www.cocukgenetik2023.com

ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI DERNEĞİ
2011

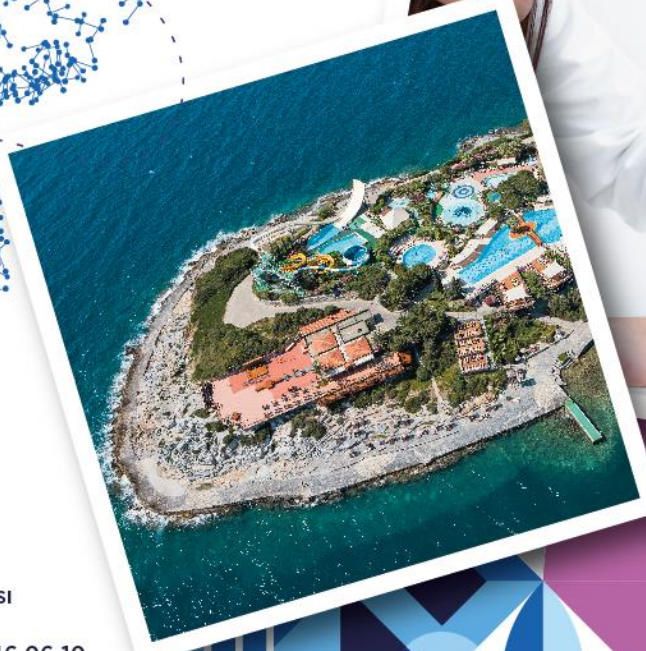
# 6. ULUSAL ÇOCUK GENETİK KONGRESİ

## 9-12 Kasım 2023

**Pine Bay Holiday Resort Hotel Kuşadası, Aydın**

## BİLDİRİ KİTABI






Organizasyon Sekreteryası

MOTTO
www.motto.tc

0232 446 06 10
info@motto.tc

**İÇERİKLER** **SAYFA**


| | |
|---|---|
| Davet | 3 |
| Kurullar | 4 |
| Ana Konular | 5 |
| Bilimsel Program | 6 - 9 |
| Konuşmacı Metinleri | 10 – 36 |
| Kısa Sözel Bildiriler | 37 - 70 |
| Sözel Bildiriler | 71 - 107 |
| Poster Bildiriler | 108 - 135 |

Değerli meslektaşlarımız,

Çocuk Genetik Hastalıkları Derneği Yönetim Kurulu **6. Ulusal Çocuk Genetik Kongresini 09-12 Kasım 2023** tarihlerinde **Kuşadası/Aydın**'da düzenleyecektir.

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. Yaşamı tehdit eden, ağır genetik hastalıkların büyük çoğunluğunun çocukluk çağında görülmesi nedeniyle, genetikle ilgili gelişmeler, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarını, diğer uzmanlık alanlarından çok daha fazla ilgilendirmektedir. Bu nedenle, hastaların tanı, tedavi ve izlemlerini iti yapabilmek içi, genetik alanındaki yeni uygulamaları, yöntemleri öğrenmek ve kullanmak çocuk sağlığı alanında hizmet veren her sağlık çalışanının önem vermesi gereken bir konudur.

Konularında uzman, seçkin konuşmacıların katkılarıyla Çocuk Hastalıkları ve Genetik alanındaki çeşitli konuları ve yenilikleri tartışacağımız bu kongrenin, tüm çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının/yan dal uzmanlarının ve insan genetiği ile ilgilenen tüm uzmanların ve uzmanlık öğrencilerinin ilgiyle izleyebilecekleri bir bilim platformu olacağına inanıyoruz.

Katılımınız ve paylaşımınız ile zenginleşecek kongremize sizleri bekler, birlikte olmak dileğiyle, en içten sevgi ve saygılarımızı sunarız.

***Prof. Dr. Ferda Özkınay***
*Çocuk Genetik Derneği*
*Yönetim Kurulu Başkanı*

***Doç Dr. Tahir Atik***
*Kongre Başkanı*

**Kongre Başkanı**

Doç. Dr. Tahir ATİK

**Onur Kurulu**

Prof. Dr. Ergül TUNÇBİLEK

Prof. Dr. Sevim BALCI

Prof. Dr. Memnune YÜKSEL APAK

Prof. Dr. Cihangir ÖZKINAY

Prof. Dr. Derya ERÇAL

**Kongre Sekreterleri**

Doç. Dr. Esra IŞIK

Doç. Dr. Semra GÜRSOY

Doç. Dr. Hatice MUTLU

**Düzenleme Kurulu**

Prof. Dr. Ferda ÖZKINAY

Prof. Dr. Beyhan TÜYSÜZ

Prof. Dr. Nursel ELÇİOĞLU

Prof. Dr. Koray BODUROĞLU

Prof. Dr. Fatih EZGÜ

Prof. Dr. Özgür ÇOĞULU

Prof. Dr. Yasemin ALANAY

Prof. Dr. Eda UTİNE

Prof. Dr. Ercan MIHÇI

Prof. Dr. Özlem GİRAY BOZKAYA

Prof. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

Prof. Dr. Esra KILIÇ

Doç. Dr. Banu NUR

Doç. Dr. Tahir ATİK

Doç. Dr. Esra IŞIK

Doç. Dr. Semra GÜRSOY

Doç. Dr. Özlem DOĞAN

Doç. Dr. Hatice MUTLU

## ANA KONULAR

- Nörogelişimsel bozukluklar ile ilişkili yeni sendromlar/yeni genler
- Sık görülen kromozomal hastalıklar ve mikrodelesyon/duplikasyon sendromlarında hasta izlemi
- Genetik analizlerin klinik kullanımında yeni yöntemler, yeni teknolojiler (OGM, Uzun okumalı NGS, Transkriptom)
- Enerji metabolizması hastalıklarında genetik hedefli yeni tedaviler
- CRISPR teknolojileri ve tedavideki yeri
- Üçlü tekrar hastalıkları ve güncel tedaviler
- Aortopatilerde genetik
- Zihinsel yetersizlikde RNA ve epigenetik
- Nörometabolik hastalıklarda multiomik yaklaşımı ile yeni tedaviler
- PTEN ilişkili hastalıklarda moleküler mekanizmalar ve tedavisi
- FGFR3 ilişkili hastalıklar ve tedavisi
- SMA ve tedavisi

| 9 KASIM 2023 - KURSLAR | |
|---|---|
| **14:00 - 18:30** | İskelet Displazisi Kursu |
| **14:00 - 18:45** | Yeni Nesil Dizi Analizi Kursu |

| 10 KASIM 2023 | |
|---|---|
| **09:00 - 09:20** | AÇILIŞ<br>***Ferda Özkınay, Tahir Atik*** |
| **09:20 - 10:00** | AÇIK OTURUM<br>Oturum Başkanları: ***Ergül Tunçbilek, Cihangir Özkınay, Memnune Yüksel Apak*** |
| | Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı Tarihçesi<br>***Derya Erçal, Ferda Özkınay, Koray Boduroğlu*** |
| **10:00 - 11:00** | PANEL: **Çocukluk Çağı Epilepsileri ve Genetik**<br>Oturum Başkanları: ***Kürşad Aydın, Ercan Mıhçı*** |
| | Genetik Epilepsiler<br>***Sarenur Gökben*** |
| | Tedaviye Dirençli Epilepsilerde Epigenetik Mekanizmalar<br>***Semra Gürsoy*** |
| | Tedaviye Dirençli Epilepsilerde Gen Tedavisi ve Gen Modülasyonları<br>***Hatice Mutlu*** |
| **11:00 - 11:15** | KAHVE ARASI |
| **11:15 - 12:15** | PANEL: **Nörogelişimsel Bozukluklar ile İlişkili Yeni sendromlar / Yeni Genler**<br>Oturum Başkanları: ***Aycan Ünalp, Özgür Çoğulu*** |
| | Kortikal Gelişimsel Bozukluklarına Yaklaşım<br>***Nihal Olgaç Dündar*** |
| | İskelet ve Deri Bulguları ile Seyreden Yeni Tanımlanan Nörogelişimsel Bozukluklar<br>***Pelin Özlem Şimşek Kiper*** |
| | Otizm ile Seyreden Yeni Tanımlanan Nörogelişimsel Bozukluklar<br>***Hande Kaymakçalan Çelebiler*** |
| **12:15 - 12:45** | KONFERANS<br>Oturum Başkanları: ***Nursel Elçioğlu, Özlem Giray Bozkaya*** |
| | Sık Görülen Kromozomal Hastalıklar ve Mikrodelesyon/duplikasyon Sendromlarında Hasta İzlemi<br>***Ayşegül Yılmaz*** |
| **12:45 - 13:30** | ÖĞLE ARASI |

| | | |
|---|---|---|
| **13:30 - 14:00** | UYDU SEMPOZYUMU<br>Oturum Başkanları: ***Tahir Atik, Esra Işık***<br>Genetik Tanıda Yapay Zekanın Kullanımı<br>***Erşen Kavak*** (Genomize'nin Katkılarıyla) | |
| **14:00 - 14:45** | PANEL: **Genetik Analizlerin Klinik Kullanımında Yeni Yöntemler, Yeni Teknolojiler**<br>Oturum Başkanları: ***Eda Utine, Banu Nur*** | |
| | Kopya Sayısı Değişikliklerinin Analizinde Yenilikler<br>***Tahir Atik*** | |
| | Uzun Okumalı Yeni Nesil Dizi Analizi Yöntemleri<br>***Hüseyin Onay*** | |
| **14:45 - 15:30** | PANEL: **Enerji Metabolizması Hastalıklarında Genetik Hedefli Yeni Tedaviler**<br>Oturum Başkanları:***Koray Boduroğlu, Samim Özen*** | |
| | Bardet Biedl Sendromu ve Tedavisi<br>***Fatih Ezgü*** | |
| | Lipodistrofi ve Tedavisi<br>***Barış Akıncı - Online*** | |
| **15:30 - 15:45** | KAHVE ARASI | |
| **15:45 - 16:30** | PANEL: **CRISPR teknolojileri ve tedavideki yeri**<br>Oturum Başkanları: ***Ferda Özkınay; Çetin Kocaefe*** | |
| | CRISPR Teknolojilerinin Genom Analizi ve Tedavide Kullanımı<br>***Çetin Kocaefe*** | |
| | CRISPR Technologies in Epigenome Editing<br>***Rutger A. F. Gjaltema - Online*** | |
| **16:30 - 17:30** | SÖZLÜ BİLDİRİ OTURUMU 1 | KISA SÖZLÜ BİLDİRİ OTURUMU - 1 |
| | Oturum Başkanları: ***Ayşegül Yılmaz, Sanem Keskin Yılmaz*** | Oturum Başkanları: ***Muzaffer Polat, Hande Kaymakçalan Çelebiler*** |
| **17:30 - 17:45** | KAHVE ARASI | |
| **17:45 - 18:15** | KONFERANS<br>Oturum Başkanları: ***Hasan Tekgül; Esra Kılıç*** | |
| | Treatment and Molecular Pathways in PTEN Hamartoma Tumor Syndrome<br>***Mustafa Şahin – Online*** | |

| 11 KASIM 2023 | |
|---|---|
| **09:00 - 09:45** | PANEL: **Üçlü Tekrar Hastalıkları ve Güncel Tedaviler**<br>Oturum Başkanları: ***Derya Erçal, Deniz Yılmaz*** |
| | Üçlü Tekrar Hastalıklarında Moleküler Mekanizmalar ve Tanı<br>***Esra Kılıç*** |
| | İzlem ve Güncel Tedaviler<br>***Gizem Ürel Demir*** |
| **09:45 - 10:15** | KONFERANS<br>Oturum Başkanları: ***Nursel Elçioğlu, Ertürk Levent*** |
| | Genetics in Aortopathies<br>***Bart Loeys*** |
| **10:15 - 10:30** | KAHVE ARASI |
| **10:30 - 11:15** | PANEL: **Zihinsel Yetersizlikte RNA ve Epigenetik**<br>Oturum Başkanları: ***Ayşe Tosun, Eda Utine*** |
| | RNA ve Epigenetik<br>***Özlem Doğan*** |
| | Yeni Tedaviler<br>***Dilek Uludağ Alkaya*** |
| **11:15 - 12:15** | KONFERANS<br>Oturum Başkanı: ***Fatih Ezgü, Deniz Yüksel*** |
| | Nörometabolik Hastalıklarda Multiomik Yaklaşımı ile Yeni Tedaviler: Lizozomal Depo Hastalıkları<br>***İlyas Okur*** |
| **12:15 - 13:00** | ÖĞLE ARASI |
| **13:00 - 13:30** | KONFERANS<br>Oturum Başkanı: ***Ferda Özkınay, Ali Dursun*** |
| | Disease Modeling in Congenital Retinal Disorders<br>***Rajesh Rao*** |
| **13:30 - 14:15** | PANEL: **FGFR3 İlişkili Hastalıklar ve Tedavisi**<br>Oturum Başkanları: ***Beyhan Tüysüz, Pelin Özlem Şimşek Kiper*** |
| | Akondroplazi ve Tedavisi<br>***Yasemin Alanay*** |
| | FGFR3 ile İlişkili Diğer Hastalıklar ve Tedavisi<br>***Esra Işık*** |
| **14:15 - 14:30** | KAHVE ARASI |
| **14:30 - 15:15** | PANEL: **Genetik Geçişli Hareket Bozuklukları**<br>Oturum Başkanları: ***Muzaffer Polat; Ercan Mıhçı*** |

| | | |
|---|---|---|
| | Genetik Geçişli Hareket Bozukluklarının Genetik Özellikleri<br>***Hatice Mutlu*** | |
| | Genetik Geçişli Hareket Bozukluklarının Klinik Özellikleri<br>***Sanem Keskin Yılmaz*** | |
| **16:00 - 16:40** | PANEL: **Spinal Musküler Atrofide Tanı, Tedavi ve İzlem**<br>Oturum Başkanları: ***Kürşad Aydın; Cumhur Gündüz*** | |
| | Spinal Musküler Atrofi Tanı ve Tedavisinin Genetik Özellikleri<br>***Esra Işık*** | |
| | Spinal Musküler Atrofi Tanı, Tedavi, ve İzlemde Klinik Yaklaşım<br>***Uluç Yiş*** | |
| **16:00 - 16:15** | KAHVE ARASI | |
| | **SALON A** | **SALON B** |
| **16:15 - 17:15** | SÖZLÜ BİLDİRİ OTURUMU - 2 | KISA SÖZLÜ BİLDİRİ OTURUMU - 2 |
| | Oturum Başkanları: ***Pınar Gençpınar, Nilay Güneş*** | Oturum Başkanları: ***Tahir Atik, Hatice Mutlu*** |
| **17:15 - 17:30** | KAHVE ARASI | |
| **17:30 - 18:30** | SÖZLÜ BİLDİRİ OTURUMU - 3 | POSTER BİLDİRİ OTURUMU<br>(Poster Sergi Alanı) |
| | Oturum Başkanları: ***Banu Nur, Özlem Doğan*** | Oturum Başkanları:<br>***Dilek Uludağ Alkaya, Gizem Ürel Demir,***<br>***Esra Kılıç, Semra Gürsoy*** |
| **12 KASIM 2023** | | |
| **9.00 - 10.30** | SÖZLÜ BİLDİRİ OTURUMU - 4 | |
| | Oturum Başkanları: ***Melike Ataseven, Müge Ayanoğlu*** | |
| **10:30 - 11:00** | KAHVE ARASI | |
| **11.00 - 12.00** | Akılcı İlaç Kullanımı<br>***Gizem Ürel Demir*** | |
| **12.00 - 12.30** | Kapanış | |

# ***KONUŞMACI METİNLERİ***

## Siliya ve Siliyer Anomalilerin Neden Olduğu İskelet Bozuklukları

**Dr. Esra Kılıç**

Çocuk Genetik, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Ankara

Siliyalar tüm ökaryot hücre tiplerinde bulunan iyi korunmuş yüzey organelleridir. Soliter veya multiple şekilde olabilirler. Siliyalar 25µm boyutunda, yüzeyel, kompleks ve dinamik hücresel yapılardır. Protein yapıları, 9+2 motil multisiliya veya 9+0 motil veya non-motil tek monosilia yapısında organize olabilir. İlk kez 1954'de omurgalı fotoreseptör biyogenezi araştırılırken primer duyusal sinyalizasyon tipi siliya organelleri farkedilmiştir. Motil veya non motil primer siliyanın biyosentez ve fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan hastalıklar siliyopati olarak adlandırılır. siliyopati terimi 1984 'de kullanılmaya başlanmıştır. Bazal cisim yapısal defektleri, intraflagellar transport bozuklukları, motilite bozuklukları ve siliyanın oluşumunu 'siliyogenezisi' etkileyen bozukluklar siliyopati gelişimine sebep olabilir. Bazal cisim veya silia proteinleri ile ilgili bozuklukların yanısıra direk siliyada lokalize olmayan fakat formasyon ve fonksiyonu etkileyen proteinlerde siliyopati fenotipi gelişmesine sebep olabilir.

Klinik bulgular açısından ortak özellikler göstermekle beraber siliyopatiler çoklu sistem tutulumu gösterebilen klinik şiddeti değişken, genetik olarak heterojen bir hastalık gurubudur. Siliyopatiler, böbrek, beyin, gözde retina, hava yolları ve iskelet sistemini ve ekstremiteleri etkileyebilen kompleks multisistemik hastalıklardır. Pek çok alt tipinde böbrek ve retina tutulumu tipiktir. Motil siliyalar havayolu epitelinde, santral sinir sisteminde ventrikül epitelinde ve fallop tüplerinde bulunur, ayrıca sperm motilitesi bir motil siliya fonksiyonudur. Primer siliyer diskinezideki bozuk mukus klerensine bağlı kronik hava yolu hastalığı, infertilite ve hidrosefali motil siliyopati hastalıkları için örnektir. Hem motil hem non-motil siliya özelliğindeki embriyonik primer nodal siliya disfonksiyonunda lateralizasyon bozuklukları oluşur. Lateralizasyon bozuklukları ve konjenital kalp hastalıkları hem motil hem non motil siliya disfonksiyonu sonucu oluşabilir. Primer duyusal siliyalar hücreler arası, hücre içi veya çevresel sinyalizasyondan sorumludur. Primer siliyanın genetik yapısal defektleri santral sinir sistemi malformasyonları, zihinsel yetersizlik, ataksi, epilepsi, fasiyal dismorfik bulgular, polikistik böbrek hastalığı ve nefronofitizis gibi renal anomaliler, karaciğerde fibrozis, siroz, hipogonadizm, genital anomaliler, santral obezite, işitme kaybı, anosmi, retina distrofisi ve iskelet displazisine sebep olabilirler. Literatürde 50 'den fazla siliyopati fenotipinden sorumlu 267 siliyer gen ve protein tanımlanmıştır.

İskelet sistemini tutan siliyopatiler sıklıkla kısa kostalar, uzun dar toraks, kısa ekstremiteler ve polidaktiliye sebep olur. Siliyopati ilişkili olarak iskelet sistemi bulgusu veren hastalıklar temel olarak intraflagellar transport sistemi (IFT) ve dynein protein bozukluklarına bağlı bozuk kemik ve kıkırdak büyümesi, bozuk kemik formasyonu sonucu oluşur. *Indian hedgehog* (Ihh) sinyalizasyonu enkondral kemik oluşumu için anahtar rol oynar ve siliyer sinyalizasyon bozukluğuna bozuk Ihh fonksiyonu siliyopatilerdeki uzun kemik ve kostalardaki kemik bulgularından sorumludur. Ihh, WNT, FGFR sinyalizasyon yolakları primer siliyum tarafından koordine edilir, WNT ve Ihh, enkodral ossifikasyonda kolumnar kondrosit proliferasyonunun doğru pozisyonlanmasını sağlar.

Bozuk *hedgehog* ve smooth reseptör hedefleme sinyalizasyonu temel olarak uzun kemiklerde kısalma ve sıklıkla dar toraks şelkinde klinik bulgu verir. Bozuk siliyer sinyalizasyon, uzun kemik büyüme plağındaki kodrositlerde prematür diferansiyasyon ve azalmış proliferasyon ile sonuçlanır. Temel olarak iskelet sistemi tutulumu yapan başlıca siliyopatiler; perinatal letal kısa kosta polidaktili sendromları (SRPS1-4), daha az şiddetle asfitik torasik displazi (ATD), Ellis

Van Kreveld sendromu (EVC), kranioektodermal displazi (CED) ve oro-fasiyo-dijital sendrom (OFD1-18) fenotiplerini içerir. Endokrin-Cerebro-Osteo displazi, aksiyal spondilometafizyel displazi, atriyal defect- polidaktili-multiple konjenital malformations, Mainzer-Saldino sendromu, Meckel sendromu ve torakolaringopelvik sendrom majör iskelet tutulumu ile giden diğer siliyopatilerdir

2023 de yayınlanan son nazolojik sınıflamaya göre belirgin iskelet tutulumu olan 13 hastalık toplamda sorumlu 39 gen, farklı tipleri ile beraber 61 antite olarak numaralandırmıştır. İskelet sistemi bulgusu veren siliyopati grubu hastalıklar farklı alt gruplara ayrılmış olsa da klinik bulguları birbirleri ile ve diğer siliyopatilerle örtüşebilir. Her birinin özgün klinik bulguları ve iskelet dışı siliyopati bulguları olabilmekle birlikte, kısa ekstremitele, brakidaktili, polidaktili, dar toraks, kısa tübüler kemikler, krident pelvis, koni şeklinde epifizler belirgin iskelet tutulumu olan siliopatilerin ortak klinik özellikleridir. Örneğin, Joubert sendromu ve ATD, OFD tipik bulgularını karşılayabilir. OFD Tip 4, SRPS ile uzun kemiklerde kısalma, trident asetabulum gibi benzer klinik bulgular gösterir.

Siliyopati grubu hastalıklar multisistemik tutulum gösteren klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Yeni nesil dizi analizi yöntemi ile iskelet sistemini tutan siliyopatilerde tanısal verimlilik %70 üzerindedir. Doğru tanı ve moleküler etyolojinin aydınlatılması için detaylı klinik değerlendirme ve klinik farkındalık gereklidir. Moleküler analiz yöntemlerideki tüm güncel gelişmelere rağmen siliyer hastalıkların moleküler etyolojisi ve fizyopatolojisi halen tam olarak aydınlatılmamıştır.

**Kaynaklar**

1. Brennan SK, Ferkol TW, Davis SD, Emerging Genotype- Phenotype Relationships in Primary Ciliary Dyskinesia, *Int. J. Mol. Sci.* 2021, *22*, 8272. doi.org/10.3390/ijms22158272
2. Spranger JW, Brill PW, Hall C, Nishimura G, Superti-Furga A, Unger S. Bone Dysplasias 4th ed. An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development. Oxford Univercity Press 2018
3. Unger, Sheila, et al. "Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision." *American Journal of Medical Genetics Part A*191.5 (2023): 1164-1209.

## Üçlü Nükleotid Tekrar Hastalıklarında Moleküler Mekanizmalar ve Tanı

**Dr. Esra Kılıç**

Çocuk Genetik, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Ankara

Genomun yaklaşık yarısı tekrar dizilerinden oluşur, bunların %30 kadarı dağınık, %20 'si ardışık tekrar dizileri halindedir. Üçlü nükleotid tekrarları tüm genomun %3 ünü oluşturan 1-9 nükleotid genişliğinde olabilen mikrosatellitlere dahildir. Normal eşiği aşıp stabil-kararlı durumu bozan ekzonik veya intronik üçlü nükleotid tekrar genişlemeleri hastalık sebebi olabilir. Dörtlü/beşli/altılı/onikili nükleotid tekrar ilişkili hastalıklar tanımlanmıştır. Üçlü nükleotid tekrarları tüm ökaryotik hücrelerde görülebilen yaygın bir genetik varyasyon biçimidir. İnsanlarda 40'dan fazla gen, çoğu öncelikli sinir sistemini etkileyen >60' dan fazla klinik fenotip üçlü nükleotid tekrarları sebebiyle oluşur. Anormal sayıda tekrar içeren DNA fragmanları kararsızdır ve hücre bölünmesi sırasında hata oluşturmaya eğimlidir, proteinde fonksiyon kaybı, mRNA/protein toksisitesi oluşturarak başta nöromusküler sistem olmak üzere çeşitli organ ve dokularda fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Herbiri farklı mekanizma ile ortaya çıkan özgün mendeliyan kalıtım paterni bulunan bu hastalıklar çoğunlukla nörodejeneratif klinik bulgulara yol açarlar. Üçlü nükleotid tekrar hastalıklarından Frajil X hastalığı kalıtılabilir zihinsel yetersizliğinin en sık sebebi olarak karşımıza çıkar. *FMR1* gen 5'UTR bölgede artmış CGG tekrarı sonucu ortaya çıkar. *FMR1* ilişklili, diğer klinik durumlar; Frajil X ilişkili tremor ataksi sendromu, frajil X ilişkili primer ovaryan yetersizlik ve frajil X ilişkili nöropsikiyatrik bozukluklardır. Çocukluk çağında belirti verebilecek bir diğer önemli üçlü nükleotid tekrar artışı hastalığı olan Friedreich ataksisi klinikte en sık rastlanan kalıtsal ataksi formudur. Frataksin geni ilk introndaki anormal genişlemiş CAA tekrarı sonucu oluşur ve otozomal resesif kalıtılır. İlerleyici serebellar dejenerasyon ve ataksi ile karakterize bir herediter ataksi grubu olan spinoserebellar ataksilerin OMIM de 49 kayıtlı kadar tipi mevcuttur. Başlıca klinik bulguları ataksi, dizartri, piramidal-extrapramidal problemler, oftalmopleji ve kognitif bozukluk şeklinde olan, beyin sapı da dahil olmak üzere etkileyebilen genetik ve klinik heterojen bir progresif nörodejeneratif hastalık grubudur. Pek çok farklı lokusta farklı gen defektleri tanımlanış ancak neredeyse yarısı üçlü nükleotit tekrar tipi mutasyonlarla oluşur, çoğu dominant kalıtılır. Birçok tipine glutamin kodlayan ekzonik CAG üçlü nükleotid tekrar genişlemeleri sebep olur, toksik poliglutamin proteini birikip, çekirdek ve stoplazmada çözünmeyen oligomerize protein kümeleri oluşturur. Otozomal dominant kalıtılan bir diğer üçlü nükleotid tekrar hastalığı olan Huntington hastalığı bilişsel bozukluk, hareket bozukluğu ve davranış bozukluğu ile karakterizedir, çoğunlukla erişkin yaş gurubunda bulgu verir. Bir diğer önemli üçlü nükleotid tekrar hastalığı olan myotonik distrofinin 2 tipi bulunur, erişkinde en sık görülen kas distrofisi olan myotonik distrofinin tip 1 formu *DMPK* geninde artmış CTG tekrarı ile oluşur. Tip1 myotonik distrofininin konjenital formunda *DMPK* geninde >1000 CTG tekrarı görülebilir, doğumda hipotoni ve solunum yetmezliği hayatı tedit eden klinik bulgulardır.

Herbir tekrar sayısı hastalığı hastalığın genine, tekrar bölgesinin lokalizasyonuna, tekrar sayısına ve tekrar eden nükleotide göre farklı bir şekilde fonksiyon kaybı oluşturabilir. Çoğu otozomal dominant kalıtım özelliği gösterir. Mendelyan özellikte kalıtılan üçlü nükleotid tekrar hastalıklarında mutasyon diğer tek gen hastalıkları gibi sabit değil, dinamiktir. Üçlü nükleotid tekrar bölgesi nesilden nesile aktarılırken genişleme göstrebilir 'antisipasyon', nadiren daralabilir, tekrar bölgeleri genomda yer değiştirebilir ve bir genin yapısını-fonksiyonunu bozabilir. Bu dinamik mutasyolar genomik kararsızlık yaratır, somatik ve germline mozaiklik gösterebilir. Antispasyon bazı hastalıklarda ebeveyn cinsiyetine göre gelişir, mekanizması net olmayan bu durumdan mayoz 1 de uzamış bekleme süresi sorumlu olabilir. Tekrar bölgeleri klasik B-DNA dışında DNA formları oluşumuna yatkınlık yaratır. B-DNA dışındaki izoformlarda replikasyon, transripsiyon, tamir gibi fizyolojik süreçlerde hataya, gecikmeye

sebep olarak tekrar sayısını daha arttırabilir, gende işlev değişimi ile hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına sebep olur. Non B-DNA formları dışında, DNA replikasyonu, transkripsiyon ve DNA yanlış eşleşme tamiri gibi süreçler de tekrar sayısı genişlemelerine sebep olabilir.

Üçlü nükleotid tekrar hastalıklarının tanısında kullanılan klasik polimerz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi, küçük miktar DNA üzerinde basit hassas özgün ve ucuz analize imkan verir ancak GC nükleotidleri bakımından zengin tekrar artışlarında ve büyük fragmanların amplifikasyonunda güçlük standart PCR yaklaşımını tanıda yetersiz bırakabilir. Bunun için triplet primer PCR (TP-PCR) yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde tekrar artışı bölgesini hedefleyen üçlü primer çifti kullanılır ve PCR ürünleri kapiller elektroforeze tabi tutulur. Southern blot analizi metillenmiş bölgeleri parçalamayan metilasyon duyarlı restriksiyon enzimi kullanılarak alleler arasında ayrım yapılabilen, tüm boyut aralıklarındaki allelleri doğru bir şekilde saptayabilen ancak PCR dan daha fazla emek ve gerektiren bir yöntemdir. Small-pool PCR yöntemide mozaik durumların Southern blot analizinde yarattığı artefaktları engellemek için geliştirilmiş, daha net bantlar elde edilmesini sağlayan bir tekniktir. Nadir hastalıkların tanısında hızla gelişim göstermiş faydalı bir genomik analiz metodu olan yeni nesil dizi analizi tekrar hastalıklarının tanısında standart analiz algoritması ile yetersizdir. Bunun en önemli sebebi üstüste gelen kısa okumalarda tekrar bölgeleri filtrelenip yok edilmesidir. Son yıllarda özel yazılım algoritma ve iş akışı ile genomik uzun okumalarla üçlü nükleotid tekrar artışı tesbiti mümkün olabilmektedir. Kopya sayısı değişiklikleri, inversiyon, delesyon duplikasyon, dengeli ve dengesiz traslokasyonların intragenik kromozomal yapısal düzenlemelerin çok boyutlu tesbitine olanak veren yeni nesil bir kromozomal genomik analiz yöntemi olan optik haritalama analizi de uzun okuma teknolojisindedir ve >500 bp üzerinde olan tekrar sayılarını tesbit edebildiği bildirilmiştir.

