doz denenerek uygun tedavi protokolünün belirlenmesi sağlanır. Farklı hastalıklar için başarılı iPSC tedavileri yapılmıştır. Ancak farklılaşma kapasitesini kaybetmiş iPSC hücreleri de oluşabilmektedir. Bu hücreler Yamanaka tarafından farklılaşma hasarlı (differentiation defective) iPSC olarak adlandırılmıştır. Dd-iPSC'ler Tip-I ve Tip-II olmak üzere iki gruba ayrılır. Tip-I dd-iPS hiçbir hücre tipine farklılaşma yeteneği olmayan, Tip-II dd-iPS ise nöron dışındaki hücre tiplerine farklılaşma yeteneği olan hücrelerdir. Dolayısıyla yapılacak çalışmada bu hasarın belirlenmesi oldukça kritik öneme sahiptir. Bunun dışında her hücre iPSC oluşum

sürecinde yeni mutasyonlar kazanır, genetik instabilite ve kromozom anomalileri görülür. Virüs, plazmid, protein, miRNA ve küçük moleküller olmak üzere farklı yeniden programlama yaklaşımları da mevcuttur. Yeniden programlama için küçük moleküllerin kullanılmasının en büyük avantajı iPSC kadar hücre üzerinde stres yaratmadan, pluripotent seviyeye kara gerilemeden, daha kısa sürede direk olarak istenilen hücre tipine farklılaşma işleminin yapılabilmesidir. Yapılan bir çalışmada küçük molekül kokteyli ile deri fibroblastı nöron hücresine farklılaştırılabilmiştir.

Yeniden programlama yaklaşımlarına ek olarak çeşitli genom düzenleme araçları da mevcuttur. Çinko parmak (zinc-finger) nükleazlar (ZFN), TALEN'ler ve CRISPR-Cas9 teknikleri kullanılmaktadır. Tüm yöntemler hedef bölgede DNA kırığı oluşturmasını takiben DNA tamirinin yapılması ile istenilen bölgeye özgül modifikasyonun yapılmasına olanak sağlar. Hedef bölgenin uzunluğuna göre farklı teknikler kullanılabilir. Örneğin ZFN'ler 9-18, TALEN'ler 30-40 baz çifti aralığında kesim yapar; TALEN'lerin yan etkileri düşük iken CRISPR-Cas 9'un görece daha yüksektir. CRISPR-Cas 9 enzim kesimi ise en çok tekrar dizisi kesiminde avantajlıdır. Tüm bu yöntemlere ek olarak sentetik RNA'lar da kullanılabilir. siRNA ve shRNA ile gen ifadesinin mRNA düzeyinde susturulması sağlanabilir.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik BD ve Tıbbi Genetik AD araştırma laboratuvarlarında da hastalık modellemesi uygulamaları yaygın olarak başta zihinsel yetersizlik ve iskelet displazileri olmak üzere pek çok hastalık için kullanılmaktadır. Hastadan alınan deri biyopsisinden fibroblast kültürü kurulmakta, hücreler çoğaltılıp arşivlenmektedir. Kemik iliği aspiratından mezenkimal kök hücre izolasyonu ve farklılaşma uygulamaları, MKH'lerden RNA izolasyonunu takiben yeni nesil dizileme ile transkriptom analizi yapılmaktadır. Hastadan alınan fibroblast hücrelerinde hedef proteinin varlığını/eksikliğini tayin edebilmek için immün floresan boyama tekniği uygulanmaktadır. Çeşitli cihazlar yardımı ile hücre ölümü, çoğalması, adezyonu ve bölünme hızı belirlenebilmektedir. Yukarıda da bahsedilmiş olan fibroblast hücresinden nöron farklılaşması da başarıyla uygulanmış. Rett sendromunun modellenmesi için farklı mutasyonlara sahip Rett sendromlu bireylerin fibroblastlarında da nöron farklılaşması yapılarak immün floresan boyama ve transkriptom analizleri yapılmıştır. Son olarak, tüm hücrelerden RNA izolasyonu ve transkriptom profilleme yapılmakta, biyoinformatik analizler ile hastalık mekanizmasını aydınlatma yolunda detaylı çalışmalar yapılmaktadır.

Hastalık modeli oluştururken hastalığa uygun hedef doku veya hücre seçilmeli, o hastalığın etkilemediği dokular, hedef proteinin ifade olmadığı hücreler seçilmemelidir. Hedeflenen genin mRNA seviyesindeki ifadesi önceden kontrol edilerek doğru deney modelinin seçilmesi hastalık patofizyolojisini aydınlatma yolunda önemli bir adım olacaktır.