Destek tedavisi dışında özgün tedavi bulunmayan bu hastalık grubunda son yıllarda DNA ve RNA transkriptleri hedeflenerek mutant protein etkisinin azaltılmasını sağlayan tedavi çalışmaları denenmektedir. RNA interferansı, antisense oligonükleotidler, splice inhibitörleri, ve özellikle Poliglutamat ilişkli bozukluklarda m RNA ya bağlanarak mutant transkriptlerin ifadesini önleyen ilaç çalışmaları devam etmektedir. Genişlemeyi destekleyen DNA tamir proteinlerinin inhibisyonunu hedefleyen tedaviler, şaperon ve proteazom işlevi kullanılarak poliglutamat toksisitesinin önlenmesi, gen tedavisi ve kök hücre tedavileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Üçlü nükleotid tekrar hastalıklarında modifiye edici faktörlerin aydınlatılması, hastalık mekanizmasının daha iyi anlaşılması tedavi çözümlerinin geliştirilmesi açısından yol gösterici olacaktır.

**Kaynaklar**

1. Khristich, Alexandra N., and Sergei M. Mirkin. "On the wrong DNA track: Molecular mechanisms of repeat-mediated genome instability." *Journal of Biological Chemistry* 295.13 (2020): 4134-4170.
2. Dolzhenko, Egor, et al. "ExpansionHunter: a sequence-graph-based tool to analyze variation in short tandem repeat regions." *Bioinformatics* 35.22 (2019): 4754-4756.

## FGFR3 İlişkili Kondrodisplaziler

**Dr. Öğretim Üyesi Ayşegül YILMAZ**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Abstract

Apendiküler iskeletin, fasial kemiklerinin, vertebranın ve medial klavikulaların oluşumu endokondral ossifikasyon ile gerçekleşir ve kondrosit maturasyonunun kontrolü altındadır. FGFR3, kondrosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını inhibe eder ve kondrosit apoptozuna katkı sağlar (1). FGFR3 geninin aktive edici mutasyonları, kısa ekstremiteli cücelik, makrosefli, dar toraks ile karakterize kondrodisplazilere neden olur. Akondroplazi, Hipokondroplazi, Tanatoforik displazi tip 1 ve 2, Gelişimsel gerilik ve akantozis nigrigans ile birlikte şiddetli akondroplazi (SADDAN), Kraniyosinostoz ve işitme kaybı ile seyreden Muenke Sendromu ve Akantozis nigriganslı Crouzon Sendromu yer alır (2). FGFR3 geninin fonksiyon kaybına bağlı kamptodaktili, uzun boy, skolyoz ve işitme kaybının (CATSHL) görüldüğü iskelet displazisi tanımlanmıştır (3). FGFR3 ile ilişkili iskelet displazilerinin uygun tanısı aile öyküsü, klinik ve radyolojik bulgular ve moleküler testlerin kombinasyonuna bağlıdır. Bu yazıda vakalar temelinde FGFR3 ilişkili kondrodisplazilerin klinik prezentasyonu, radyolojik ve laboratuvar bulguları, moleküler tanı temelleri, klinik takipleri ve genetik danışması üzerinde durulacaktır.

Referanslar

1. Du X, Xie Y, Xian CJ, Chen L. Role of FGFs/FGFRs in skeletal development and bone regeneration. *J Cell Physiol.* 2012;227:3731–43.

2. Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P. Sixteen years and counting: the current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias. *Hum Mutat.* 2012;33:29–41.

3. Toydemir RM, Brassington AE, Bayrak-Toydemir P, Krakowiak PA, Jorde LB, Whitby FG, et al. A novel mutation in FGFR3 causes camptodactyly, tall stature, and hearing loss (CATSHL) syndrome. *Am J Hum Genet.* 2006;79:935–41.

# Sık Görülen Kromozomal Hastalıklar ve Mikrodelesyon/duplikasyon Sendromlarında Hasta İzlemi

**Dr. Öğretim Üyesi Ayşegül Yılmaz**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Hücrelerin çekirdeğinde paketlenmiş halde bulunan çift zincirli DNA molekülü **kromozom** olarak adlandırılır. Kromozomlar, hücre bölünmesi sırasında metafaz veya prometafaz safhasında en kondanse olduğu dönemde özel boyalarla boyanarak ışık mikroskobu altında görülebilir. Işık mikroskobu altında görülebilen kromozomların sayısı veya yapısındaki herhangi bir anormalliğe **kromozom aberasyonları** denir, kromozomal aberasyonların neden olduğu klinik duruma **kromozomal hastalıklar** denir. Yapısal kromozomal dengesizlikler klinik olarak öğrenme güçlüğü, dismorfizm, konjenital malformasyonlar ve büyüme geriliği ile ilişkilidir. Trizomi 21, trizomi 18, trizomi 13, monozomi X, triple X, Klinefelter Sendromu ve dengesiz translokasyonlar gibi sayısal kromozomal dengesizlikler, iyi bilinen sayısal ve yapısal kromozomal hastalıklardır. Tüm bu sendromlarda ortak klinik bulgu, değişen derecelerde zihinsel yetersizliğin varlığıdır.

Standart kromozomal analiz yöntemleri (G-bantlama yöntemi), genomun herhangi bir yerinde yaklaşık 5 ila 10 MB'den fazla genetik bilgideki kayıp veya kazancın tespit edilmesini sağlar. 5 Mb altındaki değişikliklerin tanınması *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) veya *Comparative Genome Hybridization* (CGH) gibi daha hassas yöntemler gerektirir. Klinik uygulamalarda çoğunlukla küçük kromozomal delesyonlar olarak karşılaşılan bu durumlar, '**Kromozomal Mikrodelesyon Sendromları'** olarak bilinir. Bu sendromların çoğunda ilgili kromozomal bölge delesyonu o bölgede çok sayıda gen kaybına neden olur. Aynı lokusta birçok bitişik gen yer aldığından, mikrodelesyon sendromları "**Bitişik Gen Sendromları**" olarak da adlandırılır. Bu genlerin çoğu embriyonik gelişimsel genlerdir. Klinik özellikler delesyon bölgesinde kaybolan genin sayısı ve işlevi ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle aynı sendrom bazı hastalarda ağır bulgulara neden olurken bazılarında hafif bulgular verebilir (1).

Kromozom hastalıklarında bulgular çok çeşitli olup klinik prezentasyonları farklılık gösterebilir. Hayatın erken döneminde ağır multipl konjenital anomaliler görülebileceği gibi sürekli bakım ve tedavi gerektiren bulgular da görülebilir. Genetik ve konjenital bozukluklar, bebek ve çocukluk ölümlerinin ikinci en yaygın nedenidir. Genetik hastalıkların kontrolü, toplum eğitimi, nüfus taraması, genetik danışmanlık ve erken tanı yoluyla mümkün olan en iyi tedavi ve önleme dayanmalıdır.

Bu yazıda sık görülen kromozom hastalıkları ve Mikrodelesyon/duplikasyon Sendromlarından bazıları klinik bulguları, tanı yöntemleri, tedavi yöntemleri ve hasta izlemleri açısından ele alınmıştır.

## Down Sendromu

Trizomi 21 olarak da bilinen Down sendromu (DS) 21. kromozomun tamamının veya bir kısmının fazlalığı ile karakterize kromozomal bir hastalıktır. Canlı doğan bebekler arasında en sık görülen kromozom anomalisidir. Aynı zamanda mikroskobik olarak gösterilebilen kromozomal aberasyonlardan zihinsel yetersizliğin en sık görüldüğü durumdur. DS, çeşitli dismorfik özellikler, konjenital malformasyonlar ve diğer sağlık sorunları ve tıbbi durumlar ile karakterizedir.

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, Down sendromlu çocuklar davranış sorunları açısından yüksek risk altındadır; psikiyatrik bulgular yaklaşık %18-38'sinde görülmektedir (2). Dikkat eksikliği, inatçılık Down sendromlu bireylerde sık görülmekle birlikte saldırganlık ve zarar verici davranışlar daha az görülmektedir.

Trizomi 21'li bireylerin çoğu (%95) 21. kromozomun 3 serbest kopyasına sahiptir (regüler, serbest trizomi 21); hastaların yaklaşık %5'inde fazla olan 21. kromozom başka bir akrosentrik kromozoma, çoğunlukla kromozom 14 veya 21'e yer değiştirir (translokasyon tipi Down sendromu) (3,4,5). Vakaların %2-4'ünde ise mozaisizm mevcuttur. Hem trizomi 21'li hücreler hem de normal (46 kromozom yapısına sahip hücreler) bir aradadır. Serbest trizomi 21 ile translokasyon tipi Down sendromlu bireyler arasında klinik olarak anlamlı fark gözlenmezken mozaik Down sendromlu bireylerde mozaisizm derecesi ile bağlantılı olarak daha hafif klinik gözlenmektedir. Ayrıca mozaik DS bireylerin regüler DS'lu bireylere göre IQ puanları 10-30 puan daha yüksektir.

Trizomi 21'li çocuk sahibi olma riski, 35 yaşından sonra hamile kalan kadınlarda en yüksektir. Daha genç kadınların riski daha düşük olsa da, genel doğum oranlarının daha yüksek olması nedeniyle Down sendromlu bebekleri olan tüm annelerin yarısını 35 yaş altı anneler oluşturur. Prenatal dönemde kullanılan tarama testleri; Birinci trimester tarama testi (fetal USG ile ense kalınlığının ölçümü yanında β-hCG ve plazma protein-A (PAPP-A) ölçü), üçlü tarama testi (β-hCG, alfa-fetoprotein (AFP) ve estriol) ve dörtlü tarama testi (β-hCG, estriol, inhibin ve AFP) Down Sendromlu gebeliklerin %70-87'sini tespit edebilmektedir. Ancak bu testler risk belirleyici testlerdir. Kesin tanı için amniosentez, koryon villus örneklemesi veya kordosentez önerilmektedir.

Maternal kanda serbest olarak dolaşan fragmante fetal DNA'nın (cfDNA) yeni nesil dizile tekniği (NGS) kullanılarak fetusun anöploidi veya bazı hedefli gen hastalıklarının değerlendirildiği test (NIPT) son yıllarda oldukça sık kullanılmaktadır. Noninvaziv olması ve sensitivitesinin anöplodi taramalarında oldukça yüksek olması (trizomi 21 için %99,5, trizomi 18 için %97.7, trizomi 13 için %96.1) nedeni ile diğer prenatal tarama testleri yerine kullanıma geçmektedir. İlk tarama testi olarak cfDNA taramasından yüksek risk tespit edilenlerde kesin tanı için invaziv testler önerilmelidir.

Down sendromu görülme insidansı 650-1000 canlı doğumda birdir. Regüler trizomi 21'li çocuk sahibi olan ebeveynlerde rekürrens riski %1 civarındadır. Translokasyon tipi Down sendromunda ise ebeveynlerden biri dengeli robertsonian translokasyon taşıyıcısı ise risk %15'e kadar çıkmaktadır (baba translokasyon taşıyıcısı ise risk %2-5, anne translokasyon taşıyıcısı ise risk %10-15).

**Turner Sendromu**

Turner sendromu (TS), X kromozomunun kısmen veya tamamen kaybının (monozomi) neden olduğu nadir bir kromozomal bozukluktur. Yaklaşık 2.000 canlı doğan kadından 1'i etkilenmektedir. Fenotipik özellikler değişkendir ve etkilenmiş bireylerde önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Vakaların büyük çoğunluğunda kısa boy ve gonadal yetersizlik vardır. Göz ve kulak anormallikleri, iskelet bozuklukları, kalp anomalileri ve böbrek anormallikleri bozulmuş glukoz toleransı, tiroid hastalığı gibi çeşitli ek semptomlar ortaya çıkabilir (6-8). Zeka genellikle normaldir ancak etkilenen bireyler belirli öğrenme güçlükleri yaşayabilir.

Vakaların yaklaşık %50'sinde 45,X kromozom kuruluşu vardır. X kromozomunun kısa veya uzun kolunda delesyon, ring X, uzun kolun izokromozomu ve 45,X/46,XX mozaisizmi dahil olmak üzere çeşitli karyotip varyasyonları mevcuttur. TS'nin klinik özelliklerinin çoğu, X kromozomu üzerindeki çeşitli X inaktivasyonunun fizyolojik sürecinden kaçan

psödootozomal bölgelerdeki (PAR1 ve PAR2) genlerin haplo yetersizliğinden kaynaklanmaktadır.

Turner sendromlu bireyler, boylarının normale dönmesine yardımcı olabilecek büyüme hormonu (GH) tedavisinden yararlanabilirler. Turner sendromlu kadınların çoğu, ergenlikle ilişkili normal gelişimi sağlamak ve adet dönemlerine başlamak için seks hormonu replasman tedavisine ihtiyaç duyarlar.

**Klinefelter Sendromu**

Klinefelter sendromu, primer hipogonadizme neden olan en yaygın cinsiyet kromozomu anormalliğidir. 47,XXY karyotipi, cinsiyet kromozomlarının ayrılmamasından kaynaklanır ve anne veya baba kaynaklı olabilir. Vakaların çoğu infertilite veya jinekomasti için değerlendirme sırasında teşhis edilir. Klinefelter sendromunun başlıca klinik belirtileri arasında, uzun boy (genellikle ergenlikten sonra belirgin hale gelir), küçük testisler ve infertilite (azoospermi) bulunur.

Klinefelter sendromlu hastalar, psikiyatrik bozukluklar, otizm spektrum bozuklukları ve sosyal sorunlar açısından yüksek risk altındadır. Genellikle Klinefelter Sendromlu bireyler normal bilişsel seviyeye sahip olsalar da genel kognitif seviyeleri kardeşlerinden veya akranlarından 10 puan daha düşüktür. Tipik bilişsel profil, konuşma ile ilgili testlerde performans görevleri ile kıyaslandığında daha düşük skor ile karakterizedir (9). 47,XXY'li erkeklerde, okul yıllarında sıklıkla akademik zorluklara neden olan dil yetersizliği eğiliminin olduğu saptanmıştır. Öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve sosyal becerilerde sorunlar bildirilmiştir.

Prevelansı genel popülasyonda 1/500-1/1000 iken infertil erkeklerde %3-4 ve azospermik vakalarda %10-12 oranında rastlanmaktadır (10).

**Di George Sendromu**

Di George Sendromu ve Velokardiyofasiyal Sendrom 22q11.2 bölgesi ile ilişkili mikrodelesyon sendromlarıdır. CATCH 22 (*Cardiac defects, Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate, and Hypocalcaemia*) Sendromu terimi bu sendromların tümü için kullanılmaktadır. Di George Sendromu, yaklaşık 1/4.000 kişiyi etkileyen en yaygın kromozomal mikrodelesyon sendromudur (11).

22q11.2 delesyonu olan bireylerin %85-90'ı 22. kromozom üzerinde 3 Mb büyüklüğünde delesyona sahiptir. Bu bölge yaklaşık 90 gen içermektedir (12,13,14). Diğer hastaların çoğunda bu bölgede yaklaşık 1,5 Mb'lık delesyon vardır. Sendromdan sorumlu delesyona uğrayan segment, rutin karyotip analizi ile tespit edilemeyecek kadar küçüktür. Tanı için FISH veya dizi CGH kullanılabilir.

22q11 bölgesinin genleri, embriyonik dönemde 3. ve 4. faringeal arkların gelişimi ile ilgilidir (15). Fiziksel bozuklukların çoğundan T-Box 1 Transkripsiyon Faktörü (TBX1) geninin haployetersizliği sorumludur.

Kromozom 10'un (10p13p14) kısa kolunda Di George Sendromu ile ilişkili ikinci bir genetik lokus tanımlanmıştır (Velokariyofasial Sendrom Kompleks 2). Bu bölge delesyonunun fenotipik özellikleri 22q11.2 delesyonunun fenotipik özellikleri ile benzerdir. 10p delesyonu olan hastalarda sensörinöral işitme kaybı insidansı yüksektir.

Di George Sendromu genellikle sporadiktir. Di George Sendromundan etkilenen bireylerin %90'ından fazlası de novo delesyona sahiptir (15). Vakaların yaklaşık %10'u ise etkilenmiş ebeveynden aktarılmıştır (16). Ebeveynlerde 22q11.2 delesyonu yoksa tekrarlama riski son derece düşüktür. Delesyon taşıyıcısı ebeveynlerde bir sonraki gebelikte tekrarlama riski %50'dir. Bu nedenle genetik danışma önemlidir.

**Prader Willi Sendromu**

Prader-Willi sendromu (PWS), obezitenin en yaygın sendromik formudur. Neonatal hipotoni, gelişimsel gerilik, boy kısalığı, obezite, hipogonadizm, dismorfik yüz görünümü (bitemporal darlık, badem şeklinde göz) ve davranış sorunları ile karakterizedir. Prader Willi Sendromunun insidansı yaklaşık 1/10.000-1/25.000'dir (17).

PWS, genomik damgalanmanın tanımlandığı ilk genetik bozukluktur. Genetik damgalanma, genin aktarıldığı ebeveynin cinsiyetine bağlı olarak genin ifade edilmesidir. PWS, 15q11.2-13 kromozomu üzerindeki PWS "kritik bölge"nin babadan gelen kopyasının kaybı nedeniyle ortaya çıkarken, 15q11.2-13'ün anneden gelen kopyasının kaybı Angelman sendromuyla sonuçlanır. PWS vakalarının çoğu sporadik olarak ortaya çıkar.

PWS vakalarının % 65-75'inde paternal 15q11.2-13 bölgesinde delesyon vardır. Delesyonlu vakaların çoğu de novo oluşmaktadır. Bazı PWS hastalarında (%30) 15. kromozomda delesyon yoktur. 15. kromozomun iki kopyası vardır ancak her ikisi de anneden kalıtılır (baba kopyası yoktur). Buna **maternal uniparental dizomi** denir. Hastaların küçük bir yüzdesinde (%2-5) imprinting merkez mutasyonları, delesyonları ve translokasyonları nedeniyle klinik oluşur (1). Mutasyon tipinin belirlenmesi genetik danışma açısından önemlidir.

**Angelman Sendromu**

Angelman Sendromu, ciddi zihinsel yetersizlik, konuşma eksikliği, ataksi, epilepsi, mikrosefali ve dismorfik yüz bulguları ile karakterize mikrodelesyon sendromudur. İnsidansı 1/10.000-1/20.000'dir. Angelman Sendromunda dil gelişimi belirgin şekilde geridir. Bazı vakalar birkaç kelime ile konuşabilir. Ataksi, titreme ve istemsiz hareketler sıklıkla gözlenir. Olgularda dikkat eksikliği/hiperaktif bozukluk, spontan gülme atakları ve mutlu ifade vardır. Tehlike algıları genellikle yoktur. Angelman Sendromlu bireylerin %80'inden fazlası iki yaşına geldiklerinde nöbet geçirirler. Atonik, miyoklonik ve absans nöbetleri görülebilir ve genellikle çoklu antikonvülzan ilaç gerektirir. Postnatal mikrosefali (<-2SD) hastaların yaklaşık %80'inde tespit edilebilir. Dismorfik yüz bulguları belirgin değildir ancak prognatizm, geniş aralıklı dişler, brakisefali görülebilir. Ayrıca özellikle delesyonu olan hastalarda saç, cilt ve gözlerde hipopigmentasyon saptanabilmektedir (18).

Angelman Sendromu, UBE3A geninin anneden kalıtılan kopyasının yokluğundan kaynaklanır. UBE3A, 15. kromozomun 15q11-q13 bölgesinde lokalizedir ve E6 ile ilişkili ubikuitin protein ligaz 3A'yı kodlar (19,20). UBE3A, genomik damgalamaya tabidir (bilginin babadan mı yoksa anneden mi kalıtıldığına bağlı olarak genetik bilginin farklı ifadesi).

UBE3A geninin ekspresyonundaki azalma dört farklı mekanizma ile açıklanmaktadır.

1. Maternal kromozom 15q11-q13'ün klasik delesyonu (yaklaşık 5-7 megabaz [Mb]).

2. Paternal uniparental dizomi (UPD), burada kromozom 15'in her iki kopyası da babadan kalıtılır ve UBE3A geni de dahil 15. kromozomların hiçbiri anneden kalıtılmaz.

3. Maternal kromozom 15q11.2-q13 bölgesinin imprinting defekti.

4. Maternal olarak kalıtılan UBE3A geninde patojenik varyant (21-22).

Delesyonlar genellikle de novo olarak gerçekleşir ve tekrarlama riski düşüktür. UBE3A gen mutasyonlarında ve imprinting defektlerde tekrarlama riski %50'dir.

Referanslar

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 8th edition. Elsevier: Philadelphia, PA, 2007.

2. Kliegmann MRM, St Geme JW, et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 21th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
3. Thuline, H. C., Pueschel, S. M. Cytogenetics in Down syndrome. In: Pueschel, S. M.; Rynders, J. E.: Down Syndrome. Advances in Biomedicine and the Behavioral Sciences. Cambridge: Ware Press (pub.) 1982. P. 133.
4. Hook, E. G. Epidemiology of Down syndrome. In: Pueschel, S. M.; Rynders, J. E. (eds.): Down Syndrome. Advances in Biomedicine and the Behavioral Sciences. Cambridge: Ware Press (pub.) 1982. P. 11 only.
5. Mikkelsen, M. Down's syndrome cytogenetic epidemiology. Hereditas 86: 45-59, 1977.
6. Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2005;1(1):41–52.
7. 2. Jacobs PA. The chromosome complement of human gametes. In: Milligan SR, editor. Oxford Reviews of Reproductive Biology. New York: Oxford University Press; 1992. pp. 47–72.
8. 3. Jones KL. 5th ed. New York: W.B. Saunders Company; 1997. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations.
9. Ratcliffe SG, Jenkins J, Teague P. Cognitive and behavioural development of the 47,XYY child. In: Berch DB, Bender BG, editors. Sex chromosome abnormalities and behavior: psychological studies. Boulder, CO, USA: Westview Press; 1990. pp. 161–84.
10. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A, Klinefelter ItaliaN Group (KING) (2016) Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. J Endocrinol Invest Sep 19 [Epub ahead of print] Review. doi:10.1007/s40618-016-0541-6
11. Du Q, de la Morena MT and van Oers NSC (2020) The Genetics and Epigenetics of 22q11.2 Deletion Syndrome. Front. Genet. 10:1365.
12. Guna, A., Butcher, N. J., Bassett, A. S. (2015). Comparative mapping of the 22q11.2 deletion region and the potential of simple model organisms. J. Neurodev. Disord. 7, 1–16.
13. Mcdonald-Mcginn, D. M., Fahiminiya, S., Revil, T., Nowakowska, B. A., Suhl, J., Bailey, A., et al. (2013). Hemizygous mutations in SNAP29 unmask autosomal recessive conditions and contribute to atypical findings in patients with 22q11.2DS. J. Med. Genet. 50, 80–90.
14. Edelmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. Am. J. Hum. Genet. 1999; 64:1076–1086.
15. McDonald-McGinn DM, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! Genet. Med. 2001; 3:23–29.
16. Carelle-Calmels, N., Saugier-Veber, P., Girard-Lemaire, F., Rudolf, G., Doray, B., Guerin, E., et al. Genetic compensation in a human genomic disorder. New Eng. J. Med. 360: 1211-1216, 2009.
17. Butler, M. G. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. Am. J. Med. Genet. 35: 319-332, 1990.
18. Bird LM. Angelman syndrome: a review of clinical and molecular aspects. Appl Clin Genet. 2014; 7:93–104.
19. Kishino T, Lalande M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. Nat Genet 1997; 15:70.
20. Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. Nat Genet 1997; 15:74.

21. Sahoo T, Peters SU, Madduri NS, et al. Microarray based comparative genomic hybridization testing in deletion bearing patients with Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations. J Med Genet 2006; 43:512.
22. Saitoh S, Buiting K, Cassidy SB, et al. Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome patients with an imprinting mutation. Am J Med Genet 1997; 68:195.

## İskelet Displazilerinde Moleküler Yöntemlerin Akılcı Kullanımı

**Doç. Dr. Semra Gürsoy**

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD

İskelet displazileri yaklaşık olarak 1/5000-1/8000 canlı doğumda görülmektedir. Moleküler alandaki gelişmeler; altta yatan genetik etyolojiyi aydınlatmada, yeni genlerin ve ilişkili yolakların ortaya çıkarılmasında büyük gelişmelere yol açmıştır. Genetik iskelet bozukluklarının klasifikasyonu ve nozolojisinin 2023 yılında yeni yayınlanan versiyonunda; klinik, radyolojik ve moleküler özelliklerine göre 41 grup içerisinde 771 farklı bozukluk yer almıştır.

Bir gendeki farklı patojenik varyantlar farklı fenotiplere yol açabilmekte olup, buna FGFR3 kondrodisplazi grubu örnek olarak verilebilir. Buna karşılık; osteogenezis imperfekta ve kemik kırılganlığı grubunda olduğu gibi bir fenotip farklı genlerdeki mutasyonlar sonucu da ortaya çıkabilir. Doğru ve tam bir tanı için ise; klinik ve radyolojik bulgularla moleküler analizlerin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak; aydınlatılamamış moleküler nedenlere bağlı olarak sınıflandırılamayan iskelet fenotiplerine sahip hastalar olduğunu da unutmamak gerekir.

Moleküler değerlendirmede kullanılabilecek pekçok farklı tanısal araç mevcuttur. Doğru genetik analizin seçiminde kalıtım paterni, genetik ve fenotipik heterojenite, etyolojide sorumlu olan mutasyonların tipi dikkat edilecek önemli noktalardır. Yöntem olarak; patojenik varyantlar için hedefli analizler, tüm gen dizi analizi, MLPA analizi, kromozomal mikroarray analizi, hedefli gen panelleri ve tüm ekzom ya da tüm genom analizi tercih edilebilir. Patojenik varyantlar için hedefli analizler sadece spesifik mutasyonların incelenebilmesine olanak sağlamaktadır. Genin diğer bölgelerinde bulunan değişimler bu yöntemle saptanamaz. Disproporsiyonel boy kısalığı nedenlerinden olan Akondroplazi, FGFR3 genindeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Hastaların %99’unda 9. ekzonda yer alan p.Gly380Arg değişimi hastalardaki moleküler etyolojiden sorumludur. Belirti ve bulguların Akondroplazi ile benzer ancak daha hafif olduğu Hipokondroplazi’de ise FGFR3 geninin 12. ekzonunda yer alan c.1620C>A ve c.1620C>G değişimi hastaların %70-80’inde saptanmaktadır.

Klinik ve radyolojik bulgular spesifik bir tanıyı düşündürüyorsa bu durumda; o fenotipe yönelik Sanger sekans analizi nokta mutasyonları açısından, multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu ise delesyon ve duplikasyonların saptanması açısından tercih edilebilir. İskelet bulgularının yanında hastalarda eşlik eden multipl sistem anomalileri, entelektüel yetersizlik, global gelişim geriliği, otizm ya da diğer davranış problemleri varsa kromozomal mikroarray analizi ilk olarak tercih edilebilir.

Genetik ve klinik heterojenitenin çok olduğu, çok sayıda aday genin hastalıktan sorumlu olabileceği durumlarda hızlı genetik tanı sağlaması, büyük bir gen ya da yüzlerce genin aynı anda incelenebilmesini sağlaması açısından hedefli gen panelleri ilk basamak test olarak yapılabilir. Kemik deformiteleri, düşük kemik kitlesi, kırılgan kemikler, bağ dokusu anormallikleri ile karakterize osteogenezis imperfektada olguların çoğu COL1A1 ve COL1A2 genlerindeki otozomal dominant kalıtılan mutasyonlar sonucu meydana gelmektedir. Ancak farklı kalıtım paternleri de düşünüldüğünde etyolojiden pekçok farklı gen sorumlu olabilmektedir. Bu durumda hedefli gen panel analizi tanıda ilk tercih edilecek test olmalıdır.

Klinik ve radyolojik bulgular spesifik bir tanıyı düşündürmüyorsa, sorumlu olan gen bilinmiyorsa, intronik bölgeler, enhancer ya da regulatuar bölgelerde sorumlu olabilecek

varyantlar aranıyorsa eğer moleküler tanı için bu durumda genomik uygulamalar tercih edilebilir. Bunlardan tüm ekzom dizileme DNA'mızın ekzomik kısımlarını incelemeyi hedeflemektedir (tüm genomumuzun yaklaşık olarak %1.5-2 kadarı), tüm genom dizileme ise DNA'mızın ekzomik alanları dışında intronik, promotor ve intergenik alanlarını da incelemeyi hedeflemektedir.

Sonuç olarak; iskelet displazileri kompleks ve örtüşen fenotipler oluşturabilmektedirler. Bu nedenle klinik değerlendirme, radyolojik incelemeler ve farklı moleküler analiz yöntemlerinin birarada değerlendirilmesi doğru ve tam bir tanı için mutlaka gereklidir. Ancak; her hasta için test seçiminin doğru bir şekilde planlanması oldukça önemli olup, her yaklaşımın avantajları olduğu kadar kısıtlılıklarının da olabileceğini unutmamak gerekmektedir. Tedavi seçenekleri, izlem ve genetik danışma açısından hastaların uygun bir şekilde yönetimi ancak doğru bir moleküler tanı ile sağlanabilir.

**KAYNAKLAR:**

1. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, Cohn DH, Cormier-Daire V, Girisha KM, Hall C, Krakow D, Makitie O, Mundlos S, Nishimura G, Robertson SP, Savarirayan R, Sillence D, Simon M, Sutton VR, Warman ML, Superti-Furga A. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. Am J Med Genet A. 2023 May;191(5):1164-1209. doi: 10.1002/ajmg.a.63132. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36779427; PMCID: PMC10081954.
2. Kang H, Aryal A C S, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: new genes reveal novel mechanisms in bone dysplasia. Transl Res. 2017 Mar;181:27-48. doi: 10.1016/j.trsl.2016.11.005. Epub 2016 Nov 19. PMID: 27914223.
3. Costantini A, Muurinen MH, Mäkitie O. New gene discoveries in skeletal diseases with short stature. Endocr Connect. 2021 May 10;10(5):R160-R174. doi: 10.1530/EC-21-0083. PMID: 33830070; PMCID: PMC8183621.
4. Puvabanditsin S, February M, Mayne J, McConnell J, Mehta R. Cleidocranial Dysplasia with 6p21.1-p12.3 Microdeletion: A Case Report and Literature Review. Cleft Palate Craniofac J. 2018 Jul;55(6):891-894. doi: 10.1597/15-306. Epub 2018 Feb 26. PMID: 27500518.

## Tedaviye Dirençli Epilepsilerde Epigenetik Mekanizmalar

**Doç. Dr. Semra Gürsoy**

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD

Epilepsi tüm dünyada 70 milyondan fazla insanı etkilemekte olup, her yıl yaklaşık olarak 2.4 milyon yeni vaka bu sayıya eklenmektedir. Bu hastalık grubundaki en büyük sorunlardan bir tanesi aynı gendeki farklı mutasyonların farklı epileptik fenotipler oluşturabilmesinden dolayı genotip-fenotip ilişkisinin kurulabilmesinin her zaman mümkün olamamasıdır. Bir diğer sorun ise; hastaların bir kısmında antiepileptik ilaçlara yanıtın yetersiz olması ya da direnç gelişmesidir.

Genlerin stabilitesini etkileyen ve epilepsinin tipini belirleyen diğer faktörler içerisinde post-translasyonel modifikasyonlar oldukça önemli bir role sahiptir. Epigenetik disregülasyonun depresyon, anksiyete, kognitif yetersizlik, epilepsi ile ilişkisine dair literatürde pekçok çalışma yapılmıştır. Son zamanlarda epigenetik mekanizmaların epileptojenik hareketlerin başlatılmasında ve sürdürülmesinde rol oynadığına dair araştırmalar oldukça dikkat çekicidir.

Epigenetik; genlerin ifadesinin düzenlenmesinde kişinin DNA'sına eklenen biyokimyasal modifikasyonlardır ve DNA veya DNA'nın etrafına sarıldığı proteinler üzerine kimyasal etiketler eklenerek ya da çıkarılarak çalışır. Böylelikle genetik kodun okunabilirliğini etkiler. Normal beyin fonksiyonunun gelişimi ve sürdürülmesi için epigenetik regülatuar mekanizmalar oldukça kritik bir role sahiptir. Kromatin yapısının düzenlenmesinden sorumlu 3 ana epigenetik mekanizma mevcuttur.

1. DNA metilasyonu
2. Histon modifikasyonları ve varyantları
3. Non-coding RNA'lar

DNA metilasyonu DNA metil transferazlar aracılığı ile CpG dinükleotidindeki sitozine metil grubunun eklenmesi ile gerçekleşir. Üç farklı DNA metil transferaz vardır. Bunlardan DNMT3a ve DNMT3b, büyük ölçüde yeni metilasyon işaretlerinin eklenmesi ile ilişkili iken; DNMT1, öncelikle DNA metilasyonunun sürdürülmesinde önemlidir. Transkripsiyon düzenleyici proteinler için bağlanma bölgeleri sağlanarak veya transkripsiyon faktörü bağlanması önlenerek genin ekspresyonu etkilenmektedir. İlişkili genin transkripsiyonundaki değişiklikler için düzenleyici potansiyel taşıdığından daha sıklıkla promotör bölgelerde görülmesine rağmen; genomun herhangi bir yerinde (ekzon-intron bağlanma bölgeleri, intergenik alanlar) ortaya çıkabilmektedir. DNA metilasyonu beyin dokusunda daha baskındır ve santral sinir sisteminin gelişiminde oldukça önemlidir. Hayvan modellerinde genom boyu DNA metilasyon değişimlerinin araştırıldığı bir çalışmada belirli genlerin ekspresyonunun azalması ile ilişkili olarak DNA hipermetilasyonunun daha baskın olduğu gösterilmiştir. Reelin, nöronal migrasyon ve sinaptik plastisitede anahtar rol oynayan, ekstraselüler bir matriks proteinidir. RELN geni ile ilgili bir çalışmada temporal lob epilepsili hastalar ve kontrol bireylerin hipokampal dokuları karşılaştırıldığında, epilepsi grubunda RELN geninin promotör bölgesinde metilasyon düzeyinde belirgin artış saptanmıştır. İlaca dirençli TLE hastalarında farklı beyin bölgeleri (hipokampus, amigdala, epileptogenik zonun etrafındaki korteks) ve periferal kan DNA metilasyon düzeylerinin eş zamanlı olarak değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise; farklı metilasyon gösteren bölgeler saptanmıştır. Ancak kontrollerle karşılaştırıldığında hipermetilasyonun daha sık olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak hipokampal probların birinde güçlü bir kan beyin korelasyonu saptanmış olup, potansiyel bir periferik biyobelirteç

olabileceği vurgulanmıştır. DNA metilasyonunun inhibisyonunun özellikle multipl nöbet modellerinde epileptogenezi hafifletebileceğine yönelik çalışmalar literatürde dikkati çekmektedir. Adenozin miktarının arttırılması DNA metilasyonunun regülasyonundaki, epilepsinin önlenmesi ve modifikasyonunundaki potansiyel etkileri doğrultusunda bu amaçla kullanılmıştır.

Pekçok farklı histon modifikasyonları bulunmaktadır. Bunlardan asetilasyon ve metilasyon çalışmaların da en çok yoğunlaştığı modifikasyonlardandır. Asetilasyon CoA'dan asetil grubunun histonun N terminalindeki lizin rezidüsüne transferi sonucunda gerçekleşir ve gen ekspresyonunun artışı ile sonuçlanır. Epileptik nöbeti takip eden süreçteki histon deasetilasyonu iki farklı hedefteki eş zamanlı ortaya çıkan değişikliklerle ilişkilendirilmektedir. Bunlardan ilki GABAA benzodiazepin duyarlı reseptörlerin α1 subünitesinin azalmış ekspresyonu, diğeri ise AMPA reseptörlerinin GluA2 subünitesinin downregülasyonudur. Bu değişiklikler glutamat nörotransmisyonu, anormal plastisite ve nörotoksisitenin artışı ile sonuçlanmaktadır. Histon deasetilaz inhibitörleri asetilasyon düzeylerini normalize ederek tedavide kullanılabilir. Valproik asit klinik uygulamada sık kullanılan bir HDAC inhibitörüdür ve beyinde GABA düzeyini arttırarak etki eder. Uzun dönem kullanımı ise beyinde histon H3 asetilasyonunu arttırmaktadır. Histon metilasyonu ise santral sinir sisteminde özellikle kortikal nöronlarda gen ekspresyonunu regüle etmektedir. Epilepsi progresyonunda ve patogenezinde rol oynamaktadır. Özellikle histon metil transferaz fonksiyonu olan genlerin mutasyonları sonucunda farklı klinik epilepsi fenotipleri de ortaya çıkabilmektedir.

Kodlayıcı olmayan RNA'lar ise 2 major gruptan oluşmaktadır. Bunlardan küçük kodlayıcı olmayan RNA grubunda yer alan mikro RNA'lar epileptik beyinde dalgalanma göstermekte olup, disregülasyonunun epilepsi gelişimi ile ilişkili olduğu literatürde bildirilmiştir. Özellikle ilaca dirençli TLE hastalarında miR-134 düzeylerinin beyin dokusunda yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun bloke edilmesi için hayvan modellerine antagomir tedavisi uygulandığında status epileptikus sonrasında kullanımının nöroprotektif etkiler oluşturduğu ve spontan nöbet gelişimininin %90 üzerinde azaldığı saptanmıştır. Bu doğrultuda; aynı mekanizmayı hedef alan tedaviler SE ya da tedaviye dirençli epilepsilerde yeni tedavi yaklaşımları için aday olabilir. Uzun kodlayıcı olmayan RNA'lar da gen ekspresyonunun regülasyonunun yanında sinaptik bağlantı ve nöronların uyarıcı özelliklerinin değişiminde de rol almaktadırlar. Epilepside farklı sinyal yolaklarının modülasyonunda rol oynamakta olup, epilepsinin tetiklenmesinde önemli bir role sahiptirler.

Sonuç olarak; epileptik beynin yapısında epigenetik modülatörler önemli role sahiptir. Ancak epileptik bozukluklar tedavi seçeneklerinde bir dizi zorluk oluşturmaktadır. Son zamanlarda yapılan deneysel epilepsi modellerindeki epigenetik manipülasyonların bir kısmında oldukça cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle CRISPR, optogenetik gibi moleküler teknikler sayesinde belirli genleri, epigenetik değişiklikleri ve hücre tiplerini hedeflemek artık mümkün hale gelmiştir. Epileptogenezin altında yatan moleküler mekanizmaları anlamak ve anti-epileptojenik tedavi için yeni farmakolojik hedefler ve prognozun öngörülmesinde yeni moleküler biyobelirteçler bulmak, epigenetiğin en umut verici uygulamaları arasında yer almaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Kobow K, Reid CA, van Vliet EA, Becker AJ, Carvill GL, Goldman AM, Hirose S, Lopes-Cendes I, Khiari HM, Poduri A, Johnson MR, Henshall DC. Epigenetics explained: a topic "primer" for the epilepsy community by the ILAE

Genetics/Epigenetics Task Force. Epileptic Disord. 2020 Apr 1;22(2):127-141. doi: 10.1684/epd.2020.1143. PMID: 32301721.

2. Kumar S, Shanker OR, Banerjee J, Tripathi M, Chandra PS, Dixit AB. Epigenetics in epilepsy. Prog Mol Biol Transl Sci. 2023;198:249-269. doi: 10.1016/bs.pmbts.2023.01.005. Epub 2023 Mar 16. PMID: 37225322.
3. Conboy K, Henshall DC, Brennan GP. Epigenetic principles underlying epileptogenesis and epilepsy syndromes. Neurobiol Dis. 2021 Jan;148:105179. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105179. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33181318.
4. Sánchez-Jiménez P, Elizalde-Horcada M, Sanz-García A, Granero-Cremades I, De Toledo M, Pulido P, Navas M, Gago-Veiga AB, Alonso-Guirado L, Alonso-Cerezo MC, Nava-Cedeño D, Abad-Santos F, Torres-Díaz CV, Ovejero-Benito MC. DNA Methylation Description of Hippocampus, Cortex, Amygdala, and Blood of Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy. Mol Neurobiol. 2023 Apr;60(4):2070-2085. doi: 10.1007/s12035-022-03180-z. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36602701.
5. Weltha L, Reemmer J, Boison D. The role of adenosine in epilepsy. Brain Res Bull. 2019 Sep;151:46-54. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.11.008. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30468847; PMCID: PMC6527499.
6. Jimenez-Mateos EM, Engel T, Merino-Serrais P, Fernaud-Espinosa I, Rodriguez-Alvarez N, Reynolds J, Reschke CR, Conroy RM, McKiernan RC, deFelipe J, Henshall DC. Antagomirs targeting microRNA-134 increase hippocampal pyramidal neuron spine volume in vivo and protect against pilocarpine-induced status epilepticus. Brain Struct Funct. 2015 Jul;220(4):2387-99. doi: 10.1007/s00429-014-0798-5. Epub 2014 May 30. PMID: 24874920.
7. Hu F, Shao L, Zhang J, Zhang H, Wen A, Zhang P. Knockdown of ZFAS1 Inhibits Hippocampal Neurons Apoptosis and Autophagy by Activating the PI3K/AKT Pathway via Up-regulating miR-421 in Epilepsy. Neurochem Res. 2020 Oct;45(10):2433-2441. doi: 10.1007/s11064-020-03103-1. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32725369.

## Kopya Sayısı Değişikliklerinin Analizinde Yenilikler

**Tahir Atik**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Bu konuşma, genetik varyasyonların anlaşılmasında kritik öneme sahip olan kopya sayısı değişiklikleri (CNV) üzerine yoğunlaşmakta ve özellikle yeni nesil dizileme (NGS) ve optik genom haritalama tekniklerinin bu alandaki uygulamalarını ele almaktadır. CNV'ler, organizmanın DNA dizisinde belirli genomik segmentlerde meydana gelen sayısal değişikliklerdir ve genetik hastalıkların yanı sıra normal fenotipik varyasyonlarla da ilişkilendirilmiştir.

NGS teknolojisi, CNV'leri tespit etmek ve karakterize etmek için kullanılan en güncel yöntemlerden biridir. Bu teknoloji, yüksek çözünürlüklü genetik bilgi sağlayarak, genetik hastalıkların daha doğru bir şekilde teşhis edilmesini ve anlaşılmasını mümkün kılmaktadır. NGS, özellikle geniş ölçekli genomik verilerin analizinde önemli bir rol oynamakta ve genetik hastalıkların yanı sıra evrimsel biyoloji ve popülasyon genetiği çalışmalarında da geniş uygulama alanları bulmaktadır.

Optik genom haritalama, büyük genomik yeniden düzenlemeleri ve yapısal varyantları tespit etmede kullanılan bir başka yenilikçi tekniktir. Bu yöntem, DNA moleküllerinin uzun segmentlerini görüntüleyerek, CNV'lerin ve diğer yapısal varyantların yüksek çözünürlüklü haritalarını oluşturur. Bu teknik, özellikle büyük genomik değişiklikleri detaylı bir şekilde analiz etme yeteneği ile ön plana çıkmaktadır.

Bu konuşma, genetik araştırmalar ve klinik uygulamalar için NGS ve optik genom haritalaması tekniklerinin CNV analizindeki rolünü vurgulamaktadır. Bu tekniklerin gelişimi, genetik hastalıkların daha iyi anlaşılmasını ve tedavi edilmesini sağlamakta, aynı zamanda genetik biliminin sınırlarını genişletmektedir. Gelecek araştırmaların, bu teknolojilerin potansiyelini daha da derinlemesine keşfetmesi beklenmektedir.

**Anahtar kelimeler**: Kopya sayısı değişiklikleri, NGS, Optik genom haritalama, Yapısal varyant

## İskelet ve Deri Bulguları ile Seyreden Yeni Tanımlanan Nörogelişimsel Bozukluklar

**Prof. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Özellikle son yıllarda yeni nesil dizileme teknolojisinin daha yaygın kullanılmaya başlanmasıyla birlikte çok sayıda nörogelişimsel bozukluk tanımlanmıştır. Son beş yıl içinde tanımlanmış ve iskelet ve deri bulguları ile seyreden nörogelişimsel sendromlara örnek olarak; 1)CAGS; 2)LINKED; 3)MRXSPF; 4)NEDSGO; 5)FHEIG; 6)ODCD2; 7)KINSSHIP ve 8)CAFDADD verilebilir.

**1)CHOPRA-AMIEL-GORDON Sendromu:** Bu sendrom klinik ve moleküler etiyoloji olarak ilk kez 2021'de tanımlanmıştır. Zihinsel yetersizlik/Global gelişimsel gecikme (ZY/GGG), konuşmada gecikme, otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve dismorfik bulgular ile karakterizedir. Diğer bulgular arasında; büyüme geriliği, beslenme güçlüğü, epilepsi, anormal EEG, yürüme ve denge problemleri, eklem hipermobilitesi, sık enfeksiyon, göz ve nonspesifik beyin anomalileri yer alır. Hastalarda saptanan tekrarlayan enfeksiyonlar, skolyoz, Pierre Robin sekansı ve renal agenezi bulgularının daha nadir olmakla beraber ayırt ettirici özellikler olduğu bildirilmektedir. Bu sendromun etiyolojisinde ANKRD17 gen mutasyonları yer alır. Bu gen Ankirin tekrarı içeren, hücre döngüsü progresyonunda görevli olan ve protein-protein etkileşimi için yüzey oluşturan bir protein kodlar. Transkripsiyonel düzenleme, hücre iskeleti organizasyonu ve sinyal iletiminde fonksiyonu vardır. Şimdiye kadar çeşitli truncating veya canonical splice site, missense ve çerçeve içi indel değişiklikler saptanmıştır. Bunun yanısıra ANKRD17 ve diğer 6 geni içine alan mikrodelesyon saptanan hasta da söz konusudur. Protein modelleme yöntemleri ile missense mutasyonların çoğunun çekirdek yapısal rezidüleri değiştirerek ankirin tekrarlarının stabilitesini bozduğu ileri sürülmektedir. İlginç bir şekilde literatürde 4q13 delesyonu olarak bildirilen vakalarda fenotipten delesyon bölgesi içinde yer alan ANKRD17'in sorumlu olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu sendromda pek çok özelliği spesifik değildir, değişkendir ve diğer genetik durumlarla örtüşmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar, skolyoz, Pierre Robin sekansı ve renal agenezi daha ayırt ettirici özellikler olup az sayıda bireyde saptanır. Ayırıcı tanıda başka ayırt edici bulgular olmaksızın zihinsel engelliliğin eşlik ettiği tüm bozukluklar dikkate alınmalıdır

**2) X'e Bağlı Multipl Konjenital Anomaliler ve Nörogelişimsel Sendrom (MCAND) (*LINKage-specific deubiquitylation deficiency-induced Embryonic Defects*, LINKED sendromu):** İlk defa 2021'de (klinik ve moleküler) tanımlanmıştır. Şiddetli bir sendromik zihinsel yetersizlik nedenidir. Büyüme geriliği (IUGR), ZY/GGG, hipotoni, mikrosefali ve yapısal anomaliler (kardiyak, iskelet, GUS) ile karakterizedir. Bunun yanısıra nöroradyolojik ve dismorfik bazı diğer bulgular da görülebilir. Bu sendrom ilk olarak 13 etkilenmiş erkek bireyin olduğu tek bir ailede tüm genom dizileme yöntemi kullanılarak tanımlanmıştır. Kraniyosinostozis, orta yüz hipoplazisi, retrognathia, düşük yerleşimli ve posterior rotasyonda kulaklar, hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral aralık, hipermetropi, nistagmus, astigmat, strabismus ve basık burun köprüsü gibi dismorfik yüz bulguları görülebilir. Hidrosefali ile birlikte makrosefali, kraniyosinostoz, derin gözler, hipertelorizm, geniş alın, düz nazal köprü,

düşük kulak, nistagmus ve strabismus gibi bulguların ilk tanımlanan ailedeki ortak dismorfik bulgular olduğu bilidirlmiştir. Çeşitli yapısal anomaliler örneğin, kraniyofasiyal anomaliler, konjenital kalp hastalığı (septal defektler, pulmoner stenoz), santral sinir sistemi (geniş ventrikül, KKA, ince KK, pontoserebellar hipoplazi, polimikrogri, hidrosefali, epilepsi), genitoüriner sistem (mikropenis, hipospadias, kriptorşidizm, renal anomaliler, VUR, hidronefroz) ve kas iskelet sistemi (kraniyosinostoz, hemivertebra, kontraktür, ayak deformiteleri) anomalileri görülebilir. Klinik bulguların şiddeti değişkenlik gösterir. Erken süt çocukluğunda ölümveya 20'li 30'lu yaşlara kadar sağ kalım söz konusu olabilir. Bu sendromun etiyolojisinde OTUD5 (OTU domain containing protein 5 gen) mutasyonları yer alır. Bu gen Xp11'de lokalizedir ve K48 zincir-spesifik *cleavage* aktivitesine sahip

*deubiquitinasyon* enzimi kodlar. Bu proteinin embriyogenez sırasında hücre kaderini belirleyen substratlar üzerinde etkisi vardır. Kromatin yeniden düzenleyicilerin düzeyinin stabilize olmasını sağlayarak (ARID1A, HDAC2, HCF1) nöroektodermal farklılaşmayı kontrol eder. Bu genetik sendromda kromatin düzenleyicilerinin anormal yıkımı söz konusudur. Patofizyolojik olarak bu sendrom Coffin-Siris ve Cornelia De Lange sendromları ile benzerlik gösterir.

**3) Pigmenter Mozaisizm ve Kaba Yüz ile Birlikte X'e Bağlı Sendromik Zihinsel Gelişimsel Bozukluk (MRXSPF):** Sendromik bir zihinsel yetersizliktir. Kaba yüz, pigmenter değişiklikler ve şiddetli gelişme geriliğinden oluşan fenotipik triadı söz konusudur. Şiddetli zihinsel yetersizlik, epilepsii dismorfik yüz bulguları (kaba yüz bulguları, hipertelorizm, düz nazal köprü, hipertrikoz, kalın dudaklar, yarık dudak ve damak, bifid burun) ve kas-iskelet sistemi bulguları (pes planus, hiperlordoz, PEV) ile karakterizedir. Bunun yanısıra etkilenmiş bireylerde Blaschko çizgilerinde hipopigmentasyon (hastaların %86'sında vardır ve gövdede ve sırtta belirgindir, yüz, avuç içi ve ayak tabanında yoktur) vardır. Hastalarda klinik değerlendirme sırasında lizozomal depo hastalığı şüphesi uyanabilir. Bu şüphe bu genetik sendrom açısından uyarıcı olmalıdır. Bu genetik sendromun etiyolojisinden *Transcription Factor for Immunoglobulin Heavy Chain Enhancer 3* (TFE3) mutasyonları sorumludur. Gelişimsel yolaklarda ve embriyonik kök hücre farklılaşmasında, otofaji ve lizozom yolaklarında ve lizozom biyogenezinde ve immün cevaplarda düzenleyici bir transkripsiyon faktörüdür. Hastaların hepsinde şiddetli gelişme geriliği (%100) (Beyin MRG Normal) vardır. Hastaların %43'ü yürüyebilir, birkaç kelime ile konuşabilir. Hastaların %71'inde epilepsi (<3 yaş), %57'sinde gelişimsel regresyon ve/veya hipotoni, %43'ünde stereotipik hareketler ve %29'unda OSB bildirilmektedir.

**4) Nöbet, Gingival Aşırı Büyüme ve Nörogelişimsel Bozukluk (NEDSGO)**

İlk defa 2020'de tanımlanmıştır. Fenotipik özellikler çok değişkendir. Erken gelişim normal olup bir yaşından sonra regresyon olabilir. Bununla birlikte erken başlangıçlı hipotoni veya gelişim gecikmesi olabilir. Klinik bulgularda bir spektrum olduğu bildirilmektedir. İlk olarak 3 aileden 4 hastada tanımlanmıştır. Yaklaşık 3-5 yaş civarında gingival hipertrofi ile başlangıç (progresif), sonrasında gelişimsel regresyon, davranış anomalileri, 12-13 yaşında akademik performans düşmesi, ataksi, tremor, konuşmada bozukluk, görme kaybı (optik atrofi, retinal pigmenter anomali), parmaklarda progresif kontraktür, dismorfik yüz bulguları (kaba yüz,

hipertelorizm, aşağı yerleşimli kolumella ve belirgin çene), nöbet (başlangıç yaşı 19) ile karakterizedir. Mandibulada fibröz displazi görülebilir. Etiyolojisinde TBC1 Domain Family Member 2B gen mutasyonları yer alır. Bu genin kodladığı protein RAB1B ve RAB2A için GAP'dır (*GTPaz activating protein*). Bu gen mutasyonları erken endositik trafik defekti ve artmış hücre ölümü ile sonuçlanır. Bu sendromda erken çocuklukta gelişim genellikle normal olup, mental kötüleşme genellikle 13-15 yaşından sonra görülmektedir. Ataksi, konuşmada bozulma ve tremor dikkat çekebilir. Anormal davranış şekli genellikle beklenmez.

**5) Fasiyal Dismorfizm, Hipertrikoz, Epilepsi, Zihinsel Yetersizlik/Gelişme Geriliği, Gingival Aşırı Büyüme Sendromu (FHEIG):** Bu sendrom ilk defa 2018'de tanımlanmıştır. Dismorfik bulgular (hipotonik yüz, bitemporal darlık, düz ve gür kaşlar, uzun kirpikler, kısa ve derin filtrum, belirgin üst ve alt vermillon), hipertrikoz, epilepsi, zihinsel yetersizlik ve gingival aşırı büyüme ile karakterizedir. Bu sendromun etiyolojisinde heterozigot KCNK4 mutasyonları yer alır. KCNK4 geni santral sinir sisteminde ifade olur, istirahat membran potansiyelini ve hücre eksitabilitesini kontrol eder. Bu hastalarda gelişme geriliği belirgin olabilir. Bazı hastalarda erken başlangıçlı fokal ve jeneralize, anormal EEG ile karakterize nöbet görülebilir.

**6) İşitme Kaybı ve Diyabet İle Birlikte Odontokondrodisplazi 2 (ODCD2):** İlk defa 2005 yılında dentinogenezis imperfekta, orantılı boy kısalığı, küçük eller ve belirgin diz, sensörinöral işitme kaybı, diyabet, zihinsel yetersizlik, dismorfik yüz bulguları (yüksek köprülü, belirgin burun ve kısa filtrum) ve radyolojik bulgular (osteoporoz, hafif platispondili ve konik şekilli epifiz) sergileyen iki Türk hasta rapor edilmiş ve bu durumun yeni bir sendrom olabileceği ileri sürülmüştür. 2020 yılında aynı Türk aileden dört etkilenmiş bireye (ikisi 2005'de rapor edilen kardeşler olmak üzere) yapılan tüm ekzom dizi analizinde TANGO1 (The Transport and Golgi Organisation 1) geninde mutasyon saptanmıştır. BU protein transmembran protein ER çıkış bölgelerinde lokalize olup ER lümenindeki kargolara bağlanır ve sekretuvar yolakta görevlidir. Bu gen mutasyonu olan etkilenmiş bireylerde; dentinogenezis imperfekta, kalıcı dişlerin çıkmasında gecikme, büyüme geriliği, orantılı boy kısalığı, yüksel burun köprüsü, brakidaktili, klinodaktili, platispondili, belirgin dizler, hafif zihinsel yetersizlik, sensörinöral işitme kaybı, diyabet, primer obesite, pruritus ve astim bildirilmektedir.

**7) KINSSHIP:** Gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik, nöbet, dismorfik bulgular, mesomelik displazi, at nalı veya hipoplastik böbrek ve bodurluk ile karakterize genetik bir sendromdur. horseshoe **KI**dney; **N**ievergelt/**S**avarirayan mesomelic dysplasia; **S**eziure; **H**ypertrichosis; **I**mpaired Intellectual development; **P**ulmonery involvement ana bulgulardır. Bu sendromun genetik etiyolojisinden AFF3 missense varyantları sorumludur. Bazı hastalarda AFF3 delesyonu da bildirilmiştir. ALF transkripsiyon faktör paralogları (AFF1, AFF2, AFF3, AFF4) transkripsiyonel süper elongasyon kompleks bileşenidir. Nörogenez ve gelişimin düzenlenmesinde görevlidirler. Bazı fenotipik bulgular örtüşme gösterebilir. Kognitif gerilik, kaba yüz, kalp defektleri, obesite, pulmoner problemler, kısa boy ve iskelet displazisi bulguları dikkat çeker. İskelet bulguları arasında; kısa önkol, radius dislokasyonu, kısa veya üçgen tibia, fibular hipoplazi, kalça dislokasyonu, tarsal/metatarsal sinostozis (Nievergelt/Savarirayan

mesomelik displaziye benzer), şiddetli skolyoz, radiusda dorsal ve radial bowing, proksimal karpal kemikler V şeklinde gözükür. Madelung deformitesi, metafizyel genişleme, hipoplastik fibula, talipes deformitesi yer alır. Dismorfik bulgular arasında; bülböz burun ucu, geniş ağız, üst dudak kare şeklinde, diş ve diş eti anomalileri ve hipertrikoz yer alır.

**8) Kardiyak, Fasiyal ve Dijital Anomaliler ile Birlikte Gelişimsel Gecikme (CAFDADD):** Multisistemik gelişimsel bozukluktur. Kardiyak ve dijital anomaliler, dismorfik bulgular, nöbet, göz ve kulak bulguları ile karakterizedir. Bu sendromun etiyolojisinde *Tumor necrosis factor receptor-associated factor 7* (TRAF7) adlı genin mutasyonları yer alır. TRAF7 multi fonksiyonel TRAF ailesi üyesidir. Ubiquitinasyon ve miyogenezisde rolü olan ve MAP kinaz ve NFkappaB sinyalizasyon yolaklarında aracılık eden bir proteindir. Bu genetik sendromda bazı prenatal (kistik higroma, iki damarlı kord, kardiyak anomali gibi) ve postnatal (solunum sıkıntısı, beslenme güçlüğü, hipotoni, sarılık) bulgular bildirilmiştir. Motor ve konuşma gelişiminde gecikme, nadiren erken çocukluk döneminde gelişimsel regresyon, kardiyak anomaliler (pulmoner stenoz, PDA, aort koarktasyonu, kapak hastalıkları, hipoplastik sol kalp, çift çıkım sağ ventrikül), dismorfik yüz bulguları (çoklu saç çıkım veya saç çizgisi anomalileri, pitoz, epikantal katlantı, düşük yerleşimli veya displastik kulaklar, düşük saç çizgisi, artmış nukkal katlantı, çoklu anormal saç çıkımı) ve iskelet bulguları (üst üste binen parmaklar, el ve ayak distal anomalileri, anormal çizgilenme, kontraktürler) ile karakterizedir.

Sonuç olarak yeni genetik sendromlar tanımlanmaya devam edecektir. Tanısal süreçte özellikle klinik bulguların doğru terminoloji ile tarif edilmesi, hastaların (tanılı/tanısız) en muhtemel tanısal grupta sınıflandırılması, genetik testlerin belirli bir algoritma doğrultusunda planlanması, hastaların belirli aralıklarla multidisipliner şekilde değerlendirilmesi ve ulusal/uluslararası diğer merkezlerle işbirliği yapılması özellikle önemlidir. Bu tür bir yaklaşım sadece nörogelişimsel bozuklukların değil diğer pek çok genetik sendromun tanımlanmasında tanısal verimi artıracaktır.

## Tip II Kollajen ile İlişkili İskelet Displazileri

**Prof. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER**
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı
06100, Ankara, Türkiye

Tip II kollajen, tüm kollajenlerin %95'ini oluşturur. Özellikle cilt, tendon, kemik ve ligamanda bulunan esas kollajendir. Tip II kollajen, kıkırdak ekstraselüler matriksinin temel bir bileşenidir ve endokondral kemik oluşumu, büyüme ve normal eklem fonksiyonu açısından büyük öneme sahiptir. Endokondral kemik oluşumu, büyüme, normal eklem fonksiyonunda çok önemlidir. Tip II kollajen göz ve iç kulak gelişimi ve fonksiyonu için de gereklidir. Bu nedenle Tip II kollajen bozukluklarında; iskelet displazisi bulguları, göz bulguları (örneğin, katarakt, miyopi, lensin dislokasyonu, vitreöz anormallikler, retina ayrılması), işitme bozukluğu ve orofasiyal bulgular görülür. Tip II kolajenopatiler çeşitli klinik fenotiplerle karakterize geniş bir hastalık grubunu temsil ederler. Normal eklem kıkırdağının moleküler organizasyonu göz önünde bulundurulduğunda, sağlıklı artiküler kıkırdaktaki kondrositleri çevreleyen kıkırdak matriks, hücreye olan uzaklıkları ile tanımlı bölgelere ayrılmışlardır; periselüler, territorial ve interteritorial matriks. Periselüler matriks hücrenin hemen çevresinde yer alır ve hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime giren moleküllerin bulunduğu bölgedir; bir başka deyişle hücre yüzey reseptörleri ile etkileşen moleküllerin bulunduğu bölgedir. Örneğin hyaluronan CD44 reseptörüne bu bölgede bağlanır. *Territorial* matriks (bölgesel matriks) perisellüler matriksin yanında, hücreden biraz daha uzakta yer alır. Hücreden en uzak mesafede *interterritorial* matriks (bölgeler arası matriks) yer alır. Matriksleri oluşturan kolajen türleri ve kolajen bağlayıcı proteinler her bölgede farklıdır.

Tip II kollajen, Tip XI Kollajen ile yapı oluşturur, Tip IX Kollajen ile kovalent çapraz bağ oluşturur ve küçük lösinden zengin proteoglikan ile etkileşime girer. Olgun çapraz bağ oluşumu için iç eksenel ilişkiler gereklidir. Bu ilişki, heterotipik bir kollajen fibrilinin hiyerarşik yapılanmasında önemlidir. Kıkırdak fibrilin kollajen bileşenleri Tip II, IX ve XI Kollajenler; kollajen olmayan bileşenleri matrilin-3, COMP ve aggrecan, link proteini ve hyaluronan kompleksidir.

Tip II kollajenin biyosentezi şu basamaklardan oluşur; I) ER'de prokollajen sentezi; (II) Proline ve lysine hidroksilasyonu; (III) Hidroksilizin O-glikozillenmesi; (IV) Üç zincir prokollajen monomer adı verilen triple heliks oluşturması; (V ve VI) Monomer kollajenin hücreden salınması; (VII) Propeptid terminasyonun gerçekleşmesi; (VIII) Kollajenin fibrillere yapılanması, monomer kollajen arasında kovalent çapraz bağ oluşumu ve (IX) Fibril yapıya agrege olması.

Heterozigot COL2A1 gen mutasyonları otozomal dominant kalıtım gösterirler. Klinik heterojenite söz konusudur. Perinatal ölümcül olan tiplerden, postnatal yaşamla bağdaşan veya daha ileri yaşlarda hafif klinik bulgularla seyreden tipleri vardır. Tip II kollajenopatiler nadir değildir, orantılı veya orantısız boy kısalığı veya normal boy ile karakterize olabilirler. Özellikle dejeneratif eklem hastalığı dikkat çekicidir. İskelet dışı bulgular sıktır. Örneğin, kırma kusuru (miyop, retinal ayrılma, vitröz anomalileri, katarakt), işitme kaybı ve yarık damak gibi.

Tip II kollajenopatiler arasında; akondrogenezis; hipokondrogenezis; platispondilik displazi Torrance tipi; SED Konjenita; SEMD (SED belirgin metafizyel); Kniest displazi; Spondiloperiferal displazi; SED ve metatarsal kısalık; Stickler displazi ve Proksimal femur epifiz displazisi yer alır.

Ölümcül olanlar arasında; akondrogenez tip 2; hipokondrogenez; ve platispondilik displazi Torrance tipi yer alır. Ölümcül olmayanlar kısa boy veya normal boy ile karakterize olabilirler. Kısa boya neden olanlar arasında; SED konjenita, Kniest displazi, SEMD, Disspondiloenkondromatozis ve Spondiloperiferal displazi yer alır. Normal boy ile karakterize olanlar arasında; Stickler sendromu, SED ve kısa metatarsallar ve Femur başı avasküler nekroz yer alır. Kısa boya neden olanlardan SED konjenita, Kniest displazi ve SEMD yenidoğan döneminde bulgu verirken, yine kısa boya neden olan Spondiloperiferal displazi ve normal boy ile karakterize olan Stickler sendromu ve SED ve kısa metatarsallar ise yenidoğan, çocukluk veya adölesan döneminde bulgu verirler.

**Akondrogenez II/hipokondrogenez**: Ölümcül iskelet displazilerinden akondrogenez II/hipokondrogenezin klinik bulguları arasında; kısa gövde, belirgin abdomen, mikromeli, mikrognati, yarık damak ve hidrops yer alır. Bu bebeklerin çoğu terme ulaşmaz ve genellikle prematüre olarak doğarlar, doğumdan hemen sonra veya doğumdan kısa bir süre sonra kardiyorespiratuar yetmezlik nedeniyle yaşamını yitirirler. Radyografik bulgular arasında; vertebrada osifikasyon yokluğu veya şiddetli gerilik, çok kısa tübüler kemikler ve metafizyel *cupping*, fıçı göğüs ve kısa kostalar, küçük iliyak kemikler, iç ve alt sınırlarında hilal görünüm, iskium ve pubik kemiklerinde osifikasyon yokluğu veya şiddetli gerilik yer alır. Ayırıcı tanıda akondrogenez tip 1a ve akondrogenez tip 1b yer alır.

**Akondrogenez tip 1a:** Otozomal resesif geçiş gösteren ve TRIP11 gen mutasyonlarının neden olduğu bir klinik antitedir. Kostalar kısa, daha ince, çoklu kırıklar vardır. Tübüler kemikler daha kısa ve *bowing* vardır. Pelvis hipoplastiktir. Belirgin clubfeet yoktur

**Akondrogenez tip 1b:** Otozomal resesif geçiş gösteren ve DTDST gen mutasyonlarının neden olduğu bir antitedir. Pek çok bulgu akondrogenez tip 1a ile örtüşür fakat ayırt edici bulgular arasında; kosta kırığının olmaması, tübüler kemiklerin uzunlamasına oriyente olmaması ve uzun kemiklerin tübülasyonunun olmaması yer alır. Burada pelvis görünümü tip 1a'ya benzer. Bununla beraber servikal ve lumbar omurgada "kobra işareti", clubfeet ve otostopçu başparmağı vardır.

**Platispondilik displazi Torrance tipi**: Bulgular yaşa göre değişkenlik gösterebilir. Hidropik görünüm, kısa burun, düz ve bifid uç, kısa gövde ve ekstremiteler tipiktir. Gebelikte polihidramnios bulgusu sıklıkla pozitiftir. Çoğu bebek doğumdan hemen sonra veya doğumdan kısa bir süre sonra ölür; ancak, uzun vadeli sağkalımı olan bireyler de bildirilmiştir.

Süt çocukluğu döneminde genellikle ölümcül kabul edilse de sağkalım mümkündür. Kısa ekstremite ve dar toraks, dismorfik yüz bulguları (kaba yüz, basık burun köprüsü), makrosefali saptanır. Radyografik bulgular arasında; değişen derecelerde platispondili, toraks yükseklik kaybı, kısa kosta ve anterior *cupping*, hipoplastik alt iliyak kemik, geniş iskial ve pubik kemikler, kısa ve geniş tubular kemikler ve özellikle ellerde geniş metafizler geniştir yer alır.

Geç çocukluk ve erişkin döneminde ise kısa ekstremiteli boy kısalığı; hiperlordoz ve normal baş çevresi söz konusudur. Radyografik bulgular arasında; vertebralarda üst ve alt endplate düzensizliği, azalmış yükseklik, küçük kapital femoral epifiz, prematür koksaarthroz, displastik karpal kemikler ve epimetafizyel displazi yer alır.

**SED konjenita:** Kısa boy ile karakterize olup yenidoğan döneminde bulgu verir. Kısa gövdeli boy kısalığına neden olur. Doğum uzunluğu kısadır (45 cm). Akondroplaziden farklı olarak el ve ayaklar normaldir. Brakidaktilinin saptanması durumunda SED konjenita tanısı dışlanır. Klinik bulgular arasında; düz orta yüz, belirgin gözler, yarık damak (%20), miyop (~%50), retinal ayrılma (%12) ve pes ekino varus deformitesi yer alır. Erişkin boy 85-145 cm arasında beklenmektedir. Skolyoz, odontoid hipoplazisi ve genu valgum saptanabilir. Radyografik bulgular arasında; osifikasyonda gerilik dikkat çeker. Doğumda pubik kemik ve distal femur epifizinde osifikasyon yoktur. Servikal ve sakral vertebrada osifikasyon geridir. Benzer şekilde epifizlerde osifikasyon geridir, daha sonra ise displastik bir görünüm alabilirler. Değişen derecelerde metafizyel tutulum, tubuler kemiklerde kısalık (el hariç), vertebralarda düzleşme ve koksa vara saptanabilir. Otozomal resesif geçiş bildirilmiştir. Radyografik bulgular yaşa göre değişkenlik gösterir.

Süt çocuğu döneminde; armut şeklinde vertebra ve pubik kemik osifikasyonunda yokluk/gerilik vardır. Çocukluk çağında ise platispondili, horizontal asetabular çatılar, femur başı ve boynunda osifikasyonda eksiklik/gerilik, değişen derecelerde metafizyel düzensizlik ve normal el ve ayak saptanır.

Erişkin dönemde; kifoskolyoz, vertebralarda düzleşme ve düzensizlik söz konusudur. SED konjenitada özellikle odontoid hipoplazisi bulgusu önemlidir. Bu bulgu ile beraber kas hipotonisitesi ve gevşek ligamanlar atlantoaksiyel dislokasyona yatkınlık yaratır. C2-3'te spinal kord kompresyonu gelişebilir. Bu çocuklarda özellikle artmış yorgunluk ve anormal solunum şekline dikkat edilmelidir.

**Kniest displazisi:** Kısa gövdeli boy kısalığına neden çok ciddi bir Tip II kollajen bozukluğudur, ancak canlı doğuma ve daha uzun süre sağkalıma neden olur. Dorsal kifoz, artmış lomber lordoz, torasik skolyoz (sonra), kısa ve geniş toraks, sternal protrüzyon, kısa ekstremiteler, belirgin eklemler, eklem hareket kısıtlılığı, düz orta yüz, basık burun köprüsü, sığ orbita ile karakterizedir. Yarık damak vakaların ~%50'sinde ve miyopi vakaların %50'den fazlasında görülür. Bunun yanısıra işitme kaybı ve kısa ve uçları geniş el ve ayak kemikleri de diğer klinik bulgular arasında yer alır. Kniest displazisi otozomal dominant geçiş gösterir. Erişkin boy 106-145 cm aralığında bildirilmektedir.

Radyografik bulgular arasında; platispondili, anterior kamalaşma, süt çocukluğunda lomber vertebralarda koronal kleft, geniş iliyak kemik, hipoplastik bazilar kısımlar ve çok geniş ve kısa femur boynu (osifikasyonda gecikme) yer alır.

Kapital femoral epifizler 2. veya 3. yıl gözükürler, şiddetli vakalarda bu süre adölesan dönemine kadar uzayabilir. Epifizlerin geniş ve düzleşmiş görünümü dikkat çekicidir. Tübüler kemiklerde kısalık, geniş metafiz, büyük ve deforme epifizler diğer radyografik bulgular arasındadır.

**SED konjenita ve Belirgin Metafizyel Değişiklikler (Strudwick):** *Spondyloepimetaphyseal dysplasia* (SEMD), Strudwick tipi olarak da adlandırılır. SEMD, Strudwick tipi olan bebekler başlangıçta SED konjenita ile aynı klinik ve radyografik bulgularla ortaya çıkar. Ancak, yaşamın ilk yılı içinde, metafiz flaringin belirgin hale gelmesi, bu tanıyı düşündürür. Klinik seyir, SED konjenita ile benzerdir ve bu bireyler için en büyük riski oluşturan servikal instabilite ve omurilik sıkışması için artmış risk içerir. Spondiloepifizyel displazi vakalarında "corner fracture", belirgin metafizyel değişiklik ve asimetrik ekstremite kısalığı saptanması durumunda Tip II kollajenopati mutlaka akılda tutulmalıdır.

**Disspondiloenkondromatozis:** "Uzun kemiklerde enkondrom benzeri metafizyel lezyonlar ve düzensiz vertebra" orijinal olarak "dysspondyloenchondromatosis" olarak adlandırılmıştır. "Metafizyel düzensizlik, belirgin genu varu, skolyoz, SEMD Algerian tip" olarak da adlandırılmıştır. Oldukça nadirdir (12 vaka)**.** Kısa gövdeli şiddetli boy kısalığına neden olur. Vertebra şekilleri düzensizdir. Segmentasyon defekti gibi bir görünüm saptanabilir. Progresif kifoskolyoz, tubular kemiklerde enkondrom benzeri lezyonlar ve asimetrik kısalık diğer klinik bulgulardandır. Bir vakada yarık damak tanımlanmıştır.

**Spondiloepifizyel Displazi, Stanescu Tipi:** Progresif eklem kontraktürü ve eklem ağrısı önemli klinik bulgulardandır. Juvenil idiopatik arthrit, progresif psödoromatoid arthrit, Stickler tip 1, OSMED ve SEMD ayırıcı tanıda yer alır. Boy normaldir. Semptomlar **genellikle** 3-6 yaş arasında başlar. Radyografik bulgular arasında; vertebralarda düzensiz *end plate*, platispondili ve anterior kısımlarda osifikasyon defekti yer alır. Kısa tübüler kemiklerin uçları bülbözdür. Kapital femoral epifizler düzleşmiş, coxa valga ve geniş femur boynu saptanabilir.

**Spondiloperipheral Displazi:** Orantılı boy kısalığına neden olur. **Bununla beraber** hafif-orta orantısız boy kısalığına da neden olabilir. Kısa el ve ayaklar**,** orta yüz hipoplazisi**,** miyopi ve pes ekino varus deformitesi ile karakterizedir. Bazı hastalarda yarık damak olabilir. Süt çocukluğu döneminde; osifikasyonda gecikme, tubuler kemiklerde kısalık ve ovoid şekilli vertebra saptanabilir. Çocukluk dönemi bulguları arasında; kısa metakarpal /Metatarsal kemikler (brakidaktili tip E), vertebralarda düzleşme, artmış lomber lordoz, iliyak kemikte vertikal yükseklik kaybı, düzleşmiş ve düzensiz kapital epifizler ve prematür kalça artrozu yer alır. Erken kalça artrozu eklem ağrısına neden olur.

**Spondiloepifizyel Displazi ve Kısa Metatarsal Kemikler:** Czech tipi SED olarak da bilinir. Etiyolojide reküren COL2A1 mutasyonu (p.Arg275Cys) yer alır. Boy normaldir. Ayırıcı tanıda spondiloperiferal displazi akılda tutulmalıdır. Progresif dejeneratif eklem hastalığına neden olur. Kısa ayak parmakları (III-IV), nadiren kısa metakarpal kemikler ve işitme kaybı (SNİK) eşlik edebilir. Damak ve gözler normaldir. Radyografik bulgular arasında; kısa metatarsal kemikler, hafif düzleşmiş vertebra ve düzensiz superior ve inferior *end plates* yer alır. Ayırıcı tanıda brakiolmia da akılda tutulmalıdır. Bunun yanısıra hafif düzleşmiş ve düzensiz femoral artiküler yüzeyler saptanabilir. Spondiloarthropati bulgusu dşkkat çekebilir. Klinik değerlendirme sırasında ayırıcı tanıda SED tarda ve PPRD akılda tutulmalıdır.

**Proksimal Femur Epifiz Displazisi:** Perthes benzeri hastalık (avasküler nekroz) ile karakterizedir. Boy normaldir. Otozomal dominant geçiş ile karakterizedir. Ayırıcı tanıda MED akılda tutulmalıdır. Bütün vakalarda COL2A1 varyantları saptanmayabilir (p.Gly1170Ser; p.Gly393Ser; p.Gly717Ser). Kalçanın Meyer displazisi olarak adlandırılan durum COL2A1'e bağlı değildir

**Stickler sendromu:**

Stickler sendromu tip 1, daha hafif ve daha sık görülen Tip II kollajen bozukluklarından biridir. Stickler sendromunun en yaygın tipidir. Olağanüstü şekilde inter- ve intra-aile fenotipik varyasyon gösterir, ciddiyet derecesi birçok organın etkilenmesinden sadece oküler belirtiler ve erken başlangıçlı osteoartrit klinik ve radyografik bulgularına kadar değişkenlik gösterir. Stickler sendromu ölümcül değildir. Hayatla bağdaşır. Boy normaldir. Pierre-Robin sekansı ve miyopinin saptanması durumunda mutlaka akılda tutulmalıdır. Göz bulguları arasında; konjenital şiddetli miyop (8-18 diopter), spontan retinal ayrılma, koryoretinal dejenerasyon, presenil katarakt, vitröz dejenerasyon ve açık açılı glokom yer alır. Yarık damak, bifid uvula, submukoz yarık bulguları açısından dikkat edilmelidir. Düz yüz, düşük nazal köprü ve küçük çene olabilir. Doğumda eklemlerde kemiksi genişlik dikkat çekebilir. Çocuklukta egzersiz sonrasında ağrı**,** erken yaşta dejeneratif eklem hastalığı, hafif eklem hipermobilitesi, vertebra anomalisi ve hafif yüksek frekansli SNİK (çocuklukta, ilerleyici olmayan) olabilir.

Stickler sendromu genetik etiyolojisi heterojendir. Vakaların %80'ine COL2A1 gen mutasyonları neden olur. Bu Tip 1 (sendromik ve nonsendromik) olarak adlandırılır, OD geçiş gösterir. Vakaların %20'sinden COL11A1 mutasyonları sorumludur, Tip 2 olarak adlandırılır. COL9A1, COL9A2 ve COL9A3 mutasyonları vakaların %1'inden azından sorumludur. Bu tipler de Tip 4, 5 veya 6 olarak tanımlanmıştır ve otozomal resesif geçiş gösterirler. Genetik etiyolojisi henüz bilinmeyen vakalar söz konusudur. BMP4, GZF1, LOXL3 ve LRP2 vartantları da bildirilmiştir. Radyografik bulgulardan gecikmiş epifizyel osifikasyon özellikle önemlidir. arasında ; koronal kleft, Torasik vertebralar düz, platispondili, anterosuperior hipoplazi, Proksimal ve distal femoral uçlar geniş, Femur başı ve boynu geniş

**Tip II Kollajenopatilerde Genotip-Fenotip Korelasyonu**

Şu anda Tip II kollajen bozukluklarında belirgin bir genotip-fenotip korelasyonu bulunmamaktadır ve önemli bir fenotipik örtüşme vardır. Bununla beraber bazı genotip-fenotip korelasyonu örnekleri aşağıda verilmiştir;

Triple helikal domainde glisin yer değiştirmeleri hem ölümcül hem de ölümcül olmayan fenotiplere neden olur. Kniest displazide "exone skipping" sıktır, oftalmolojik komplikasyonlar ve işitme kaybı sıktır. Platispondilik Torrance displazide C-Propeptid patojenik varyantları saptanır. Spondiloperiferal displazide C-Propeptid patojenik varyantları söz konusudur. Stickler sendromuna fonksiyon kaybı mutasyonları neden olur (Tip II kollajen için haployetersizlik)

Sonuç olarak, Tip II kollajenopatiler heterojen bir grup hastalıktır. Etkilenmiş bireylerin boyu normal veya kısa olabilir. Klinik fenotipik özellikler açısından bir spektrum oluştururlar ve bazı tipler arasında fenotipik örtüşme olabilir. İskelet dışı bulgular dikkat edilmelidir.

# ***KISA SÖZEL BİLDİRİLER***

## KS-01 Homozygous Deletion Of Entire Msx1 Gene On Chromosome 4P16.2: A New Phenotype

**Hayriye Nermin Keçeci**[1], Müşerref Başdemirci[2], Hüseyin Çaksen[1]
1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı
2 Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik

Introduction: The transcription factor MSX1, involved in a variety of epithelial-mesenchymal interactions during vertebrate embryogenesis, is crucial as a transcriptional repressor in palatogenesis and odontogenesis. It is also involved in limb formation, nervous system development, and tumor growth inhibition. In several tissues, it has pleiotropic effects. Causative variants in MSX1 gene have been associated with dental agenesis, orofacial cleft, and nail dysplasia, in humans and show autosomal dominant inherited pleiotropic phenotypes with or without cleft palate, non-syndromic cleft lip (CL/P, OMIM #608874, Orofacial Cleft 5, OFC5), non-syndromic dental agenesis (OMIM, #106600 - Tooth Agenesis, Selective, 1; STHAG1), Witkop syndrome (OMIM, #189500). Some of the symptoms of chromosome 4p16.3 deletion syndrome (OMIM, #194190, Wolf-Hirschhorn syndrome; WHS) have been linked to an MSX1 deletion in the critical region. Although homozygous whole gene deletion has never been demonstrated in humans, mice with a homozygous deletion of Msx1 have a complete cleft palate and failure of tooth development. Case: We describe a patient with multiple congenital anomalies (hypertelorism, thick columella, hypoplastic alae nasi, absence of permanent teeth, microtia, very small friable hand and toe nails with pits) who underwent cleft lip-palate surgery and was found to have a homozygous deletion in the entire MSX1 gene (4p16.2) by microarray analysis. WHS was excluded by fluorescence in situ hybridization. His parents are first-degree relatives. Asymptomatic parents had heterozygous deletion for the same region. This gene's homozygous deletion and its consequences have not been reported in the literature. The clinical manifestation of the entire MSX1 gene was described with this patient. In addition to the findings of orofacial cleft, dental agenesis and nail dysplasia associated with MSX1 heterozygous causative variants in our patient, the presence of microtia suggests that all homozygous MSX1 gene deletions may cause a new autosomal recessive phenotype. Conclusion: MSX1 mutations cause different phenotypes depending on their location in the gene. Homozygous deletion of the entire MSX1 gene on chromosome 4p16.2 has not been reported before in humans and may indicate a new phenotype. Functional studies and the reporting of MSX1 homozygous deletions will contribute more to the phenotype.

**Anahtar Kelimeler:** 4p16.2, MSX1, Clinical genetics, Microarray.

## KS-02 Gorlin Sendromlu Çocukta Saptanan Yeni Ptch1 Varyantı

Yasemin Ünal[1], **Ayşe Burcu Doğan Arı**[1], Esra Kılıç[1]
1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Amaç: Gorlin sendromu, PTCH1, PTCH2 ve SUFU genlerindeki inaktive edici mutasyonların neden olduğu odontojenik keratokistler, bazal hücreli karsinom ve iskelet anormallikleri ile karakterize otozomal dominant geçişli bir malformasyon sendromudur. Burada klinik bulguları ile tanı alıp moleküler analiz ile tanısı doğrulanan sporadik PTCH1 mutasyonu saptanan pediatrik bir vaka sunulmuştur. Bulgular: 17 yaşında erkek hasta diş operasyonu öncesi saptanan mandibula ve maksillada multiple keratokistleri olması nedeni ile değerlendirildi. Postnatal dönemde yarık damak-dudak nedeni ile opere olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde makrosefali, frontal belirginleşme, hipertelorizm, pektus deformitesi, skolyoz ve sağ alt ekstremitede kısalık mevcuttu. Klinik şüphe nedeniyle istenen direkt grafide falks serebride kalsifikasyon mevcuttu. Ayrıca bifid kosta ve skolyoz saptandı. Abdominal ultrasonografi ve ekokardiyografi normaldi. Hastadan Gorlin Sendromu ön tanısı ile PTCH1, PTCH2 ve SUFU genlerine yönelik Yeni Nesil Dizileme panel testi istendi. PTCH1 geninde heterozigot c.2560+1G>A (IVS15+1G>A) patojenik mutasyon tespit edildi. PTCH1 genindeki mutasyonlar Sanger dizileme ile doğrulandı. Tartışma ve Sonuç: Gorlin sendromu, odontojenik keratokistler, bazal hücreli karsinom ve iskelet anormallikleri ile karakterize otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Hastalığın tanısı için klinik tanı kriterleri mevcuttur. Major klinik bulgular; ikiden fazla bazal hücreli karsinom ya da 20 yaş altında bir tane bazal hücreli karsinom öyküsünün olması, çenede odontojenik keratokistler (histolojik olarak kanıtlanmış), üç ya da daha fazla palmar veya plantar çukurluk, falks serebri kalsifikasyonu ve birinci derece akrabada Gorlin Sendromu tanısının olmasıdır. Minör bulgular ise makrosefali, konjenital malformasyonlar (yarık dudak veya damak, frontal çıkıntı, kaba yüz hatları ve orta veya ağır hipertelorizm gibi), diğer iskelet anomalileri (Sprengel deformitesi, belirgin pektus deformitesi ve belirgin parmak sindaktilisi gibi), radyolojik anomaliler (sella tursikada köprüleşme, vertebral anomaliler, ellerde ve ayaklarda şekil bozuklukları), overyan fibromalar veya medullablastomdur. Tanı için bir major bulgu ve mutasyon saptanması, iki major bulgu veya bir major ve iki minör bulgu varlığı gerekmektedir. Olgumuzda 2 majör ve saptanan bir mutasyona ek olarak 3 minör bulgu bulunmaktaydı. Her ne kadar Gorlin sendromu tanısı ağırlıklı olarak klinik kriterlere dayansa da çocuk hastalarda erken tanı avantajı sağlamak için tanıda genetik testlerin kullanılması gerekmektedir. Bu vakada moleküler analiz ile sporadik bir vaka teşhis edilmiş ve PTCH1 geninde literatürde daha önce bildirilmemiş bir varyant tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Gorlin Sendromu, PTCH1 varyant, odontejenik kist

## KS-03 Ağır Kifoskolyoz Etyolojisinde Nadir Bir İskelet Displazisi: B3Gat3 İlişkili Linkeropati Sendromu

**Tuğba Daşar**[1], Abdulkerim Kolkıran[2], Abdullah Sezer[2], Esra Kılıç[1]
1 Bilkent Şehir Hastanesi
2 Etlik Şehir Hastanesi

Linkeropatiler iskelet sistemi başta olmak üzere pek çok sistemi etkileyen bir grup nadir hastalıklardır ve proteoglikan sentezinde, kor proteine glikozaminoglikan yan zincirlerinin eklenmesini sağlayan tetrasakkarit bağlayıcı bölgenin sentezinde görev alan enzimlerdeki defektler sonucu oluşmaktadır. B3GAT3 ilişkili linkeropati sendromu boy kısalığı, fasyal dismorfizm, pektus deformitesi, kifoskolyoz, çoklu eklem dislokasyonları, radio-ulnar sinostoz, uzun ve distalde geniş parmaklar ve ayak deformiteleri ile karakterize bir sendromdur ve otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. İlk defa 2013 yılında tanımlanmış ve şimdiye kadar toplam 20 aileden 34 hasta bildirilmiştir. Kliniğimize ağır kifoskolyoz nedeniyle yönlendirilen 14 yaşında bir erkek hastada, boy kısalığı (120 cm, -6.0 SD), mavi sklera, bifid uvula, pektus karinatum, radio-ulnar sinostoz, araknodaktili, geniş parmak distalleri, genu valgum, halluks valgus ve aort kökü dilatasyonu bulguları ile B3GAT3 ilişkili linkeropati sendromundan şüphelenildi. Hastanın 6 yaşındaki kız kardeşinde de boy kısalığı (98 cm, -4.1 SD), aşağı eğimli palpebral aralıklar, mavi sklera, mikrostomi, düşük yerleşimli, posterior eğimli displastik kulaklar, hafif skolyoz, proksimal radius dislokasyonu, radial kemiklerde eğrilik, karpal kemiklerde füzyon, genu rekürvatum, hindfoot deformitesi, pes planus, halluks valgus ve mitral yetmezlik mevcuttu. Kız kardeşe yapılan klinik ekzom sekanslama analizinde B3GAT3 geninde biallelik, daha önce tanımlanmış c.416C>T, (p.Thr139Met) varyantı tespit edildi ve aileye segregasyon çalışması yapıldı. Sonuç olarak, B3GAT3 ilişkili linkeropati sendromu nadir ve klinik olarak oldukça değişken bir iskelet displazisidir ve iki yeni hasta ile bu sendromun klinik spektrumunun genişletilmesi ve farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Linkeropati, B3GAT3, dislokasyon, kifoskolyoz, radio-ulnar sinostoz

## KS-04 Herediter Spastik Parapleji Hastalarının Klinik ve Moleküler Özelliklerinin Tanımlanması

**Fayize Maden Bedel**[1], Özgür Balasar[2], Nagehan Bilgeç[1], Hüseyin Çaksen[1]
1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
2 Konya Şehir Hastanesi

Herediter spastik parapleji, 0.1-9.6/100.000 sıklığında görülen, heterojen, kalıtımsal nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın ana karakteristik özellikleri arasında alt ekstremite güçsüzlüğü yer almaktadır. Otozomal resesif, otozomal dominant ve X'e bağlı kalıtım paterni göstermektedir. En sık otozomal dominant kalıtım paterni gözlenmekte olup, en çok spastik parapleji tip 4'e etyolojisinde yer alan SPAST geni sorumlu tutulmuştur. Otozomal resesif ve X'e bağlı kalırım paterni daha az sıklıkla görülmektedir. Biz de polikliniğimizde herediter spastik parapleji ön tanısı ile izlediğimiz hastalarımızın klinik özelliklerini değerlendirerek, pure ve kompleks tip sınıflamasını yaptık. eşlik eden bulguların taramasını yaparak, değerlendirdiğimiz 8 hastanın moleküler olarak tanılarını doğrulamak amacıyla yeni nesil dizi analizi ile herediter spastik parapleji paneli çalıştık. Hastalarımızın 4'ünde literatürden farklı olarak otozomal resesif kalıtım paternli spastik parağleji tip 15, 2 hastamızda da otozomal resesif kalıtımlı Spastik Parapleji tip 18 olduğunu saptayarak aile olgularının daha ön planda olduğunu gördük. Literatürde otozomal resesif kalıtımlı spastik paraplejinin yaygın nedeni olarak bildirilen ZFYVE26 varyantlarının sebep olduğu hastalık bizim hastalarımızın da yarısında gözlenmekteydi. Ancak bildirilen klinik özellikler literatürden farklılık göstermekteydi. Aile içinde aynı varyantın sebep olduğu hastalığın da farklı şiddette olduğunu saptadık. Ülkemizde akraba evliliğinin sık olması nedeniyle , otozomal resesif kalıtım paternli HSP tiplerini daha yaygın saptanabileceğini, geneotip fenotip ilişkisi açısından yol gösterici veriler elde edilebileceğini düşündük. Daha geniş kaltılımlı hasta serileri ile daha sık rastlanan HSP tiplerinin toplumumuzda farklı olabileceği de kanıtlanacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Herediter spastik parapleji, ZFYVE26

## KS-05 New Cases Of Recently Described Thauvin-Robinet-Faivre Syndrome With A Novel Homozygous Fibp Gene Variant

**Gamze Mutlucan Köseoğlu**[1], Can Koşukcu[2], Esra Kılıç[1]
1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları
2 Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoinformatik Departmanı

Thauvin-Robinet-Faivre syndrome (#617107) is a rare autosomal recessive overgrowth syndrome characterized by intellectual disability, facial dysmorphism, macrocephaly, and variable congenital malformations. It is caused by homozygous or compound heterozygous FIBP gene mutations. The FIBP gene is located on the 11q13.1 region and codes the acidic fibroblast growth factor intracellular binding protein (FIBP), which is involved in the fibroblast growth factor (FGF) signaling pathway. FGF signaling is required for neurogenesis and neuronal precursor proliferation. The FGF controls cell proliferation, differentiation, and migration in embryonic development and in adult life. Overgrowth syndromes consist of a wide spectrum disorders characterized by prenatal and postnatal excess growth in weight and length, often associated malformations, intellectual disability, and neoplastic predisposition. Embryonic tumors are especially common in these syndromes. Thauvin-Robinet-Faivre syndrome is a recently described overgrowth syndrome with typical facial dysmorphic and clinical features. To date, only 4 patients have been reported with this disorder. Herein, 2 new cases of Thauvin-Robinet-Faivre syndrome are reported with overgrowth, intellectual disability, typical dysmorphic signs in one dysplastic kidney, and a novel homozygous FIBP gene variant. Exome sequencing analysis showed that both affected siblings share the same homozygous c. 412-3_415dupCAGTTTG FIBP gene variant. Reporting two new cases with this rare autosomal recessive overgrowth syndrome with a novel FIBP gene variant will support and expand the clinical spectrum of Thauvin-Robinet Faivre syndrome. Also discussed will be the function of FIBP in tumorigenesis and the possible renal tumor susceptibility in heterozygous carriers will be emphasized.

**Anahtar Kelimeler:** Overgrowth, Macrocephaly, Learning disability, FIBP, Renal tumor, exome sequencing

## KS-06 Dermatosparaxis Tip Ehler Danlos Sendromu: Bir Olgu Sunumu

**Ayşe Burcu Doğan Arı**[1], Esra Kılıç[1]
1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş: Ehler Danlos sendromu eklem hipermobilitesi, cilt hiperekstansibilitesi, anormal yara yeri iyileşmesi ve doku kırılganlığı ile seyreden heterojen bir gruptur. Dermatosparaxis tip Ehler Danlos sendromu daha ağır cilt bulguları ile karakterize, gevşek ve kırılgan bir cilt, herni ve dismorfik yüz bulguları ile seyreden otozomal resesif bir hastalıktır. Prokollajen N-terminal proteinaz defektine neden olan, kromozom 5q35 üzerinde yer alan ADAMTS2 genindeki biallelik varyant ile ortaya çıkmaktadır. Burada eklem hipermobilitesi, cilt hiperekstansibilitesi, yaygın ekimozları, rizomelik kısalığı, dismorfik yüz bulguları olan, klinik ve radyolojik bulguları ile tanınıp, dış merkez ekzom verisi yeniden analiz edilerek tanı alan bir olgu sunulacaktır. Olgu: 1 yaş 10 aylık kız hasta, G2Y2 34 hafta 2190 gr NSVY ile doğmuş. Prematür membran rüptürü öyküsü olan hasta 40 gün yoğun bakım tedavisi almış. Kistik fibrozis, hipotroidi tanıları olan hastanın soygeçmişinde, anne babanın 1. derece kuzen olduğu öğrenildi. Hastanın vücut ağırlığı 7 kg (-3.6 sds), boy 71 cm (-3.7 sds), baş çevresi 45 cm (-1.8 sds) şeklindeydi. Fizik muayenede ön ve arka fontanel açıklığı, trigonosefali, hipertelorizm, strabismus, burun kökü basıklığı, gingival hiperplazi, seyrek saç, ciltte hiperelastisite, yaygın morluk, eklemlerde hipermobilite, umblikal herni, brakidaktili, rizomelik ekstremite kısalığı, kliteromegali ve hipotonisite saptandı. Hastanın tam kan sayımı, biyokimyasal testleri normaldi. Direk grafilerinde wormian kemik görünümü, metafizyal genişleme, rizomelik kısalık, brakidaktili saptandı. Ultrasonografide hepatosteatoz, sol böbrekte grade 2 dilatasyon saptanan hastanın, göz muayenesinde strabismus olduğu, oftalmolojik muayenesinin normal olduğu öğrenildi. Ekokardiyografide eser MY saptanan hastanın, çekilen EEG'si normaldi. Hastamızda mevcut klinik ve radyolojik bulgularla ön tanı olarak Dermatosparaxis tip Ehler Danlos sendromu düşünülerek incelenen dış merkez ekzom analizi verisinde, ADAMTS2 gen dizi analizinde c.1102C>T p.Arg368Trp homozigot varyant ve CFTR geninde c.328G>C p.Asp110His homozigot patojenik varyant saptandı. Segregasyon analizi devam ediyor. Sonuç: Ehler Danlos sendromu klinik bulgular ve genetik heterojenite gösteren bir bağ dokusu hastalığıdır. Dermatosparaxis tip Ehler Danlos sendromu eklem hipermobilitesi, cilt hiperekstansibilitesi, anormal yara yeri iyileşmesi ve doku kırılganlığı, herni,dismorfik yüz bulguları, ekstremite bulguları, zihinsel yetersizlik ile seyreden otozomal resesif bir hastalıktır. Eşlik eden morbiditelerin varlığı ve şiddetine göre prognoz değişkenlik göstermektedir. Tanının moleküler olarak doğrulanması, ekzom analizi verilerinin klinik farkındalık eşliğinde değerlendirilmesi,genetik danışmanlık ve preimplantasyon genetik tanı imkanlarının sağlanması açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ehler Danlos Sendromu, Dermatosparaxis Tip, Ekzom Analizi, ADAMTS2

## KS-07 Roberts Fokomeli Sendromu: Bir Olgu Sunumu

**Ayşe Burcu Doğan Arı**[1], Esra Kılıç[1]
1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş:Roberts fokomeli sendromu tetrafokomeli, prenatal-postnatal büyüme geriliği, kraniyofasiyal anomaliler, mikrosefali ve zihinsel yetersizlik ile karakterize nadir görülen, otozomal resesif aktarılan bir hastalıktır. 8p21 kromozomunda yer alan ESCO2 genindeki biallelik patojenik varyantlar ile ortaya çıkmaktadır. ESCO2 geni kardeş kromatid kohezyonunu düzenlemekten sorumlu asetiltransferaz aktivitesine sahip bir protein kodlamaktadır. Burada tetrafokomeli, prenatal-postnatal büyüme geriliği, kraniyofasiyal anomalileri olan, klinik ve radyolojik bulguları ile tanınıp, ESCO2 gen dizi analizi ile tanısı doğrulanan Roberts fokomeli sendromu olgusu sunulacaktır. Olgu:7 aylık erkek hasta,G5Y2 37+3 hafta 1520 gr (-4.7 sds), boy 41 cm (-3.3 sds) ve baş çevresi 30 cm (-3.1 sds) C/S ile doğmuş.Prenatal tarama testleri normal olan ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastada ultrasonografide ekstremite kısalığı saptanmış.Annenin 6-7-17 haftalık gebelik kayıpları mevcuttu.17 haftalık gebelik kaybında şüpheli iskelet displazisi bulguları kaydedilmişti.Soygeçmişinde 1. derece kuzen olduğu öğrenildi.Hastanın fizik muayene bulgularında mikrosefali, üçgen yüz görünümü,hipertelorizm,proptozis, frontal bölgede hemanjiom, basık burun kökü, hipoplazik ala nazi, düşük kulak, mikrognati, tetrameromeli, her iki elde oligodaktili, sol elde preaksiyel skin tag, ayak parmaklarında overriding ve hipospadias olduğu görüldü.Ekstremite grafilerinde bilateral humerus ve femur distalinin geniş olduğu, bilateral ulna ve radius'un olmadığı, üst extremitede 4 metakarpal kemik olduğu, bilateral tibiada kısalık ve bowing olduğu, bilateral fibulanın olmadığı saptandı. Transfontanel ultrasonografide periventriküler beyaz cevherde ekojenite artışı, korpus kallozum orta hatta ince olarak saptanan hastanın, abdomen ultrasonografisi bilateral milimetrik kristaloid olarak rapor edildi. Oftalmolojik muayenesi normal olan hastanın, ekokardiyografisi 2. derece MY, PFO, PDA olarak rapor edildi. Hastanın 7 aylık kilosu 3700 gr (-4.7 sds), boyu 46 cm(-7.7 sds), baş çevresi 36 cm (-5.3 sds) idi. Kromozom analizi ve mikrodizin analizi normal olarak rapor edildi.Hastamızda yenidoğan döneminde klinik ve radyolojik bulgularla Roberts fokomeli sendromu düşünülerek istenilen ESCO2 gen dizi analizinde, c.879_880del p.R293Sfs*7 homozigot, literatürde daha önce bildirilmiş patojenik varyant saptandı. Sonuç:Roberts fokomeli sendromu prenatal-postnatal büyüme geriliği, mikrobrakisefali, kraniyofasiyal bulgular, yarık damak-dudak, hipomeli, tetrafokomeli,oligodaktili,brakidaktili, kardiyak anomaliler, renal anomaliler, hipospadias,inmemiş testis, zihinsel yetersizlik ile seyreden otozomal resesif aktarılan malformasyon sendromudur. Prognoz klinik bulguların şiddetine ve sistem tutulumuna bağlıdır. Tetrafokomeli,büyüme geriliği, kraniyofasiyal bulguları olan hastalarda Roberts fokomeli sendromu mutlaka akla gelmelidir. Klinik farkındalıkla beraber, tanının moleküler olarak doğrulanması; hastalara genetik danışmanlık verilmesi ve tekrarlama riskinin azaltılması açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Roberts Sendromu, Tetrafokomeli, İskelet Displazisi,ESCO2

## KS-08 Olgu Sunumu: Meier Gorlin Sendromu Tip 7

**Duygu Çetinkaya**[1], Esra Kılıç[1]
1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Meier Gorlin Sendromu intrauterin başlangıçlı büyüme ve gelişme geriliği, mikrotia, patella yoluğu ile karakterize kalıtsal nadir bir hastalıktır.İlk olarak 1959 yılında Meier ve Rithchild tarafından tanımlanmıştır. Hücre bölünmesinin başlangıç aşamasında helikaz kompleksinde görevli proteinleri kodlayan ORC1,ORC4,ORC6,CTD1,CTC6,MCM5,CDC45 ve GMNN genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Burada kliniğimizde takip ettiğimiz iki Meier Gorlin Sendromu tip 7 olgusu sunulacaktır. Olgu 1:3yaş 8 aylık erkek hasta birinci derece kuzen evliliği olan anne ve babanın 3.çocugu olarak 40 hafta 2700 gr C/S ile doğmuştu.Anal atrezi, kraniyosinositoz ve dismorfik yüz bulguları nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde değerlendirildi. Fizik muayenesinde turribrakisefali, palpebral aralıklar dar ve aşağı eğimli, orta yüz hipoplazisi,mikrotia,kulak heliksleri displastik ve arkaya dönüktü,ambigus genitalya vardı. 16 aylıkken bağımsız yürümeye başlamıştı ve 2-3 kelimesi vardı, konuşması anlaşılır değildi.18 aylık antropometrik ölçümlerinde kilo:8kg -3,65SDS,boy:80cm -1,68SDS,baş çevresi:44cm-4,61SDSidi. Hipotiroidi nedeniyle tedavi alıyordu. Abdominal ultrason ve elektrokardiyografide organ anomalisi yoktu. Beyin tomografisinde tüm fontaneller kapalı olarak değerlendirildi. Hastanın yapılan kromozom analizi, 46,XY ve mikrodizin analizi ve FGFR2 geni dizi analizi normaldi. Hastaya yapılan ekzom analizinde CDC45 geni 17.ekzonunda c.1522C>T p.(Arg508Trp) homozigot patojenik varyant tespit edildi. Hastada tespit edilen varyant Sanger ile doğrulandı ve segregasyon analizi yapıldı. Olgu 2: 5 yas 10 aylık kız hasta mikrosefali ve boy kısalığı nedeniyle başvurdu. Birinci derece kuzen evliliği olan anne ve babanın 3. çocuğu olarak 30 haftalık 1000 gr olarak doğmuştu. Antropometrik ölçümlerinde kilo:13 kg -3,2 SDS, boy:104 cm -2,2SDS,baş çevresi:45.5cm-5 SDS idi. Fizik muayenesinde mikrosefali, turribrakisefali,mikrotia,hipertelorizm,basık burun kökü, mikromeli vardı. Radyolojik görüntülemelerde organ anomalisi yoktu. Kafa grafisinde dövülmüş bakır manzarası dikkat çekiciydi, lateral diz grafisinde patella görülmedi. Hastanın nöromotor gelişim basamakları hafif geriydi. Hastanın tipik klinik bulguları ile MGS tip 7 düşünüldü. Kromozom analizi 46,XX ve mikrodizin analizi normal olan hastaya ilk olgu ile aynı ilçeden gelmesi nedeniyle bilinen mutasyon Sanger yöntemi ile çalışıldı ve homozigot varyant tespit edildi. Burada aynı ilçeden gelen ve aralarında akrabalık bağı olmayan aynı varyantı taşıyan iki ayrı MGS Tip 7 vakası tanımlandı, bu durumun kurucu etkisi olabileceği düşünüldü. Bu çok nadir malformasyon sendromunu sunarak klinik farkındalığı arttırmak ve tanısal spektrumu genişletmek amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Meier Gorlin Sendromu,Mikrosefali

## KS-09 Olgu Sunumu: Floating-Harbor Sendromu

**Duygu Çetinkaya**[1], Esra Kılıç[1]
1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

1973-1974 yıllarında iki ayrı vakada ilk kez tanımlanan Floating-Harbor Sendromu vakaların bildirildiği hastanelerden adını almıştır. Floating-Harbor Sendromu tipik yüz bulguları, orantılı boy kısalığı, konuşma gecikmesi ve kemik yaşında gerilik ile seyreden nadir kalıtsal bir hastalıktır. SCARP genindeki heterozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. SRCAP geni SNF2 ilişkili CREBBP aktivatör proteini kodlar. Bu protein hücre büyümesi ve bölünmesinde düzenleyici görev alır. Burada çocuk genetik polikliniğine konuşma bozukluğu ve dismorfik görünüm sebebiyle başvuran ve klinik bulguları ile tanı alan Floating-Harbor Sendromu olgusu sunulacaktır. Olgu: 9 yaş 4 ay erkek hasta aralarında akrabalık bağı olmayan sağlıklı anne ve babanın beşinci çocuğu olarak 40 haftalık sezeryan doğum ile 3000 gr ağırlığında doğmuştu. Küvöz bakımı öyküsü yoktu. Erken gelişim basamaklarında gerilik nedeniyle takip edilen hasta hiperaktivite ve dikkat eksikliği nedeniyle tedavi alıyordu. Hastanın çocuk genetik polikliniğine başvurusu sırasında va:23 kg -1.5 SDS ,boy:118 cm -2.2 SDS, kulaç boyu:111 cm, baş çevresi:52 cm 0.1 SDS olarak ölçüldü. Fizik muayenede üçgen yüz, derin yerleşimli gözler, belirgin burun kökü, düşük yerleşimli kulak dikkat çekmekteydi. Hastanın ekokardiyografi ve abdomen ultrason görüntülemelerinde organ anomalisi yoktu. İşitme testi normaldi. Ezotropya nedeniyle göz bölümü takibindeydi. Hasta bilişsel gecikme ve konuşma gecikmesi nedeniyle özel eğitim alıyordu. Hastanın kromozom analizi 46,XY normal karyotip olduğu görüldü. Hastada hemizigot premutant Fragyl X taşıyıcılığı tespit edildi. Hastanın mikrodizin analizi normaldi. Hastaya boy kısalığı, dil ve bilişsel gecikme, dismorfik bulguları nedeniyle Floating-Harbor sendromu ön tanısı ile yapılan SRCAP geni dizi analizinde SRCAP geninde c.7330C>T p.(Arg2444Ter) varyantı heterozigot olarak tespit edildi. Bulunan varyant veri tabanlarında patojenik olarak sınıflandırılmıştı. Hastanın annesinde Fragyl X sendromu için taşıyıcılık tespit edildi, aileye genetik danışma verildi. SRCAP genindeki varyant için segregasyon analizi devam ediyor. Yeni bir Floating-Harbor sendromu vakası sunarak klinik spektrumu genişletmeyi ve klinik farkındalığı arttırmayı amaçladık. Tanının moleküler olarak doğrulanması da doğru klinik yaklaşım ve genetik danışma imkanı açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Floating-Harbor Sendromu, Boy kısalığı

## KS-10 Novel Npr2 Mutation In Three Siblings In An Afghan Family: Acromesomelic Dysplasia, Maroteaux Type

**Burcu Yeter**[1]
1 Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Acromesomelic dysplasia, Maroteaux type (AMDM, omim # 602875) is a rare autosomal recessive skeletal dysplasia characterized by severe disproportionate short stature, joint laxity, brachydactyly, facial dysmorphism, and normal intelligence. Some of the affected patients may also have neuromotor developmental delay. In this report, three siblings of Afghan origin with consanguineous marriage with novel missense homozygous mutation in NPR2 gene are presented. A 6-year-old elder sister was admitted to the genetics outpatient clinic with complaints of inability to walk, short stature, and the other 4-year-old monozygotic twin brothers with short stature. Prenatal and natal history of patients are unreliable. In the physical examination of patients relative macrocephaly, midface hypoplasia, prominent forehead, depressed nasal bridge, short nose, upturned nose, short neck, acromesomelia, redundant skin on the fingers and large great toes were noted. Body measurements of the patients were respectively: BW: 9 kg (-8.2 sds), Height: 74 cm (-9 sds), HC: 49 cm (-2 sds); BW: 10 kg (-4.4 sds) Height: 80 cm (-5.6 sds) HC:50 cm (23.p) and BW: 11 kg (-3.5 sds) Height: 80 cm (-5,6 sds) HC: 52 cm (72.p). None of them had intellectual disability, and the older sibling had neuromotor developmental retardation. Radiological evaluation revealed shortness of the long bones, metaphyseal flaring of the long tubular bones, radial bowing, oval-shaped appearance and anterior wedging in the thoracolumbar vertebrae, central protrusion of the lumbar vertebrae, relative hypoplasia of the bacillary part of the ilium, short metacarpals and phalanges, and cone-shaped epiphyses. Routine metabolic tests, echocardiograms, abdomen ultrasonographies and eye examinations of the patients were normal. As a result of clinical findings and radiological evaluation, AMDM was considered as a preliminary diagnosis in the patients, and NPR2 whole gene sequence analysis was performed. Homozygous c.412A>G (p.Thr138Ala) variant was detected in exon 1 of NPR2 gene (NM_003995.4). The variant was confirmed by sanger sequence analysis and it was shown that the parents were carriers. AMDM should be kept in mind in patients with severe short stature, typical facial dysmorphism and radiological findings.

**Anahtar Kelimeler:** NPR2; Acromesomelic Dysplasia, Maroteaux type; skeletal dysplasia; facial dysmorphism

## KS-11 Sf3B4 Geninde Novel Mutasyon Saptanan Nager Sendromlu Bir Olgu

**Özge Ağlamış Şenel**[1], Duygu Çetinkaya[1], Esra Kılıç[1]
1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Nager akrofasiyal dizostozis (#154400) nadir görülen ve sporadik olan, kraniyofasiyal ve ekstremite bulguları ile karakterize bir malformasyon sendromudur. Aşağı eğilimli palpebral fissürler, malar hipoplazi, mikrognati, mandibüler hipoplazi, displastik kulaklar, dış kulak yolu atrezisi gibi kraniyofasiyal bulgular ile başparmak aplazisi/hipoplazisi, radius aplazisi/hipoplazisi gibi çoğunlukla üst ekstremiteyi tutan preaksiyel ekstremite bulguları başlıca klinik özelliklerdir. Olguların yaklaşık yarısından kromozom 1q21.2'de yer alan SF3B4 genindeki heterozigot varyantlar sorumludur. SF3B4 geni splisozomal ilişkili protein olan SAP49'u kodlar. SAP49 proteini transkripsiyon, translasyon, hücre içi sinyal iletimine etki ederek; osteoblastlar ve kondrositlerin oluşumunda görevlidir. Zeka genellikle korunmuştur. Literatürde 100 civarı olgu bildirilmiştir. Otozomal dominant formda kalıtılmaktadır. Bu olguda yenidoğan döneminde tanı alan bir olgu sunulacaktır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmekte olan 2 haftalık erkek hasta dismorfik bulgular ve ekstremite defektleri nedeni ile danışıldı. Hasta aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne babanın ilk çocuğu olarak 37 haftalık 2370 gram olarak doğmuştu. Doğar doğmaz entübe edildiği öğrenildi. Antenatal öyküsünde teratojen maruziyeti bulunmamakta idi. Vücut ağırlığı: 2400 gram (-2,6 SDS), vücut boyu: 47 cm (-2 SDS), baş çevresi: 35cm (-1 SDS) saptandı. Fizik muayenede aşağı eğilimli palpebral fissürler, zigomatik kemik hipoplazisi, mandibüler hipoplazi, retromikrognati, temporomandibüler eklem hareketlerinde kısıtlılık, bilateral displastik küçük kulaklar, bilateral dış kulak yolu atrezisi, sol koanal atrezi, bilateral el başparmaklarında agenezi olduğu görüldü. Alt ekstremitelerinde belirgin patoloji izlenmedi. Hastanın gastrostomi ve trakeostomisi mevcuttu. Nörolojik muayenede hafif hipotonik olduğu görüldü. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinde patoloji saptanmadı. Direkt radyografilerinde sol radius aplazisi ve bilateral el başparmak agenezisi görüldü. Transfontanel ultrasonografisinde cavum septum pellucidum varyantı saptandı. Abdominal ultrasonografi doğaldı. Ekokardiyografisinde sekundum ASD ve PFO mevcuttu. Hastaya yapılan kromozom ve mikrodizin analizi normaldi. Hastada tipik kraniyofasiyal bulgular, preaksiyel ekstremite deformiteleri ve radyolojik bulgular eşliğinde Nager sendromu düşünüldü. SF3B4 dizi analizinde c.737dupC p.(V247Sfs*239) novel heterozigot varyant saptandı. Yapılan segregasyon analizi sonucunda varyantın denovo olduğu gösterildi. Bu olgu sunumu ile Nager sendromu tipik bulguları olan hastada daha önce literatürde bildirilmemiş bir varyant tanımlayarak literatüre katkıda bulunmak, kraniyofasiyal malformasyonları olan hastalarda klinik farkındalık durumunda moleküler analizle tanının doğrulanmasının uygun klinik yaklaşım ve genetik danışma imkanını sağlayabileceğini vurgulamak amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nager Sendromu, Akrofasiyal Dizostozis, SF3B4

## KS-12 Herediter Spastik Parapleji Tanısıyla Takip Edilen Polg Geninde Patojenik Varyantın Saptandığı Mngie Olgusu

**Sibğatullah Ali Orak**[1], Çisil Çerçi Kubur[1], Muzaffer Polat[1], Havva Yazıcı[2]
1 Manisa Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
2 Ege Üniversitesi Çocuk Metabolizma Bölümü

Giriş: Herediter Spastik Parapleji (HSP), mesane tutulumuyla birlikte spastik parapleji tek klinik bulgu ise klinik olarak "saf" formlara ve ek nörolojik veya sistemik anormallikler varsa "komplike" (veya karmaşık) formlara ayrılır. Çoğu durumda HSP, bacak zayıflığı ve spastisitenin neden olduğu yürüme bozukluğunun yanı sıra canlı tendon refleksleri ve ekstansör plantar (yani Babinski) yanıtları gibi diğer kortikospinal belirtilerle ortaya çıkar. Spastisite genellikle simetriktir. Ek olarak, duyusal şikayetler genellikle minimum düzeyde olsa da, bacaklarda hafif dorsal kolon bozukluğu ve distalde azalmış titreşim hissi olabilir. HSP'de pes kavus ve çekiç parmak görülebilir. POLG geni mitokondriyal genomun replikasyonundan sorumlu mitokondriyal DNA polimerazı kodlar. Mutasyonları değişken fenotiplere neden olabilmekte. POLG'deki mutasyonlar, erken çocukluk döneminde mitokondriyal DNA (mtDNA) tükenme sendromlarına veya mtDNA silinmelerinden kaynaklanan daha geç başlangıçlı sendromlara neden olabilir. POLG mutasyonları, popülasyonun %2 kadarının taşıdığı, kalıtsal mitokondriyal bozuklukların en yaygın nedenidir. POLG mutasyonlarının neden olduğu başlıca altı hastalık, en şiddetli fenotiplerden biri olan Alpers-Huttenlocher sendromu (Yaşamın ilk 3 yılında ortaya çıkan çocukluk çağı miyoserebrohepatopati spektrumu olarak ortaya çıkar) miyoklonik epilepsi miyopati duyusal ataksisi; ataksi nöropati spektrumu; otozomal resesif ilerleyici dış oftalmopleji; ve otozomal dominant ilerleyici dış oftalmopleji şeklindedir. MNGİE (Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalopati) benzeri klinik tabloda bunlardan birisidir. Amaç: HSP tanısıyla takip edilen bir olguda ek klinik bulguları nedeniyle yapılan incelemede ikinci bir kalıtımsal hastalık olarak POLG geninde patojenik varyantın saptandığı olguyu sunmak istedik. Olgu: 17 yaşında erkek hasta parmak ucunda yürüme, uzun mesafe yürüyememe şikayeti mevcuttu. Akraba evliliğnden doğmuş olan olgunun nöromotor gelişim geriliği ile 2,5 yaşında yürüdüğü öğrenildi.Hastanın fizik muaynesinde kaşeksi, bilateral adduktörler ve gastroknemius kasında spastisite artışı ve sol ayakta pes kavus deformitesi mevcuttu. Hastanın rombergi pozitifti. Yapılan EMG'de alt ağırlıklı hafif düzeyde sensorimotor polinöropati ile uyumluydu. Kranial MRG'da periventriküler beyaz cevherde hiperintensite ve globus pallidusta hipointensite izlendi. Hastanın bakılan WES' te SPG11 geni NM_025137.4 c.5175del(p.Ala1726GlnfsTer112) Homozigot (Patojenik), POLG geni; NM_002693,3 c.3139C>T (p.Arg1047Trp) Homozigot (Yüksek olasılıkla patojenik) saptandı. Hastanın yapılan sanger sekanslamada anne ve babada her iki gende taşıyıcılık saptandı. İki kalıtımsal hastalığın birarada bulunduğu hastanın çocuk metabolizma ile beraber izlemi planlandı. Sonuç: Ön tanıyla açıklanamayan zengin sistemik bulguların varlığında hastada eşlik eden ikinci bir hastalık aranmalıdır. WESle bu hastaların tanı alma olasılıkları artmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** MNGİE, Herediter Spastik Parapleji, Lökoensefalopati

## KS-14 Kardiyak Bulguların Eşlik Ettiği 2 Fokal Dermal Hipoplazi Olgusu: Porcn Geninde 2 Novel Variant

**Nagehan Bilgeç**[1]
1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Goltz sendromu olarakta bilinen Fokal dermal hipoplazi (FDH) (MIM#305600), ektoderm ve mezodermi tutan X'e bağlı dominant kalıtım gösteren multisistemik bir hastalıktır. Ciltte hipo-hiperpigmente leke, nodüler yağ herniasyonu, displastik tırnaklar şeklinde karakteristik ektodermal bulgular, sindaktili, ektrodaktili, uzun kemik redüksyon defektleri şeklinde uzuv anomalileri, mikroftalmi, anoftalmi, kolobom, nistagmus gibi göz anomalileri, cilt ve muköz membranlarda verrüköz papillomlar, diş bulguları ile karşımıza çıkar. FDH den Xp11.23 bölgesindeki PORCN genindeki patojenik değişiklikler ve çok nadiren de bu bölgedeki delesyonlar sorumludur. Amaç: FDH olguları X inaktivasyonu ve mosaisizm nedenli fenotipik varyasyon göstermektedir. Fenotipik olarak farklı özelliklere sahip FDH li olgularımızı sunmak istiyoruz. Olgular: Hastamızın ilki 2,5 aylıkken dismorfik bulguları olması üzerine tarafımıza konsülte edildi. 3 günlükken hemitrunkus, arkus aorta ve isthmus hipoplazisi, sekundum ASD ve patent duktus aorta nedenli opere olan kız hastanın fizik muayenesinde fasiyel asimetri, iris kolobomu, basit kulak, ektrodaktili, sindaktili, mikrosefali ve gelişim geriliği bulguları vardı. Hastanın kromozom analizi ve moleküler karyotipleme sonuçları normaldi. Yapılan WES analizinde PORCN (NM_203475.3) geninde daha önce bildirilmemiş c.1225C>T varyantı heterozigot olarak tespit edildi. Anne ve babanın segregasyon analizinde patojenik varyant saptanmadı. Bu sebeple olgumuz de novo olarak kabul edildi. Diğer olgumuz dismorfik yüz bulguları ve karakteristik cilt bulguları nedeniyle 4 yaşında klinik FDH tanısı almış olup 13 yaşında kliniğimizde değerlendirildi. Fizik muayenesinde fasiyel asimetri, sağ mikroftalmi, sol iris kolobomu, sağ gözde pitoz, mikroretrognati, simple kulak, sol el 5. Parmakta kamptodaktili, sağ ayak 3-4. Parmakta parsiyel sindaktili, ciltte yaygın atrofik skar, telenjiektazi, dudakta papillom vardı. Eşlik eden sekundum atrial septal defekt vardı. Yapılan WES analizinde PORCN (NM_203475.3) geninde daha önce bildirilmemiş c.1251+1G>A varyantı heterozigot olarak tespit edildi. Anne ve babanın segregasyon analizinde patojenik varyant saptanmadığından olgumuz de novo olarak kabul edildi. Sonuç ve Öneriler: Olgumuzun literatürde bildirilen cilt, uzuv ve göz bulgulara ek kardiyak bulgularının olması dikkat çekicidir. Genotip fenotip korelasyonu literatürde bildirilmemiş olup, tanımlanan novel varyantların bu ilişkiyi saptamada katkısı olacağı düşünülmektedir. Oldukça nadir görülen bu hastalık hakkında yeni vakaları sunarak literatüre katkı sağlayabileceğimizi düşündük.

**Anahtar Kelimeler:** Fokal dermal hipoplazi, PORCN geni

## KS-15 Beşinci Metakarpal Kemikte Kısalıktan Trikorinofalangeal Sendroma

**Tuğba Daşar**[1], Esra Kılıç[1]
1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Trikorinofalangeal sendrom (TRPS), seyrek saç-kaş, armut şekilli burun, dental anomaliler, boy kısalığı ve koni şekilli epifizlerle karakterize, TRPS genindeki biallelik mutasyonlar sonucu oluşan nadir bir sendromdur. Sıklığının yaklaşık olarak 2-10/ 1 000 000 olduğu düşünülmektedir. On yaşında bir kız hasta kliniğimize her iki elde beşinci metakarpal kemiklerde kısalık nedeniyle yönlendirildi. Hastanın bilinen ek hastalığı yoktu ve nöromotor gelişim yaşına uygun şekilde ilerlemişti. Hastanın boyu 131.5 cm (-0.9 SD) idi. Hastanın fizik muayenesinde saçlarının hafif seyrek, kaşlarının ince, burun ala nazilerinin hafif hipoplazik, dudaklarının ince olduğu görüldü. Çene üzerinde horizontal indentasyon mevcuttu ve dişlerde yerleşim anomalileri izlendi. El parmaklarında çarpıklık olan hastadan TRPS şüphesiyle el grafisi istendi ve koni şekilli epifizler saptandı. Hastanın herhangi bir şikayeti olmayan annesi de değerlendirildiğinde saçlarda ve kaşlarda hafif seyreklik, el parmaklarında çarpıklık olduğu görüldü. Annenin boyu 150 cm idi ve burun yapısı ve dişleri normaldi. Annenin de çekilen el grafisinde delta metafizler izlendi. Hastamıza TRPS ön tanısıyla TRPS dizi analizi yapıldı ve daha önce bildirilmemiş c.3738T>G (p.His1246Gln) varyantı heterozigot olarak tespit edildi. Aynı varyant annede de mevcuttu. TRPS nadir bir sendrom olmakla birlikte sendromun tipik yüz bulguları ve eşlik eden koni şekilli epifiz bulgusu ile hastalar kolayca tanınabilmektedir. Ancak sendromun tipik bulgularının olmadığı hastalarda ayrıntılı bir fizik muayene sendromun tanınmasını sağlayabilecek ipuçları verebilmekte ve gereksiz testlerin yapılmasını önlemektedir. Bu çalışmada silik bulgulara sahip olup TRPS tanısı almış anne-kız olguları sunulmuş ve yeni bir varyant ile sendromun fenotip-genotip yelpazesi genişletilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** TRPS, armut burun, koni epifiz, seyrek saç

## KS-16 Alms1 Geninde Novel Mutasyon Saptanan Alström Sendromu Tanılı Çoklu Organ Hasarı Olan 2 Olgu

**Özlem Anlaş**[1], Didem Gülcü Taşkın[2]
1 Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik
2 Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji

Giriş: Alström sendromu cone-rod distrofi, obezite, insülin direnci, diabetes mellitus, progresif sensörinöral işitme kaybı, dilate veya restriktif kardiyomiyopati ve progresif pulmoner, hepatik ve renal disfonksiyonla karakterize siliopati grubundan otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinden bir silier protein olan ALMS1 proteinindeki mutasyonlar sorumludur. Amaç: Bu bildiride 13 ve 18 yaşlarında tanı alan, çoklu organ hasarı olan ve ALMS1 geninde novel mutasyon saptanan 2 kardeş literatüre kazandırılmak istenmiştir. Olgular: 13 yaş erkek hasta. Fizik muayenede brakisefali, düşük alın saç çizgisi, alın kırışık, kaşlar seyrek, gözler derin yerleşimli, mikroftalmi, nistagmus, supraorbital bölge belirgin, burun büyük ve kaba, kaba yüz görünümü, üst dudak ince, alt dudak belirgin, kulaklar belirgin saptandı. Görme kaybı, işitme kaybı, diabetes mellitus, hepatosplenomegali, özefageal varisler, intra-ekstrahepatik safra kanallarında belirgin dilatasyon, dalakta genişlemiş variköz venler hastada saptanan diğer bulgulardı. Anne baba 1. kuzen evliliği olan hastanın 2 tane daha benzer kardeş öyküsü mevcuttu. ALMS1 geni dizi analizi sonucunda c.7043delA (p.Asn2349Ilefs*25) homozigot varyantı saptanmıştır. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiş novel varyanttır. Anne baba varyant açısından heterozigot saptandı. 18 yaşındaki kadın hastada da aynı mutasyon homozigot saptandı. Sonuç: Alström Sendromu, insidansı 1/1.000.000 olan nadir ve kompleks bir genetik tablodur. Hastalıktan sorumlu olan ALMS1 proteini, enerji metabolizmasında, hücre içi sinyal trafiğinde, silyer fonksiyonlarda, hücre döngüsü kontrolünde ve adiposit diferansiyasyonunda görevlidir. Bu proteinde fonksiyonun kaybına neden olan mutasyonlar hücre içi ve hücrelerarası sinyal yolaklarında bozukluğa, silier disfonksiyona neden olmaktadır. Sinyal yolaklarındaki bu disfonksiyon iştahın hipotalamik kontrolünde ve insülin metabolizmasında bozukluğa bağlı obezite ve diyabete, silyer disfonksiyon görme ve işitme kaybı, akciğer ve böbrek anomalilerine neden olmaktadır. Portal hipertansiyon, özefagus varisleri, hepatik ensefalopatiye neden olabilmektedir. Hastalığın nadir ve kompleks oluşu hastalığın tanınmasında zorluğa, yanlış veya geç tanıya yol açabilmektedir. Çoklu organ yetmezliklerinin önlenebilmesi ve hastaların yaşam kalitesinin arttırılabilmesi için Alström tanısının olabildiğince erken konularak multidisipliner bir yaklaşım sergilenmesi son derece önemlidir. Burada geç tanı alan ve çoklu organ disfonksiyonları gözlenen 2 olgu bildirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Alström Sendromu, ALMS1 geni, novel mutasyon, siliopati

## KS-17 Nadir Görülen Larp7 Geni İlişkili Alazami Sendromlu 3 Olgunun Değerlendirilmesi

**Gökcen Karamık** [1], Nuray Öztürk[1], Öznur Yılmaz Bayer[1], Özgür Erkal[2], Nadide Cemre Randa[2], Tarkan Kalkan[2], Banu Nur[1], Ercan Mıhcı[1]
1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
2 Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Antalya, Türkiye

GİRİŞ: Alazami sendromu (ALAZS,OMIM #615071), ağır büyüme-gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik ve tanınabilir yüz özellikleriyle karakterize, çok nadir otozomal resesif bir sendromdur. İlk kez 2012 yılında rapor edilmiştir. Kromozom 4q25'te La ribonükleoprotein 7 (LARP7) genindeki biallelik fonksiyon kaybı varyantlarından kaynaklanır. Bugüne kadar moleküler olarak doğrulanmış 50'den az kişi rapor edilmiştir. ALAZS'den etkilenen iki aileden üç olgu tanımladık. OLGULAR: Tüm olgular nöromotor gerilik, büyüme geriliği, dismorfik yüz özellikleri nedeniyle yönlendirildi. Olgu 1 (13yaş,erkek) ve Olgu 2 (20 yaş,kız) anne-baba akrabalığı bulunan iki kardeşti. Prenatal, natal öykülerinde özellik bulunmamaktaydı. Her ikisinin de nöromotor ve konuşma geriliği belirgindi. Fizik muayenelerinde kilo, boy, baş çevresi <3p'di. Olgu 1'in afebril nöbet öyküsü vardı. Çoklu besin alerjisi ve sık hastalanması nedeni ile takipteydi. MR'ında korpus kallozum agenezisi saptandı. Olgu 2'de epilepsi mevcuttu, antiepileptik ilaç kullanıyordu. MR'ında anomali görülmedi. İki kardeşin hiperaktivite, kaygı gibi davranışsal anormallikleri göze çarpmaktaydı. Genel kan tetkikleri, kromozom analizi ve organ anomalisi taramaları normaldi. Olgu 3 (5yaş,kız) aralarında akrabalık bulunmayan anne-babadan zamanında 2350 gr doğmuştu. Fizik muayenesinde kilo, boy, baş çevresi 3p altındaydı. Nöbeti bulunmamaktaydı. MR'ı normaldi. Metabolik taraması, kromozom ve array analizi, EKO, batın USG sonuçları normaldi. Olguların malar hipoplazi, düşük kulaklar, derin yerleşimli gözler, geniş burun, düz ve geniş burun köprüsü, kısa filtrum, makrostomi, geniş ağız, dolgun dudaklar gibi belirgin ortak dismorfik özellikleri vardı. Yapılan tüm ekzom analizinde LARP7 geninde Olgu 1 ve 2'de patojenik yeni homozigot varyant (NM_015454.2,c.1056_1057del) ve Olgu 3'te patojenik biri yeni olan birleşik heterozigot varyant (NM_015454.2,c.377_378del,NM_001370982.1,c.1050_1051del) saptandı. Sanger analizi ile doğrulaması yapıldı. Ebeveynlerinin analizinde varyantların heterozigot taşıyıcılıkları saptandı. TARTIŞMA-SONUÇ: ALAZS'de literatürde bildirilen varyantların çoğu çerçeve kaymasıdır. LARP7 fonksiyonunun kaybı, non-coding RNA 7SK'nın azalmasına, pozitif transkripsiyon uzatma faktörü b'nin (P-TEFb) salınmasına neden olur. Nörogelişimsel ve şiddetli büyüme geriliğinin altında yatan patolojinin bu olduğu düşünülmektedir. Hastaların geniş burun, kısa filtrum, derin yerleşimli gözler, düşük kulaklar, üçgen yüz, dar ve kısa palpebral fissür, seyrek kaşlar, malar hipoplazi, geniş ağız, dolgun dudaklar gibi kendine özgü yüz özellikleri vardır. Davranışsal problemler, MRI anormallikleri, nöbetler, konjenital anomaliler, iskelet anomalileri de rapor edilmiştir. Bildirimizde yeni varyantlar saptadığımız ikisi kardeş üç olguyu sunduk. Literatürde bildirilen ALAZS hastasının çok az olması nedeniyle sendromun klinik farkındalığını artırmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Alazami sendromu, LARP7 geni, malar hipopilazi

## KS-18 Çocukluk Çağından İtibaren Öğrenme Güçlüğü ile Takip Edilen ve Erişkin Yaşta 7P Delesyon Sendromu Tanısı Alan Nadir Bir Olgu

**Alp Peker**[1], Özden Altıok Clark[1], Ali Duru[1], Mert Coşkun[1], Feyza Altunbaş Yalabık[1], Duygu Gamze Aracı[1], Aslı Toylu[1], Sezin Yakut Uzuner[2], Alper Tunga Derin[3], Ercan Mıhçı[4]
1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Ad
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Biyoloji Ad
3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ad
4 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad, Pediatrik Genetik Bölümü

Giriş: 7p delesyon sendromu olgularda öğrenme güçlüğü, davranışsal problemler, belirgin yüz bulguları ve kraniosinositoz ile izlenen nadir görülen bir kromozomal anomalidir. Amaç: Sunumumuzda tarafımıza yönlendirilmiş olan ve yapılan genetik tetkikler ile 7p delesyon sendromu tanısı almış olan en yaşlı birey olduğu düşünülen olgumuzu ve klinik bulgularını sunmayı amaçlamaktayız. Olgu: Çocukluk çağından itibaren öğrenme güçlüğü ile takip edilmekte olan erişkin bir olgu Akdeniz Üniversitesi Hastanesi tıbbi genetik kliniğimizde görüldü. Belirgin makroglossi sebebiyle kulak burun boğaz hastalıkları polikliniği tarafından dismorfik yüz bulguları sebebiyle yönlendirilmiş olan olguda hipertelorizm görünümüne sebep olan palpebral aralık darlığı görülmekteydi. Fizik muayenede brakisefali, epikantal katlantı, kısa kalın parmaklar, proksimal yerleşimli başparmaklar, ikinci ayak parmaklarında hipertrofi ve tırnak distrofisi izlenmekteydi. Olgudan istenen kranial grafiler ile kraniosinositoz bulguları desteklendi. Olguya başlangıçta erişkin yaş Down sendromu fenotipi ve olası diğer kromozom anomalileri sebebiyle kromozom analizi uygulandı. Sonuç: Kromozom analizi sonucunda, 7 numaralı kromozomlardan birinin kısa kolunda interstisiyel bir delesyon gözlendi. Olguya kromozom analizinde görülen delesyonu detaylandırmak için mikrodizin analizi tetkiki yapıldı. Sonuç olarak 7p21.3-p15.3 bölgelerinde 16 megabazlık bir kayıp (GrCh37:7:7446319-24105209) izlendi. Olguya yedinci kromozom kısa kolunda kriptik terminal bir delesyon olup olmadığını değerlendirmek açısından subtelomerik FISH analizi çalışıldı ve 7p terminal bölgesinin intakt olduğu gösterildi. Öneriler: Literatür taraması eşliğinde bu bulgular ve genetik test sonuçları, olgumuzun 7p delesyon sendromu ile erişkin dönemde en geç tanı alan olgu olduğunu düşündürmektedir. Geçmiş yıllarda başka klinikler tarafından değerlendirilmiş diğer olgularla belirgin yüz benzerliği olmakla birlikte olgumuz bu sendroma sahip olgularda öncesinde görülmemiş olan belirgin makroglossi ile izlenmektedir. Cerrahi müdahale gerektirecek kadar şiddetli olabilen bu bulgu 7p delesyon sendromunun özellikle dikkat edilmesi gereken ileri yaş bulgularından biri olmaya adaydır. Öğrenme güçlüğü ve dismorfik bulgular ile takip edilen olgularda kromozom analizi ve mikrodizin analizinin önemini belirtmekle beraber fizik bulgularına kraniosinositoz eklenen olgularda 7p delesyon sendromunun ayırıcı tanıda düşünülmesini önermekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** 7p, delesyon, kromozom, mikrodizin, makroglossi

## KS-19 Entelektüel Yetersizlik Nedeniyle Başvuran, 16P11.2 Kromozom Bölgesinde Kopya Sayısı Değişiklikleri Saptanan Dört Olgunun Değerlendirilmesi

**Sevinç Çelik**[1], Özgür Balasar[2], Hayriye Nermin Keçeci[1], Fayize Maden Bedel[1], Hüseyin Çaksen[1]
1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı
2 Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik

Giriş: Kromozomal bölge kopya sayısı değişiklikleri nöropsikiyatrik/nörogelişimsel bozuklukların genetik temelinde önemli rol oynar. 16p11.2 kromozom bölgesi delesyonları ve duplikasyonları da nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Amaç: 2020-2023 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Genetik Polikliniği'ne entelektüel yetersizlik nedeni ile başvuran hastaların kromozomal mikroarray sonuçlarına göre, 16p11.2 kromozom bölgesine ait kopya sayısı değişiklikleri olan dört olgunun değerlendirilmesini amaçladık. Olgular: Olguların 2'sinde 16p11.2 kromozom bölgesinde patojenik delesyon, 2'sinde patojenik duplikasyon saptandı. Delesyon görülen olgular kız iken, duplikasyon görülen olgular erkek idi. Delesyon görülen olguların ortak özellikleri; nöromotor gelişme geriliği, konuşma gecikmesi, kardiyak anomali, minör dismorfik bulgular ve vücut kitle indekslerinin -2 standart deviasyon skorunun altında olması idi. Bir olgumuzda otizm saptanırken, diğer olgumuzda entelektüel yetmezlik, işitme kaybı ve araknoid kist saptandı. Anne ve baba segregasyon sonuçlarına göre bir tanesi de novo mutasyondu, diğeri maternal kalıtılıyordu. Duplikasyon görülen hastaların ortak özellikleri; entelektüel yetmezlik, epilepsi, minör dismorfik bulgular ve vücut kitle indekslerinin normal standart deviasyon aralığında olması idi. Bir hastamızda mikrosefali saptanırken, diğer hastamızda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve araknoid kist saptandı. Bir olgu segregasyon sonuçlarına göre maternal kalıtılıyordu. Sonuç ve öneriler: 16p11.2 kromozom bölgesinin kopya sayısı değişiklikleri otizm, entelektüel yetmezlik, epilepsi ve konuşma gecikmesi dahil olmak üzere nöropsikiyatrik/nörogelişimsel bozukluklarla ilgilidir. Bu nedenle, bu bulgularla başvuran olgularda kromozomal mikroarray ile kopya sayısı değişikliklerinin değerlendirilmesi önemlidir. Bu hastalar daha çok tanımlandıkça 16p11.2 delesyon-duplikasyon sendromu gibi hastalıkların fenotipik spektrumu açıklığa kavuşacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** entelektüel yetersizlik, 16p11.2, kopya sayısı değişiklikleri

## KS-20 Zihinsel Yetersizlik ve Dismorfik Bulgular ile Başvuran Yeni Nesil Dizi Analizi ile Tanı Alan 5 Nadir Sendrom

**Merve Soğukpınar**[1], Beren Karaosmanoğlu[1], Ekim Zihni Taşkıran[1], Gizem Ürel Demir[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Koray Boduroğlu[1]
1 Hacettepe Üniversitesi

Giriş: Zihinsel yetersizlik(ZY), 18 yaş altındaki kişilerde entelektüel işlevsel düzeyin 70 veya daha düşük olması olarak tanımlanır. Beş yaş altındaki çocuklarda ise "global gelişme geriliği(GGG)" terimi kullanılır. ZY'nin genetik etiyolojisi oldukça heterojen olup kromozom hastalıkları, kopya sayısı değişiklikleri ve çok sayıda tek gen hastalığı bu grupta yer almaktadır. Amaç: ZY/GGG ile başvuran hastalardan dismorfik bulguları olup ekzom analizi ile tanı alan 5 nadir sendromun fenotipik özelliklerine dikkat çekmeyi amaçladık. Olgu-1: ZY, otizm, makrosefali, dismorfik yüz bulguları (seyrek kaşlar, telekantus, enoftalmus, aşağı eğimli palpebral aralıklar) ve skolyoz ile izlenen hastaya yapılan ekzom analizinde ZBTB20 geninde heterozigot "muhtemel patojenik" varyant saptandı. "Primrose sendromu, OMIM#259050" tanısı ile takibe alındı. Olgu-2: Sendromik görünüm (ön saç çizgisi geride, yüksek alın, burun kökü basık, ala naziler hipoplazik, üst dudak ince, düşük kulak), GGG ve atriyal septal defekt nedeni ile izlenen hastaya yapılan ekzom analizinde MAF geninde heterozigot "patojenik" varyant saptandı. "Ayme-Gripp sendromu, OMIM#601088" tanısı ile takibe alındı. Olgu-3: ZY, mikrosefali, dismorfik yüz bulguları (bitemporal darlık, sinofriz, epikantus, yüksek ve dar damak, belirgin ön kesici dişler, prognatizm), trombositopeni, splenomegali ile izlenen hastaya yapılan ekzom analizinde SPEN geninde heterozigot "muhtemel patojenik" varyant saptandı. "Radio-Tartaglia sendromu, OMIM#619312" tanısı ile takibe alındı. Olgu-4: ZY, atipik otizm, minör dismorfik yüz bulguları (dar alın, enoftalmus, belirgin ve ayrık ön kesici dişler), aksesuar meme başı, boy kısalığı ve inmemiş testis ile izlenen hastanın kız kardeşinde ve babasında da öğrenme güçlüğü ve sınırda boy kısalığı öyküsü mevcuttu. Yapılan ekzom analizinde QRICH1 geninde heterozigot "patojenik" varyant saptandı. Segregasyon analizinde daha hafif etkilenmiş kız kardeşinde ve babasında da heterozigot varyant saptandı. Hasta, kız kardeş ve babası "Ververi-Brady sendromu, OMIM#617982" tanısı ile takibe alındı. Olgu-5: GGG, sendromik görünüm (uzun yüz, enoftalmus, geniş palpebral aralıklar, alt göz kapağı lateralinde eversiyon, retrognati), yarık damak-dudak, korpus kallozum agenezisi, yutma güçlüğü ile izlenen hastaya yapılan ekzom analizinde CSNK2A1 geninde heterozigot "muhtemel patojenik" varyant saptandı. "Okur-Chung Nörogelişimsel sendrom, OMIM#617062" tanısı ile takibe alındı. Sonuç ve öneriler: Zihinsel yetersizliğin sendromik sebepleri oldukça heterojen bir grup olup ekzom analizinin daha sık kullanılmaya başlanması ile nadir görülen sendromların klinik özellikleri daha iyi tanımlanmaya başlanmıştır. Ekzom analizinin daha yaygın kullanılması bu hastaların tanısal sürecini de hızlandıracaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Primrose sendromu, Ayme-Gripp sendromu, Radio-Tartaglia sendromu, Ververi-Brady sendromu, Okur-Chung Nörogelişimsel sendrom

## KS-21 Williams Sendromu ve Burkitt Lenfoma İlişkisi

**Merve Tanrısever Türk**[1], Gizem Ürel Demir[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Koray Boduroğlu[1]
1 Hacettepe Üniversitesi

Giriş: Williams sendromu (WS), gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik, boy kısalığı, kardiyovasküler hastalıklar, bağ dokusu anormallikleri, endokrin problemler ve dismorfik bulgular ile karakterize genetik bir bozukluktur. Sendromdan kromozom 7q11.23'teki WS kritik bölgesinin heterozigot delesyonları sorumlu tutulmaktadır. Amaç: WS tanılı hastalar bilişsel yetenekler, kardiyovasküler patolojiler ve endokrin problemler başta olmak üzere birçok alanda çeşitli kılavuzlar öncülüğünde değerlendirilmekte; ancak kansere yatkınlık ile ilişkili bir sendrom olarak kabul edilmemektedir. Burada WS tanısı ile izlenen ve izlemleri sırasında Burkitt lenfoma gelişen iki hasta nedeniyle malignensi izlemi gerekliliğinin tartışılması amaçlanmıştır. Olgu 1: 2 aylık erkek hasta supravalvüler aort stenozu, periferik pulmoner stenoz ve hiperkalsemi nedeniyle kliniğimize başvurdu. Fenotipik bulguları WS ile uyumlu olarak değerlendirilen hastaya yapılan FISH analizinde kromozom 7q.11.23 bölgesinde delesyon saptandı. Klinik izlemde 6 yaşında abdominal kitle nedeniyle yapılan incelemelerde Burkitt lenfoma, 14 yaşında kreatinin artışı nedeniyle yapılan renal biyopside tübülointerstisiyel nefrit tanısı aldı. Olgu 2: 2 yaşında batında kitle nedeni ile yapılan tetkikler sonucu Burkitt lenfoma tanısı alan hasta, fizik muayenede dismorfik görünüm ve ekokardiyografide supravalvüler aort stenozu olması nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Mikrodizin analizinde 1,4 Mb büyüklüğünde BCL7B ve ELN genlerini içeren delesyon arr[GRCh37] 7.q11.23(73308984_74723788)x1 saptanan hasta WS tanısı ile izleme alındı. İzlemde 13 yaşındayken üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası solunum sıkıntısı olması nedeni ile yapılan incelemede dilate kardiyomiyopati saptandı. Sonuç: WS'li hastalarda malignite riskinin arttığı epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilememiş olsa da literatürde pankreas kanseri, astrositom, oligodendrogliom, akut lenfoblastik lösemi ve Burkitt lenfoma gibi malignitelerin eşlik ettiği vakalar bildirilmiştir. WS'li hastalarda, kromozomal mikrodelesyon ile birlikte BCL7B geninde ikinci bir somatik mutasyon gelişmesinin Burkitt lenfoma başta olmak üzere hematolojik malignensiler açısından potansiyel bir role sahip olduğu savunulmuştur. WS tipik olarak artmış kanser riski ile ilişkilendirilmemiş olup rutin izlem konusunda bir görüş birliği olmasa da literatürde bildirilen vakalar göz önünde bulundurulduğunda hastaların bu açıdan değerlendirilmesinin önemli olduğu düşünülmüştür. WS ve malignensi ilişkisinin net olarak kurulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Williams sendromu, Burkitt lenfoma, 7q11.23 delesyonu

## KS-22 Nadir Gelişimsel Gecikme Nedeni Olan Man1B1 Geni ile İlişkili Rafiq Sendromu

**Öznur Yılmaz Bayer**[1], Sibel Berker Karaüzüm[2], Gökcen Karamik[1], Nuray Öztürk[1], Güldeniz Öner[1], Banu Nur[1], Ercan Mıhçı[1]
1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı

Giriş Rafiq sendromu 9. kromozomda MAN1B1 genindeki patojenik varyantların neden olduğu tip 2 konjenital glikolizasyon bozukluğudur (CDG). MAN1B1 geni golgide sekretuar yolakta N-glikolizasyonda rol oynayan bir enzim ailesine ait olan endoplazmik retikulum mannosil-oligosakkarit alfa-1,2-mannosidazı kodlar. Bu enzim, yanlış katlanmış glikoproteinlerin endoplazmik retikulum yoluyla atılmasında ve atılma zamanında belirleyici olur. Otozomal resesif kalıtılan Rafiq sendromu gelişimsel gecikme, karakteristik yüz özellikleri, trunkal obezite, davranış problemleri ve hipotoni ile karakterizedir. Bu yazıda hipotonik, gelişimsel gecikmesi olan olgu sunulmaktadır. Olgu 2 yaş 4 aylık kız hasta hipotoni, gelişimsel gecikme, yürümede gecikme nedenleri ile çocuk genetik polikliniğinde değerlendirilmiştir. Aralarında birinci derece akrabalık öyküsü olan 27 yaşındaki sağlıklı anne ile 25 yaşındaki sağlıklı babanın G3P1Y1A1, 40. gestasyonel haftasında, 3600 gr ağırlığında vajinal yolla doğan hastanın hipotonisin yenidoğan döneminden itibaren mevcut olduğu öğrenildi. Gelişimsel basamaklarında baş tutma 10 aylıkken, desteksiz oturma 18 aylıkken başlayan hastanın bağımsız yürüyemediği, destekle adımlamakta. İfade edici dili olmayan hastanın alıcı dilinin de kısıtlı olduğu öğrenildi. Prenatal dönemde intrauterin hareketleri az olan hastanın, postnatal solunum sıkıntısı nedeniyle 10 gün yatış öyküsü bulunmaktadır. Fizik muayenede vücut ağırlığı 13,8 kg (0,8 SDS), boy 90,5 cm (0,39 SDS), baş çevresi: 49,5 cm (0,9 SDS, 75-90 persentil) olarak saptandı. Yaygın hipotonisi olan hastanın kaba yuvarlak yüz, düşük kulak, hafif mikrognati, strabismus, çenede gamze, yuvarlak burun ucu, dolgun yanaklar ve sağ elde simian çizgisi dismorfolojik özellikleriydi. Hastanın hemogram, biyokimya, kreatin kinaz, metabolik testleri, beyin MR görüntülemesi normal bulunmuştur. Klinik ekzom analizinde Rafiq sendromu ile ilişkili MAN1B1 geninde c.1000C>T p.(Arg334Cys) patojenik homozigot varyant tespit edildi. Tartışma-Sonuç Tip 2 CDG, özellikle MAN1B1 geni ilişkili CDG spesifik klinik bulguların olmadığı oldukça heterojen bir kliniktir. Rafiq ve arkadaşlarının ilk kez 2011 yılında tanımladığı MAN1B1 geni ilişkili Tip 2 CDG, bugüne kadar literatürde 46 olguda bildirilmiştir. Bu olgu; çocukluk çağında yeni nesil dizi analizlerinin sık istenme nedenlerinden olan makrosefali, hipotoni ve gelişimsel gecikmesi olan olgularda Rafiq sendromunun göz önünde bulundurulması amacıyla sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Rafiq sendromu, MAN1B1 geni, gelişimsel gecikme

## KS-23 Shank3 Geninde Kısmi Delesyon Saptanan Bir Phelan-Mcdermid Olgusu

**Mert Coşkun**[1], Aslı Toylu[1], Gökçen Karamık[2], Nuray Öztürk[2], Öznur Yılmaz Bayer[2], Güldeniz Öner[2], Duygu Gamze Aracı[1], Feyza Altunbaş Yalabık[1], Banu Nur[2], Özden Altıok Clark[1], Ercan Mıhçı[2]
1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı-Çocuk Genetik Bilim Dalı

Giriş Phelan-McDermid sendromu neonatal hipotoni, nöromotor gelişme geriliği ve minör fasiyal dismorfik bulgular ile karakterize bir hastalıktır. Olguların büyük kısmında "orta-ağır derecede entelektüel yetersizlik" bulunmakla birlikte, bireyler arasında anlamlı klinik farklılıklar mevcuttur. Otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği/hiperaktivite, agresif davranışlar, tekrarlayıcı hareketler ve uyku problemleri olgularda görülebilmektedir. Sendromun kraniofasiyal bulguları arasında dolikosefali, derin yerleşimli gözler, epikantus, uzun kirpikler, supraorbital dolgunluk, kısa/bulböz burun, düz orta yüz profili, büyük kulaklar ve yüksek damak yer almaktadır. Olguların %25-50'sinde nöbet kliniği mevcuttur. Araknoid kist, korpus kallosumda incelme, fokal kortikal atrofi gibi yapısal beyin anomalileri bazı olgularda tanımlanmıştır. Gastroözofageal reflü, konjenital kardiyak defektler, renal anomaliler, hipotiroidi, lenfödem, terleme azlığı, displastik tırnaklar ve eklem laksitesi sendromda bildirilen diğer bulgulardır. Phelan-McDermid sendromu tanılı olguların büyük kısmında SHANK3 genine ait ekzonik delesyonlar bildirilmekle birlikte, gendeki patojenik etkili dizi varyantlarının da sendroma ait klinik bulgulara yol açabildiği gösterilmiştir. Delesyona uğrayan genomik bölgenin büyüklüğü ile klinik bulguların şiddeti arasında korelasyon bildirilmiştir. Amaç Polikliniğimize nöromotor gelişme geriliği, kas güçsüzlüğü, tremor bulguları nedeniyle yönlendirilen ve yapılan moleküler karyotipleme analizi ile Phelan-McDermid sendromu tanısı alan bir olgunun sunulması amaçlanmıştır. Olgu İn vitro fertilizasyon (IVF) yöntemiyle gerçekleşen ikiz gebelikten 32 haftalık doğan kız olgu motor gelişim basamaklarında gerilik, öğrenme güçlüğü, kollarda istemsiz titreme, kas güçsüzlüğü ve EEG'de fokal epileptik aktivite bulguları ile tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenesinde asimetrik yüz görünümü, yay benzeri kaşlar, epikantus, derin yerleşimli gözler, geniş burun köprüsü, düz orta yüz profili, dolgun yanaklar, büyük kulaklar ve displastik ayak tırnakları saptandı. Periferik kandan kromozom analizi sonucu normal olan olguya yapılan moleküler karyotipleme tetkiğinde, 22q13.33 bölgesinde yaklaşık 19.2 kilobaz (kb) boyutunda heterozigot kopya sayısı kaybı saptandı. Delesyona uğrayan bölgede Phelan-McDermid sendromu ile ilişkilendirilen SHANK3 geninin 12-20. ekzonları bulunmaktaydı. Olgudaki mevcut bulguların sendromda bildirilenler ile örtüşmesi nedeniyle, saptanan kopya sayısı kaybının olgunun kliniğini açıkladığı düşünüldü. Sonuç ve Öneriler Phelan-McDermid sendromu, nöromotor gelişme geriliği ve otizm spektrum bozukluğunun ayırıcı tanısında önemli bir hastalıktır. Özellikle klinik şiddetin olgular arasında yüksek değişkenlik gösterebildiği göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Phelan-McDermid sendromu, SHANK3 geni, Moleküler karyotipleme

## KS-24 Nadir Bir Konjenital Katarakt Nedeni: Nance-Horan Sendromu

**Güldeniz Öner**[1], Sezin Yakut Uzuner[2], Gökcen Karamık[1], Nuray Öztürk[1], Öznur Yılmaz Bayer[1], Banu Nur[1], Ercan Mıhçı[1]
1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad, Çocuk Genetik Hastalıkları Bd
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ad

Giriş: Nance-Horan sendromu (NHS; OMIM 302350), konjenital katarakt, diş anomalileri, zihinsel gerilik ve fasiyal dismorfik özellikler ile karakterize, oldukça nadir görülen, X'e bağlı dominant bir hastalıktır. Bu sendrom aynı zamanda katarakt-diş sendromu veya meziyodens-katarakt sendromu olarak da bilinir. Nance ve ark., Horan ve Billson, 1974'te hastalığın özelliklerini aynı anda tanımlayan ilk kişilerdir. Prevalansı hala bilinmemekle birlikte bugüne kadar Kafkas, Türk, Tunus, Arap, Hint, Çin etnik gruplarında 36 ailede Nance Horan sendromunun görüldüğü bildirilmiştir. NHS, Xp22.13'te 650 kb'yi kapsayan NHS geninin 10 kodlama ekzonundaki mutasyonlardan kaynaklanır. NHS proteini beyin, retina ve lens, primordial diş, kraniyofasiyal mezenşim ve kalpte ifade edilir. Farklı patojenik varyantlara sahip birkaç vakada fenotipik değişkenlik bildirilmiştir. NHS'nin ana bulgusu olan konjenital katarakt, çok sayıda sendroma eşlik eden bir özelliktir ve bu nedenle erken ve hızlı tanı için zorluk teşkil eder. Öte yandan, hemen hemen tüm NHS vakalarında bulunan diş bulguları tanı için oldukça ayırt edicidir. Bu sunumda kliniğimize konjenital katarakt ile başvuran Nance-Horan sendromu tanısı alan olgu sunulmuştur. Olgu: 27 yaşındaki anneden G1P1Y1 41 haftalık olarak, 2670 gr ağırlığında C/S ile doğan erkek bebek, iki aylıkken konjenital katarakt tanısıyla operasyon planlanmış olup tarafımıza yönlendirildi. Bilateral katarakt, klinodaktili, sindaktili, seyrek dişler, sol gözde içe kayma, belirgin sınırda düşük kulaklar, kulak lobülü belirgin, alnı belirgin olan hastadan istenen yeni nesil dizileme yöntemi ile ileri moleküler analiz sonucunda Nance-Horan sendromu ile ilişkili NHS geninde c.277G>T p.(Glu93*) homozigot patojenik varyant saptandı. Annesinden NHS geni sekans analizi istendi. Sonuç bekleniyor. Sonuç: Bu olgu çocuk genetik polikliniğine sık başvuru nedenlerinden biri olan konjenital katarakt ve katarakta eşlik edebilen aile hikayesi, diş anomalileri, dismorfik özellikleri ve zihinsel geriliği olan hastalarda çok nadir görülen Nance-Horan sendromunun da düşünülmesi amacıyla sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Anahtar kelimeler: NHS, Nance-Horan Syndrome, katarakt, diş anomalisi

## KS-25 Pericentrin Geninde Novel Mutasyon Saptanan Bir Olgu ve Olgular Üzerinden Mopd Tip 2 Vakalarında Dikkat Edilmesi Gereken Komplikasyonlar

**Suzan Süncak**[1], Semra Gürsoy[1], Şerife Öztürk Yılmaz[1], Özlem Giray Bozkaya[1]
1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı

GİRİŞ: Mikrosefalik osteodisplastik primordial dwarfism (MOPD) tip 2 nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Belirgin intrauterin ve postnatal büyüme geriliği, tipik iskelet bulguları, mikrosefali, dental anomaliler ve belirgin yüz görünümü ile karakterizedir. Ayrıca global vasküler hastalıklar, hipertansiyon, insülin direnci/DM, hematolojik bozukluklar da görülebilir. Burada, MOPD tip 2 tanısı alan ve nadir klinik bulguların eşlik ettiği iki hasta sunulmuştur. OLGU 1: Altı aylık erkek hasta belirgin büyüme geriliği ve dismorfik bulguları nedeniyle çocuk genetik polikliniğimize başvurdu. Anne baba arasında 1. kuzen evliliği olan olgunun 38. GH'da C/S ile 900 gr ve 38 cm boyunda doğduğu öğrenildi. Hastanın boyu -14,2 sds, ağırlığı -8,44 sds, baş çevresi ise -6,1 sds idi. Dismorfik bulguları doğrultusunda hastada ön planda PCNT geni dizi analizi yapıldı ve novel homozigot c.4652_4653delAG mutasyonu saptandı. Moleküler tanıdan kısa bir süre sonra, olgu 2,5 yaşındayken sağ hemiparezi ile tarafımıza başvurdu. Kraniyal görüntülemelerinde infarkt alanları saptandı ve moyamoya hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirildi. İzleminde yürüme bozukluğu olan olgunun direkt grafilerinde, femur başı dislokasyonu, şiddetli koksa vara ve kronik değişiklikler gözlendi. OLGU 2: 14 yaş kız hasta boy kısalığı, entelektüel yetersizlik ve dismorfik yüz bulguları nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Anne baba arasında kuzen evliliği olan olan hasta miadında 1500 gr olarak doğmuştu. Hastanın ağırlığı -7,6 sds, boyu -8,87 sds, baş çevresi ise -7,65 sds idi. Klinik bulgular doğrultusunda hastaya PCNT geni sekans analizi yapıldığında homozigot c.844dupG değişimi saptandı. Kalça displazisi ve skolyoz nedeni ile takipli olan hastada mammoplasti operasyonu sonrasında şizofreni bulguları gelişti. Ancak; psikiyatrik bulguları tedaviye dirençli seyretti. SONUÇ: MOPD Tip 2 olgularının yarısından fazlasında serebral vaskülopati görülme riski vardır. Bu, hastalarda morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden birini oluşturmaktadır. İskelet bulgularının yenidoğan döneminde tanımlanması ise güç olabilmektedir. Ancak; izlemde kalça patolojileri ve skolyoz oldukça dikkat çekici hale gelmektedir. Mikrosefalinin aksine hastalarda genellikle normal ya da hafif geri entelektüel kapasite izlenir. Psikiyatrik bulgular ise oldukça nadir olarak bildirilmiştir. Biz de bu olgularımızı; dismorfik ve iskelet bulgularının yanında, hastalarda ortaya çıkabilecek serebral vaskülopati ve psikiyatrik bulgulara dikkat çekmek için sunduk. Hastaların rutin takibi esnasında bu bulgular açısından da izlenmesi ve ortaya çıkabilecek komplikasyonların erken tanınması yaşam kaliteleri açısından oldukça önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** MOPD Tip 2, Moyamoya Hastalığı, İskelet Displazisi, Şizofreni

## KS-26 Nadir Bir Kas Hastalığı Olan Myotoni Konjenita Tanılı 3 Olgu

**Ali Duru**[1], Mert Coşkun[2], Özden Altıok Clark[2], Gökçen Karamık[3], Nuray Öztürk[3], Öznur Yılmaz Bayer [3], Nadide Cemre Randa[4], Aslı Toylu[2], Banu Nur[3], Ercan Mıhçı[3]
1 Akdeniz Üniversitesi,Tıbbi Genetik Ad
2 Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ad,Antalya,Türkiye
3 Akdeniz Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Çocuk Genetik Bd,Antalya,Türkiye
4 Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü,Antalya,Türkiye

GİRİŞ CLCN1 geni (MIM 118425), voltaj kapılı klorür kanalı CIC-1'i kodlar. CIC-1 homodimer oluşturarak kaslarda membran dinlenme potansiyelinin %85'inin oluşumuna katkıda bulunur. CLCN1 genindeki otozomal resesif varyantlar klor kanalının yapısını bozarak, otozomal dominant varyantlar ise homodimer oluşumunu bozarak protein fonksiyonunu azaltmaktadır. CLCN1 genindeki patojenik varyantların etkisiyle ortaya çıkan Myotoni Konjenita, çocukluk döneminde başlayan myotoniyle karakterizedir. Ekstrinsik göz kasları, yüz kasları ve dil dahil tüm çizgili kas gruplarını etkileyebilir. Kaslar genellikle hipertrofiktir. Myotoni, tekrarlayan kasılmalar ile azalır. Olgularda "Warm-up" fenomeni pozitiftir. Laboratuar bulguları olarak kreatin kinaz (KK) genellikle yüksektir (Normalin üst sınırı≤ 3-4 katı). Elektromiyografide (EMG) karakteristik spontan elektriksel aktivitenin belirginleştiği dalgalar (myotonik patlamalar) görülür. Tedavisinde mexiletin, lamotrigin, fenitoin ve karbamazepin gibi ajanların kullanımı önerilmektedir. OLGU SUNUMU Olgu 1: Ebeveynleri arasında birinci derece kuzen akrabalığı bulunan 7 yaşında erkek olgu, üç yıldır bacaklarında olan kasılmalar ve egzersiz sonrası kas güçsüzlüğü nedeniyle tarafımıza yönlendirilmişti. Sabahları daha sık olan kasılma şikayeti uzun süre oturduktan sonra belirginleşmekte ve gün içinde yürüdükçe azalmaktaydı. Fizik muayenesinde "Warm-up" fenomeni pozitifti. Yapılan EMG tetkikinde myotoniyle uyumlu sonuçlar görülmüştü. Tegretol tedavisiyle şikayetlerinin azalmakta olduğu belirtilmişti. Olgumuzda ön tanıya yönelik yapılan klinik ekzom analizinde CLCN1 geni ekzon 5'te c.568_569delinsTC patojenik varyantı homozigot olarak saptandı. Olgu 2-3: Ebeveynleri arasında birinci derece kuzen akrabalığı bulunan iki kardeş olgu myotoni nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. 17 yaşındaki büyük kardeş, on yıldır myotonik distrofi ön tanısı ile izlenmekteydi. Uzun süre oturma sonrası kalkarken güçlük, merdiven inerken zorlanma, ellerinde uzun süren kasılma şikayetleri mevcuttu. Fizik muayenesinde miyopatik yüz görünümü, yavaş konuşma, ellerde myotoni, geniş tabanlı yürüme saptandı. Derin tendon refleksleri (DTR) hipoaktif, kas gücü normal saptandı. KK değerleri 400-500 arasındaydı, EMG myotoniyle uyumluydu. Şikayetleri, tegretol tedavisine yanıtlıydı. Küçük kardeşte sabahları uyandıktan sonra hareketlerde geçici yavaşlama şikayeti mevcuttu. Fizik muayenesinde miyopatik yüz görünümü ve ellerde miyotoni saptandı. DTR'ler alt ekstremitede hipoaktif, üst ekstremitede normoaktifti. Kas gücü değerlendirmesi normaldi. KK değeri 81 olan olguya EMG önerildi, ancak aile yaptırmak istemedi. Olgulara yapılan tüm ekzom analizinde her iki kardeşte CLCN1 geni ekzon 22 bölgesinde c.2533G>A klinik önemi bilinmeyen varyantı homozigot olarak saptandı. SONUÇ Bu olgular nadir bir kas hastalığı olan CLCN1 geni ilişkili Myotoni Konjenita'ya dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Myotoni Konjenita, CLCN1 geni, Yeni Nesil Dizileme

## KS-27 Otozomal Resesif Primer Mikrosefali Nedeni Aspm Mutasyonu: Klinik Değerlendirme

Nursel Elçioğlu[1], **Funda Kökali**[1]
1 Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Genetik Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Mikrosefali, yaşa, cinsiyete ve etnik kökene bağlı olarak azalmış oksipitofrontal baş çevresi (<-3 standart sapma (SD)) ile karakterizedir. Saptandığı zamana göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer mikrosefali nedenleri arasında teratojenik etkenler ve genetik nedenler olup birçok sendrom ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada kliniğimize başvuran primer herediter mikrosefali (MCPH) hastalarında ASPM homozigot varyantı saptanan 2'si kardeş 4 farklı aileden olan 5 olgunun klinik ve genetik bulgularını sunduk. Gereç ve Yöntem: Olgu 1: Akraba evliliğinden olan 15 aylık kız hastanın muayenesinde mikrosefali ve belirgin metopik sütürler, dolikosefali ve mikrognati mevcuttu. Baş çevresi 34 cm ve -10 SD, özgeçmişinde doğum baş çevresi 29 cm ve -4 SD idi. WES analizinde, homozigot ASPM gen mutasyonu gösterildi. Olgu 2: 3 yaşında 9 aylık kız hasta muayenesinde mikrosefali, trigonosefali, yüksek burun köprüsü ve bulböz burun mevcuttu. Baş çevresi 37.5cm ve -8.4 SD idi. WES analizinde, homozigot ASPM gen mutasyonu saptandı. Olgu3: 2. olgumuzun erkek kardeşi primer mikrosefali ile başvurdu. Fizik muayenesinde baş çevresi 38.5 cm –7.5 SD idi. ASPM gen mutasyonu için genetik analiz istendi. Olgu 4: Akraba evliliğinden olan 6 yaş 4 aylık kız hasta 40.3 cm baş çevresi (-7,6 SD), mikrosefali ile başvurdu. Muayenesinde sloping alın gibi tipik bir primer mikrosefali özelliğine sahipti. WES analizi, ASPM geninde homozigot mutasyonu gösterdi. Olgu 5: Baş çevresi 46 cm (-3.7 SD) olan aralarında akraba evliliği bulunan aileden 6 yaşında 10 aylık kızın doğum baş çevresi 32 cm (-1.81 SD) idi. Fizik muayenesinde sloping alın, öyküsünde nöbet, ilerleyici bilişsel güçsüzlük mevcuttu. Kraniyal MR'da polimikrogiri ve pakigri mevcuttu. WES analizinde, ASPM homozigot mutasyonu saptandı Sonuç: Bu çalışmada kliniğimize MCPH ile başvuran beş hastanın genetik ve klinik özelliklerini bildirdik. MCPH ile ilgili 30 farklı gen tanımlanmış olup en sık ASPM gen mutasyonu (MCPH-5) görülmektedir. Öneriler: NGS'nin genetik tanı yöntemi olarak uygulanması, moleküler tanı için önemli bir gelişme olmuştur. Hasta ailelerinin taranması önemli olup, hastalığın yönetimi ve iyi bir genetik danışmanlık, erken primer mikrosefalinin farkındalığı için önemli bir yer tutmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Primer, Mikrosefali, ASPM, MCPH

## KS-28 Nadir Bir Genetik Sendrom ; Cutis Laxa Sendromu 2 İzole Olgu Sunumu

**Funda Kökali**[1], Nursel Elçioğlu[1], Burcu Yeter[2], Metin Eser[3]
1 Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Genetik Bilim Dalı
2 Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği
3 Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

Giriş ve Amaç: Cutis laxa , erken yaşlanma ile birlikte fazla ve hiperlaksisite gösteren cilt ile karakterize edilen bir grup nadir bağ dokusu hastalığıdır. Bu çalışmada cilt laxisitesi, hipotoni ve premature aging ile başvuran ve Cutis laxa tanısı alan 2 izole olgu sunulmuştur. Olgu 1: Aralarında kuzen evliliği bulunan 10 aylık erkek hasta dismorfik görünüm ve gevşek cilt görünümü olması sebebi ile tarafımıza başvurdu. Muayenesinde; kilo -3,6 sds, boy -3,25 sds, baş çevresi -3,1 sds olarak görüldü. Cilt yumuşak, laksisitesi artmış, cilt ince, cilt altı damarlar belirgin olarak görüldü. Brakisefali, alın geniş, yüz üçgen şeklinde, kulaklar büyük, kepçe kıvrımları az, pektus excavatum mevcuttu. Nörolojik muayenesinde santral hipotonisitesi mevcuttu. Kranial görüntülemesi normal olan hastada Cutis Laxa düşünülmüştür. Genetik incelemede PYCR1 geninde missense homozigot varyant tanımlanmıştır. Olgu 2: Aralarında kuzen evliliği bulunan aileden olan 20 aylık kız hasta; hipotonisite, polidaktili, ciltte laxisite artışı ve sendromik görünüm ile başvurdu. Talipes equinovarus ve preaksiyel polidaktili sebebi ile takipli hasta hipotonisitesi mevcut olup gelişim basamakları gerideydi. Fizik muayenesinde; kilo -3,64 sds, boy -3,54 sds, baş çevresi -4,77 sds, cilt çok gevşek, damarları belirgin, brakisefali, plagiosefali, kaşlar belirgin, nasal bridge geniş ve basıktı. Bulböz burun yapısı mevcut olup gözler küçük ve kulaklar düşük ve büyük, kıvrımları gelişmemişti. Sağ el baş parmak kontraktür, sol elde preaksiyel polidaktili, Bilateral ayaklarda talipes eqinovarus deformitesi mevcuttu. Yapılan Klinik Ekzom dizilemede PYCR1 geninde missense homozigot mutasyon saptanmıştır. Sonuç: Cutis laxa, otozomal dominant, X'e bağlı resesif ve otozomal resesif kalıtımın genetik heterojenite gösteren nadir bir bağ dokusu hastalığıdır. Cutis laxa bozuklukları, hastalarda mevcut olan karakteristik cilt fenotipi ile adlandırılsa da, altta yatan genetik bozukluğa bağlı olarak genellikle iskelet, kardiyovasküler, pulmoner ve merkezi sinir sistemlerini içeren multisistemik bozukluklardır. Otozomal resesif Cutis laxa, tip 2 (ARCL2), PYCR1 geninin homozigot ya da kompounda heterozigot mutasyondan kaynaklanan, ciltte sarkma, doğum öncesi ve sonrası büyüme geriliği, hafif ila orta dereceli entelektüel yetersizlik, geniş fontanel, kalça displazisi, Wormian kemikleri, dismorfik yüz özellikleri, skolyoz ve osteoporoz ile karakterizedir. Öneriler: Klinik temelde teşhis etmenin zorlukları, diğer kutis laxa sendromlarından Hallermann-Streiff sendromu veya neonatal progeria gibi diğer progeroid bozukluklarla karışabilmesidir.

**Anahtar Kelimeler:** Cutis Laxa, hiperlaksisite, PYCR1

## KS-29 Novel Cdt1 Mutasyonlu Hastada Meier-Gorlin Sendromu ve Katarakt Birlikteliği: Genişleyen Fenotipik Spektrum?

**Sümeyra Oğuz**[1], Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu[2]
1 Sbü Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye
2 Sbü Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Meier-Gorlin sendromu (MGORS), eski adıyla kulak-patella-kısa boy sendromu (ear-patella-short stature syndrome) olarak bilinen, büyüme geriliği, küçük dış kulaklar ve patella hipoplazisi/aplazisi ile karakterize nadir genetik heterojen bir durumdur. Etiyolojiden ORC1, ORC4, ORC6 ve CDT1 gibi DNA'nın replikasyonu için gerekli olan pre-replikasyon kompleksinin bileşenlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sorumludur. Bu mutasyonların hücre proliferasyonunu bozması beklenmektedir. CDT1 geni biallelik mutasyonları ise Meier-Gorlin sendrom-4 ile ilişkilendirilmiştir. Ebeveynleri arasında birinci derece kuzen evliliği bulunan, büyüme-gelişme geriliği ve katarakt nedeniyle kliniğimize yönlendirilen 5 yaş erkek hastanın fizik muayenesinde; sağ heliks anomalisi, sağda mikrotia, sol kulakta basit heliks yapısı, solda epikantus, uzun kirpikler, bilateral gözlerde hafif opasite ve büyüme geriliği olduğu saptandı. Gelişim basamakları sorgulandığında 4 yaşında yürüdüğü ve 2-3 yaştan sonra konuşmasının geliştiği öğrenildi. Akrabalık öyküsü nedeniyle öncelikli olarak klinik ekzom dizileme yapılan hastada, CDT1 geninde novel c.1280G>A, p.(Arg427Gln) missense değişikliği homozigot olarak saptandı. Hastamızda saptanan bu değişikliğin genin evrimsel olarak korunmuş bir bölgesinde yer aldığı ve in-silico analizlerle patojenik olarak tahminlendiği belirlendi. Hastanın sonrasında çekilen diz grafilerinde bilateral belirgin patella hipoplazisi (neredeyse aplazi) olduğu saptandı. Meier-Gorlin sendromunun diğer birçok tipinde gelişme geriliği/zihinsel yetersizlik bildirilmiş olsa da Meier-Gorlin sendrom-4'te daha önce sadece 1 vakada motor gelişme geriliği bildirilmiş olup hatta bazı hastalarda yüksek zeka bildirilmiştir. Hastamızda bulunan gelişme geriliği bu nedenle fenotipin genişletilmesi açısından önemlidir. Katarakt ise daha önce hiçbir Meier-Gorlin tipinde bildirilen bulgular arasında yer almamaktadır. Hastamızda saptanan mutasyonun novel olması ve genel olarak literatürde bildirilmiş Meier-Gorlin sendrom-4 vaka sayısının çok yetersiz olması nedeniyle bu bulgunun fenotipin nadir bulgularından olup olmadığı konusu şüphelidir. Hastaya tüm ekzom dizileme (WES) çalışması yerine klinik ekzom dizileme yapılmış olması nedeniyle bu durumda öncelikle fenotipin genişletilmesinden ziyade ikinci bir genin varlığı ve harman fenotip düşünülmelidir. Bu nedenle hastaya WES çalışılması planlanmıştır. Özellikle akraba evliliklerinde harman fenotipler akılda tutulmalıdır ve genetik danışmada bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca fenotipin nadir veya daha az gözlenen bulguları için daha fazla hasta verisine ve fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç bulunduğu açıktır.

**Anahtar Kelimeler:** Meier-Gorlin sendrom, CDT1, katarakt, gelişme geriliği

## KS-30 Sotos Sendromu ve Malan Sendromlu Dört Olgu: Fenotipik Bulguların ve Novel Mutasyonların Tanımlanması

**Ceren Yılmaz Uzman**[1], Semra Gürsoy[2], Durdugül Ayyıldız Emecen[1], Filiz Hazan[1]
1 S.b.ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Bilim Dalı

Giriş: Aşırı büyüme sendromları prenatal ve postnatal dönemde bulgu veren anormal büyüme ile karakterize genetik hastalıklardır. Hastalarda zihinsel yetersizlik, davranış bozuklukları, nörolojik bulgular, organomegali veya konjenital anomaliler de görülebilir. Sotos sendromu, aşırı büyüme, makrosefali, dismorfik bulgular, öğrenme güçlüğü ile karakterize, nükleer reseptör bağlayıcı SET domain1 (NSD1) genindeki heterozigot varyantların neden olduğu bir sendromdur. Sotos benzeri fenotipe sahip bireylerde NFIX (Nuclear Factor I/X) genindeki tanımlanan heterozigot varyantların Sotos 2 olarak da bilinen Malan sendromuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmada; Sotos ve Malan sendromu tanısı alan 4 hastanın klinik özelliklerini ve moleküler sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Olgu 1: Zihinsel gerilik, dismorfik yüz bulguları, makrosefali, el ve ayaklarda büyüklük ile başvuran 8 yaş kız olgunun kemik yaşı 10 yaş ile uyumluydu. Mevcut klinik bulguları doğrultusunda Sotos sendromu ön tanısı ile yapılan WES analizinde NSD1 geninde novel muhtemel patojenik c.6346G>T (p.Glu2116Ter) değişimi saptandı. Olgu 2: 2.5 yaş kız hasta, makrosefali, gelişme geriliği, dismorfik bulguları ve ileri kemik yaşı nedeni ile başvurdu. Sotos sendromu düşünülerek istenen moleküler incelemesinde NSD1 geninde heterozigot novel muhtemel patojenik c.4774delA (p.Thr1592ProfsTer50) değişimi saptandı. Olgu 3: Gelişme geriliği, makrosefali ve dismorfik yüz bulguları nedeni ile danışılan 1 yaş erkek olgunun bakılan kemik yaşı ileriydi. Ön tanıda Sotos sendromu düşünülen olgunun WES analizinde NSD1 geninde heterozigot c.6013G>T (p.Arg2005Gly) değişimi saptandı. Bu değişim daha önce Clinvarda muhtemel patojenik olarak bildirilmişti. Olgu 4: 9 yaş erkek hasta dismorfik yüz bulguları ve entelektüel yetersizlik nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Makrosefali, uzun boy, dismorfik bulguları, gelişme geriliği, ileri kemik yaşı olması nedeni ile Malan Sendromu düşünülerek yapılan NFIX geni moleküler analizinde heterozigot patojenik c.303dupC (pCys102LeufsTer17) değişimi saptandı. Bu değişim daha önce Clinvarda patojenik olarak bildirilmişti. Sonuç: Sotos ve Malan sendromu örtüşen fenotipik bulguları nedeni ile klinik olarak tanı koymanın zor olduğu iki aşırı büyüme sendromu olup, bu olgu serisini hem iki sendromun klinik bulgularına dikkat çekmek, hem de novel mutasyonları bildirmek amacıyla sunmak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Sotos sendromu, NSD1, Malan sendromu, NFIX

## KS-31 Karmaşık Kromozomal Yapıya Sahip Mozaik Ring 14 Sendromlu Bir Olgu

Melike Ataseven Kulalı[1], Kamuran Avcı[2]
1 Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye
2 Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Giriş: Ring 14 sendromu, ilk kez 1971'de Gilgenkrantz ve arkadaşları tarafından tanımlanan nadir bir genetik hastalıktır. Başlıca özellikleri postnatal başlangıçlı mikrosefali, dismorfik yüz görünümü, özellikle retina distrofisi olmak üzere oküler anomaliler, gelişme geriliği ve ilaca dirençli epilepsidir. Bununla birlikte hala bu sendromun klinik ve genetik özelliklerinin tam olarak tanımlanmasında eksiklikler bulunmaktadır. Burada karmaşık kromozomal yapıya sahip mozaik bir ring 14 sendromu olgusunun klinik ve genetik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık. Olgu: Üç aylık erkek hasta dismorfik yüz özellikleri, hipotonik olması ve nöbet öyküsü nedeni ile değerlendirildi. Prenatal takiplerinde özellik yoktu. Miadında 2400 gr olarak normal spontan vajinal yol ile doğduğu öğrenildi. Ebeveynler arasında akrabalık yoktu ve sağlıklı bir kız kardeşi mevcut idi. Nöbetleri yukarıya doğru bakma şeklinde olup yeni başlamıştı. Fizik muayenesinde baş çevresi 37 cm (<3 persentil) , vücut ağırlığı ve boyu normal standart deviasyonlar arasında idi. Mikrobrakisefali, bitemporal darlık, hipertelorizm, basık burun kökü, antevert burun delikleri, uzun filtrum, ince dudaklar, yüksek damak, retrognati, kulak memelerinde çentik mevcut idi. Aksiyel hipotonitesi vardı. Metabolik tetkikleri ve kreatin kinaz düzeyini de içeren rutin laboratuvar testleri normal idi. İşitme testinden geçen hastanın teknik nedenlerden dolayı göz muayenesi yapılamadı. Ekokardiyografide sekundum ASD saptandı. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ve batın ultrasonografisi normal olarak raporlandı. Elektroensefalografide sol oksipital bölgeden kaynaklanan fokal epileptik aktivite görüldü. Karyotip analizi mos45,XY,-14[10],46,XY,r(14)(p11.1q32)[77],46,XY,rob(13;14)(q10;q10),+13[13] olarak raporlandı. Mikroarray analizinde 14q32.32q32.33(103470073-106320387) bölgesinde 2,8 mega bazlık bir heterozigot patojenik delesyon tespit edildi. Ebeveynlerin karyotip analizi normal olarak raporlandı. Sonuç: Epilepsi, gelişme geriliği ve dismorfik bulguları olan hastalarda ring kromozomlar açısından kromozom analizi öncelikli test olarak planlanmalıdır. Burada daha önce bildirilmemiş olması nedeni mozaik yapıda ring 14, monozomi 14 ve trizomi 13'e sahip bir olgunun klinik ve genetik özelliklerini sunmak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Ring 14, epilepsi, dismorfik bulgular, gelişme geriliği

## KS-32 Aşırı Büyüme Olmadan Yaygın Gelişimsel Gecikmeye Neden Olan Setd2 Varyantı: Bir Olgu Sunumu ile Fenotipin Genişletilmesi

**Melike Ataseven Kulalı**[1], Dilek Çavuşoğlu[2]
1 Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye
2 Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Giriş: SETD2 (SET Domain Containing 2, Histone Lysine Methyltransferase) ilişkili nörogelişimsel bozukluklar yaygın olarak zihinsel yetersizlik, otizm spektrum bozukluğu gibi davranış bozuklukları, makrosefali, beyin malformasyonları (Chiari 1 malformasyonu) ve aşırı büyümeyi içeren geniş klinik çeşitlilik gösterir. SETD2, histonların epigenetik modifikasyonu ve transkripsiyon, DNA replikasyonu ve DNA hasarı dahil olmak üzere çoklu hücresel süreçlerin düzenlenmesi için gereklidir. De novo SETD2 varyantları farklı büyüklükteki kohort çalışmalarında rapor edilmiştir fakat SETD2 için mutasyon paterni ve kapsamlı genotip-fenotip korelasyonları hala eksiktir. Burada SETD2 mutasyonuna sahip bir olgunun klinik özelliklerini sunmayı ve literatüdeki olgular ile karşılaştırmayı amaçladık. Olgu: Yedi yaş 5 aylık kız hasta yaygın gelişme geriliği ve epilepsi nedeni ile değerlendirildi. Prenatal takiplerinde özellik olmayan olgunun miadında 2735 gr olarak sezeryan ile doğduğu öğrenildi. Ebeveynler arasında akrabalık yoktu ve sağlıklı üç kardeşi mevcut idi. Başını tutması 1 yaşında, oturması 15 ayda, yürümesi 2 yaşında ve konuşması 4 yaşında gerçekleşmişti. Öğrenme güçlüğü ve otizm nedeni ile 2 yaşından itibaren özel eğitim almaktaydı. Fizik muayenesinde baş çevresi 52 cm (72p), vücut ağırlığı 26 (68 p), boyu 116 cm (5 p) idi. Hipertelorizm, bilateral epikantus, bülböz burun ucu, kısa filtrum, sınırda düşük ve kendi üzerine katlanmış kulak kepçeleri ve skolyoz mevcuttu. Metabolik tetkikleri ve kreatin kinaz düzeyini de içeren rutin laboratuvar testleri normal idi. Sağ kulakta işitme kaybı, göz muayenesinde strabismus saptandı. Ekokardiyografisinde PFO tespit edildi. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ve batın ultrasonografisinde patolojik bulgu saptanmadı. Karyotip analizi ve mikroarray normal olarak raporlandı. Tüm ekzom dizi analizinde SETD2 geninde intron 5'de heterozigot muhtemel patojenik 4715+1G>A değişimi tespit edildi. Aynı değişim ebeveynlerde saptanmadı. Sonuç: De novo SETD2 gen mutasyonuna sahip olguların çoğunda gelişimsel gecikme (motor ve konuşma), entelektüel yetersizlik, otizm spektrum bozukluğu, makrosefali ve aşırı büyüme görülmektedir. Ancak henüz kesin bir genotip fenotip ilişkisi kurulamamaktadır. Olgumuzda, SETD2 gen mutasyonuna sahip birçok olgudan farklı olarak makrosefali ve aşırı büyüme bulunmamaktadır. Literatürde; olgumuzla aynı mutasyona sahip olan bir hasta bildirilmiş, bizimkinden farklı olarak olguda motor gelişim basamaklarında gecikme ve dismorfik bulgular saptanmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** :SETD2, gelişme geriliği, makrosefali, aşrı büyüme

## KS-33 Prader Willi Sendromu Ön Tanısı ile Takipli Olup Trappc9 Geninde Biallelik Mutasyon Saptanan Nadir Bir Olgu; Otozomal Resesif Mental Retardasyon Tip 13

**Durdugül Ayyıldız Emecen**[1], Ceren Yılmaz Uzman[1], Semra Gürsoy[1], Filiz Hazan[1]
1 S.b.ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Genetik heterojen bir grup olan otozomal resesif zihinsel yetersizlik sendromları, şimdiye kadar yaklaşık 73 farklı tipte sınıflandırılmıştır. Sendromik olmayan zihinsel yetersizlik yanında sık görülen genetik sendromlarla da karışabilen nadir sendromik zihinsel yetersizlik sendromları da bulunmaktadır. Bunlardan biri olan TRAPPC9 genindeki biallelik patojenik varyantlar zihinsel yetersizlik, mikrosefali,epilepsi ve nöromotor gelişme geriliğine sebep olmaktadır. Literatürde şimdiye kadar 24 farklı aileden 54 hasta bildirilmiştir. Bu çalışmada obezite, boy kısalığı, hipotelorizm nedeniyle Prader Willi sendromu ön tanısı ile takipli olup Prader Willi sendromuna yönelik tetkikleri normal bulunan ve tüm ekzom dizi analizi ile TRAPPC9 geninde biallelik patojenik varyant saptanan bir hastayı sunarak tüm ekzom dizi analizinin genetik heterojen hastalıkların tanısındaki yerini vurgulamaktır. Olgu: 4,5 yaş kız hasta yaygın gelişimsel gerilik ve obezite nedeniyle tarafımıza başvurdu. Öz geçmişinde; 36.GH'da NSD ile 2000 gr doğum öyküsü vardı. Bir yaşından sonra polifaji ve kilo alma öyküsü başlayan hastanın yürümesi 3 yaşında gerçekleşmişti ve henüz cümle kurmuyordu. Soy geçmişinde; anne baba arasında 1 derece kuzen evliliği mevcuttu. Fizik muayenesinde boyu: 96 cm (-2SDS), vücut ağırlığı: 18,5 kg (75P), baş çevresi: 46 cm (-3 SDS) idi. Dismorfolojik muayenede mikrosefali, strabismus, downslanting palpebral fissür, düşük kulak, bulböz burun ucu, dolgun yanaklar, küçük el ve ayakları mevcuttu. Tetkiklerinde Ekokardiyografi normaldi. Göz ve işitme tetkikleri normaldi. Kranial MR'da bilateral periventriküler beyaz cevherde T2 sinyal artışı saptanmıştı. Mevcut bulgular ile ön tanıda Prader Willi sendromu düşünülerek Prader Willi MS MLPA ve mikroarray tetkikleri yapılmış ve normal saptanmıştı. Karyotip 46,XX idi. Bunun üzerine gönderilen tüm ekzom dizi analizinde TRAPPC9 geninde homozigot, novel olası patojenik c.2459dup (p.Ser723IlefsTer15) varyantı saptadı. Otozomal resesif mental retardasyon tip 13 için klinik olarak uyumlu saptanan hastanın anne babası aynı varyant için heterozigot bulunmuştu. Sonuç: Genetik heterojen hastalıklarda tüm ekzom dizi analizi tanı süresini kısaltarak genetik danışmanlığın kalitesini arttırmaktadır. Sunulan bu çalışma ile nadir görülen bir sendromun mutasyon spektrumu genişletilerek literatüre katkı sağlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** genetik, Prader willi sendromu, TRAPPC9

## KS-34 Psödotumor Serebri ve Kraniosinostozis Ile Bulgu Verip Gnas Inaktivasyonu Tanısı Alan Bir Hasta ve Gnas Spektrum Bozukluklarının Gözden Geçirilmesi

**Durdugul Ayyıldız Emecen**[1], Tülay Öztürk Atasoy[2], Tuncay Derya Okur[3], Ceren Yılmaz Uzman[1], Özlem Nalbantoğlu[4], Filiz Hazan[5], Behzat Özkan[4]

1 S.b.ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü

2 S.b.ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü

3 S.b.ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü

4 S.b.ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Bölümü

5 S.b.ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tibbi Genetik Bölümü

Giriş: GNAS kompleks lokusu; birçok nörotransmiterin ve parakrin/otokrin faktörlerinin fonksiyonuna aracılık eden bir sinyal proteini olan uyarıcı G proteininin (Gsα) alfa alt birimini kodlar. GNAS inaktivasyonuna bağlı bozukluklar arasında psödohipoparatiroidizm Ia, Ib ve Ic (PHP-Ia, -Ib, -Ic), psödopsödohipoparatiroidizm (PPHP), progresif osseöz heteroplazi (POH) ve osteoma kutis (OC) fenotipleri yer alır. PHP-Ia,.-Ib ve -Ic, maternal GNAS kompleks lokusu tarafından kodlanan Gsα proteininin ekspresyonunun azalması veya yokluğu ile ilişkili iken PPHP ve POH/OC fenotipleri, paternal GNAS tarafından kodlanan Gsα'nın ekspresyon eksikliği ile ilişkilidir. Bu çalışmada pseudotumor serebri ve kraniosinostoz nedeniyle tarafımıza başvurup GNAS dizi analizinde splice site patojenik varyant saptanan bir hasta sunularak klinik ön tanının moleküler tanıyı hızlandırmadaki rolünün vurgulanması amaçlanmıştır. Olgu: 7 yaşında kız hasta psödotumor serebri ve dismorfik yüz bulguları nedeniyle tarafımıza başvurdu. Özgeçmişinde; 32. GH'da oligohidramnios nedeniyle C/S ile 1450 gr doğan hasta bir ay yenidoğan yoğunbakım ünitesinde prematürite ve Evre 1 NEK nedeniyle takip edilmişti. 3 yaşında iken damaryolu açılma yerinde osteoma cutis nedeniyle operasyon öyküsü mevcut olup o dönemde damaryoluna bağlı hematomun organize olarak kalsifiye olması olarak değerlendirilmiş. Soygeçmişinde anne baba arasında akrabalık ve ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. 6 yaşında strabismus ve pitozis şikayetiyle tekrar başvurmuş ve psödotumor serebri tanısı almıştı. Fizik muayenede boyu 115cm (10-25p), vücut ağırlığı 19kg (3-10p) baş çevresi 49cm (3-10p) idi. Hipertelorizm, sağ gözde propitozis ve plegiosefali mevcuttu. Öncesinde gönderilen Karyotip 46,XX ve mikroarray tetkikleri normaldi. Kraniosinostozis nedeniyle gönderilen FGFR panel normaldi. Yapılan Ekokardiyografisi ve batın ultrasonu normaldi. WISCR testinde donuk normal zeka olarak tespit edildi. Pitozis nedeniyle yapılan Orbita MR'ında bilateral optik sinirler tortiyoze saptandı. Kranial MR normaldi. Kemik grafilerinde kraniosinostozis, tip E brakidaktili ve kutanöz dokuda kalsifikasyon saptanması nedeniyle psödohipoparatiroidizm (Albright herediter osteodistrofi) ön tanısı ile gönderilen GNAS dizi analizinde heterozigot, patojenik c.432+1G>A varyantı tespit edildi. Hastanın anne ve babasından segragasyon analizi gönderildi. Sonuç: Klinik ön tanının belirlenmesinin mümkün olduğu genetik sendromlarda hedefe yönelik istenen moleküler tetkik, tanı ve tedavi sürecini hızlandırmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** GNAS, kraniosinostozis, Albright herediter osteodistrofi

# ***SÖZEL BİLDİRİLER***

## S-01 Tüberosklerozis Kompleksi Tanılı 34 Yeni Hastanın Klinik ve Moleküler Değerlendirilmesi

**Gamze Mutlucan Köseoğlu**[1], Ayşegül Neşe Çıtak Kurt[2], İbrahim Ece[3], İlker Çetin [4], Neriman Sarı [5], Esra Kılıç [1]

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği
2 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği
3 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Kardiyoloj Kliniği
4 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği
5 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

Tüberosklerozis kompleksi beyin, retina, kalp, deri gibi çoklu organ ve sistem tutulumu olan, hamartamatöz tümör gelişimi ile karakterize bir nörokutan hastalıktır. Tüberosklerozis kompleksinde TSC1 ve TSC2 genleri etkilenmiştir ve hastalık otozomal dominant kalıtılır. Kromozom 9q34'de lokalize olan TSC1 ve kromozom 16q13 de lokalize olan TSC2 genleri, sırasıyla hamartin ve tuberin proteinlerini kodlar. Hamartin ve tuberin kompleksinin disregülasyonu, rapamisin (mTOR) yolağı üzerindeki baskıyı kaldırarak beyin, kalp ve deri gibi organlarda tümör oluşumuna neden olur. Biz bu çalışmada kliniğimizde tüberosklerozis kompleksi tanısı ile izlediğimiz 34 hastanın klinik ve demografik bulgularını, radyoloji görüntülerini ve moleküler genetik verilerini retrospektif olarak derledik. Hastalarımızın 33'ünde (%97) cilt bulgusu mevcuttu. 29 hastada (%85) kortikal tüberler bulunmaktaydı. 28 hastamız (%82) epilepsi tanısı ile izlenmekteydi. 19 hastamızda (%56) kardiyak rabdomyom, 11 hastada (%32) renal anjiyomyolipom mevcuttu. 5 hastamızda (%14) ailede tüberosklerozis kompleksi öyküsü saptandı. Hastalarımızın 9'unda (%24) TSC1'de mutasyon varken, 19'unda (%56) TSC2'de mutasyon saptandı. Çalışmamızda literatürde daha önce bilinmeyen 10 gen patojenik varyant olarak saptandı. Klinik tanı kriterleri ile tüberosklerozis kompleksi tanısı konulan 4 hastada (%12) tanı moleküler düzeyde doğrulanamadı. İki hastamızda (%6) ise genetik analiz yapılamamıştı. Bu çalışmada tüberosklerozis kompleksi tanılı hastaların klinik ve moleküler verilerini inceleyerek klinik spektrumu genişletmeyi ve yeni moleküler veriler ile literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberosklerozis kompleksi, TSC1, TSC2

## S-02 Multiple Eklem Dislokasyonu ile Giden Dört Nadir İskelet Displazisi

**Akçahan Akalın**[1]
1 Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi

İskelet displazileri klinik ve genetik oldukça heterojen bir hastalık grubudur ve son iskelet hastalıklarının nozolojisinde 552 gen ile ilişkilendirilen 771 klinik alt gruba ayrılmıştır. Multiple eklem dislokasyonu ile giden iskelet displazileri bu nozolojide grup 4 ve 5 altında sınıflandırılmıştır (1). Bu gruptaki iskelet displazilerinin büyük bir kısmı glikozaminoglikan (GAG) biyosentezinde yer alan genlerdeki hastalık yapıcı varyantlar nedeni ile oluşmaktadır. GAG biyosentezi, çoklu enzimlerin etkisini içeren karmaşık bir süreçtir. B3GALT6 ve XYLT1 genindeki biallelik mutasyonlar sonucu oluşan "linkeropatiler", CHTS3 geninin yer aldığı "sülfasyon bozuklukları" ve SLC10A7 geninin bulundu "golgi transport defektleri" GAG biyosentezi için gerekli olan basamaklardaki defektleri tanımlamaktadır. Prenatal başlangıçlı orantısız boy kısalığı, özellikle büyük eklemleri etkileyen çoklu çıkık öyküsü, brakidaktili ve vertebra tutulumu bu hastalık grubunun genel özelliklerindendir. Radyolojik bulgular arasında ileri kemik yaşı, ingiliz anahtarı görünümü ile birlikte kısa femur boynu, epi-metafizyel düzensizlikler ve platispondili yer almaktadır. Etkilenmiş bireylerde dismorfik yüz bulguları, gevşek cilt dokusu, yapısal kardiyak anomaliler, diş anomalileri ve obezite de görülebilmektedir (2). Biz burada kliniğimize eklem laksisitesi, orantısız boy kısalığı, dismorfik yüz bulguları ile yönlendirilen ve moleküler genetik analiz sonucunda XYLT1, B3GALT6, SLC10A7 ve CHST3 genlerinde biallelik hastalık yapıcı varyant saptayarak Desbuquois displazisi tip 2, eklem laksisitesi ile seyreden spondiloepimetafizyel displazi tip 1, SLC10A7 ilişkili iskelet displazisi ve konjenital eklem çıkıkları ile birlikte seyreden spondiloepifizyel displazi tanısı koyduğumuz, literatürde oldukça nadir görülen aralarında akrabalık olan 4 farklı aileden 5 vakayı sunmayı ve GAG biyosentezi bozuklukları sonucu ortaya çıkan iskeletin genetik hastalıklarını vurgulamayı amaçladık. 1. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. American Journal of Medical Genetics Part A. 2023. 2. Dubail J, Cormier-Daire V. Chondrodysplasias with multiple dislocations caused by defects in glycosaminoglycan synthesis. Frontiers in Genetics. 2021;12:642097.

**Anahtar Kelimeler:** eklem dislokasyonu, boy kısalığı, glikozaminoglikan sentezi

## S-03 Cornelia De Lange Sendromu Vaka Serisi

**Duygu Çetinkaya**[1], Esra Kılıç[1]
1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Cornelia De Lange Sendromu(CDLS) ilk kez 1933 yılında Cornelia De Lange tarafından tanımlanmıştır.Konjenital malformasyonlar,büyüme geriliği,intellektüel yetersizlik, mikromeli ve tipik yüz bulguları(sinofris,ince ve aşağı eğimli üst dudak,basık burun kökü) başlıca bulgularıdır.CDLS tümünün kohezin kompleksinde düzenleyici işlevi olan proteinleri kodlayan NIPBL, SMC1A,HDAC8,SMC3,RAD21 genlerindeki mutasyonlarla ortaya çıkar.Burda kliniğimizde takip ettiğimiz 12 CDLS vakası sunduk.Materyal-Metod: Çocuk genetik polikliniğine çeşitli şikayetlerle başvuran tipik yüz ve klinik bulguları olan 12 hasta çalışmaya dahil edildi.Hastalara kromozom analizi, mikrodizin analizi ve yeni nesil dizileme yöntemi ile Cornelia de Lange Sendromu gen paneli yapıldı.Cornelia De Lange Sendromu tanılı hastaların klinik ve moleküler bulguları sunulacaktır.Bulgular:Cornelia De Lange Sendromu tanısı ile takip edilen hastalardan 7 tanesi erkek, 5 tanesi kız idi. Yaş ortalamaları 7 yaş 1 aydı ve tanı alma yaşları 2 ay ile 12 yaş arasındaydı.Doğum kilolarına göre bakıldığında 6 hastanın doğum kilosu -2 sds altındaydı.Boy ve vücüt ağırlıkları -8sds ile -1.07sds arasında,baş çevresi ölçümleri-7sds ile -1,3sds arasındaydı.Tüm hastalarda sinofris, kısa ve antevert delikleri olan burun profili, uzun ve silik filtrum, ince ve aşağı eğimli üst dudak vardı. Bir hastada dört extremitede fokomeli, diğer hastaların biri hariç hepsinde mikromeli ve 5. parmakta brakidaktili vardı. Hirşutizm özellikle sırtta olmak üzere hepsinde belirgindi. İki hastada yarık damak dudak mevcuttu.Hastalarda kardiyak anomali yoktu,bir hastada at nalı böbrek anomalisi vardı.Üç hastanın işitme kaybı vardı birine bilateral kohlear implant takılmıştı. Hastalardan ikisi katarakt,bir hasta ROP nedeniyle takipliydi.Bir hastada konjenital nefrotik sendrom, bir hastada primer silier diskinezi tanısı vardı.Bir hasta PEG ile besleniyordu.Hastaların tamamında global gelişme geriliği vardı.4 hastanın konuşması yoktu,8 hastanın orta-hafif entelektüel yetersizliği vardı.Bir hasta hariç tümü bağımsız yürüyebiliyordu.Tüm hastaların kromozom analizi normal karyotip olarak raporlandı. İki hastanın mikrodizin analizinde NIPBL genini de içeren delesyon vardı.Yeni nesil dizileme yöntemi ile yapılan panel testinde üç hastada NIPBL geni, iki hastada SMC1A geninde varyant tespit edildi. 3 hastanın panel testinde varyant bulunamadı.Hastaların moleküler analiz sonuçlarında NIPBL geninde %25, SMC1A geninde %16 ve mikrodizin analizinde delesyon %16 oranında bulundu. Tartışma ve Sonuç:CDLS tipik yüz bulguları ile tanınabilen nadir bir malformasyon sendromudur.Burada 12 yeni vaka ile klinik ve moleküler spektrumu genişletmek amaçlanmıştır.Tanının moleküler analiz yöntemleri ile doğrulanması doğru klinik yaklaşım ve genetik danışma açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Cornelia De Lange Sendromu,NIPBL

## S-04 Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastalarda Klinik ve Moleküler Bulgular

Yasemin Ünal[1], Esra Gürkaş[1], Ahmet Cevdet Ceylan[1], **Aslı Genç**[1], Esra Kılıç[1]
1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş ve Amaç: Nörofibromatozis Tip 1 (NF 1) OD geçiş gösteren, cilt ve santral sinir sistemi başta olmak üzere pek çok sistemi etkileyen nörokutanöz bir hastalıktır. NF 1, kromozom 17q11.2 üzerinde yer alan NF1 genindeki inaktive edici mutasyonlar sonucu oluşur. Çalışmamızda NF 1 nedeni ile merkezimizde takip edilen çocukların klinik ve moleküler bulgularının değerlendirilmiştir. Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda merkezimizde izlenen NF 1 klinik tanı kriterlerini karşılayan veya klinik şüphe ve aile öyküsü nedeniyle moleküler analiz yapılmış 115 hastanın bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. Bulgular: Hastaların ortanca tanı yaşı 8 yaş (1ay-17 yaş), erkek/kız: 0.8 bulundu. Cafe-au-lait lekeleri %98, çillenme %37, kutanöz nörofibrom %7,8, pleksiform nörofibrom %6,9, Lisch nodülleri %34 (34/100), optik yol gliomları %5,2, skolyoz %13,9, aile öyküsü %56,5 'ti. NF 1 ilişkili durumlardan %37,5 (15/40) boy kısalığı, %4 (1/25) makrosefali, %17,3 öğrenme güçlüğü, %11,3 tümör gelişimi, %1,7 hipertansiyon, %1,7 epilepsi saptandı. 1 hastada Moyamoya hastalığı, 1 hastada JMML nedeni ile transplantasyon öyküsü mevcuttu. Ekokardiyografide %29,8 (20/67) kardiyak patoloji saptandı. Kranial MRG'de fokal artmış sinyal intensitesi %73 (73/99), hamartom dışı radyolojik bulgular %32 (32/99) saptandı. Spinal MRG'de NF 1 ilişkili anormallik %52 (12/23) saptandı. 5 hastada NF-Noonan sendromu fenotipi mevcuttu. Hastalarımızın 102'sinde (%88,6) NF1 geninde yeni nesil dizileme(NGS) yöntemi ile 106 mutasyon saptandı. Saptanan mutasyonların 34'ü nonsense (%32), 29'u missense (%27,3), 22'si frameshift (%20,7), 19'u splicing (%17,9), 2'si non-coding mutasyondu. 2 hastada MLPA analizi ile tüm NF1 geninde delesyon saptandı. Çalışmamızda NF 1 kliniği olan hastaların 3'ünde (%2,6) SPRED1 ve 1 hastada SMARCB1 mutasyonu saptandı. Bu çalışmada literatürde bildirilmemiş NF1 geninde 19 ve SPRED1 geninde 1 yeni mutasyon saptanmıştır. Sonuç: Sonuç olarak NF 1 tanısı klinik kriterlere dayalı olarak konulsa da hastalık bulgularının yaşa bağlı değişkenlik göstermesi nedeni ile erken tanı avantajı sağlaması, hastalığın seyri ve komplikasyonlarını takip etmeyi kolaylaştırması, atipik vakaların tanısında yardımcı olması açısından genetik testler tanıda kullanılmalıdır. NGS yöntemi; hedefe yönelik paneller oluşturularak birden fazla genin eş zamanlı olarak analiz edilebilmesi, çok büyük boyutlu genlerin hızlı analizine olanak sağlaması, Sanger dizi analizine göre maliyetinin daha düşük olması nedeni ile NF 1 hastalığı tanısında yardımcıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Nörofibromatozis, Yeni Nesil Dizileme, Mutasyon

## S-05 Noonan Sendromu Klinik Tanılı Hastalarda Klinik Bulguların ve Moleküler Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Elif Sarıkaya[1], **Aslı Genç**[1], Esra Kılıç[1]
1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş ve Amaç: Noonan Sendromu (NS) otozomal dominant kalıtım gösteren, nöro-kardiyo-fasiyo-kutanöz hastalıklar olarak bilinen RAS-MAPK yolundaki birden fazla mutasyonun neden olabildiği RASopati grubu hastalıklardan en sık görülenidir. Klinik olarak NS tanısı düşünülen olgularda günümüzde yeni nesil dizileme yöntemleri (NGS) yapılmaktadır. Çalışmamızda NS tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve moleküler bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde izlenen NS klinik tanı kriterlerini karşılayan veya klinik şüphe nedeniyle moleküler analizi yapılmış 52 hastanın bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. Bulgular: Hastaların ortanca klinik tanı yaşı 7.6 yaş (6ay- 18yaş) idi. Erkek/kız oranı=1.6 bulundu. Van Der Burgt tanı kriterlerine göre 48 hasta klinik tanı kriterlerini karşılamakta, 4 hasta ise karşılamamaktaydı. Hastaların %76,9'u boy kısalığı ve dismorfik yüz görünümü nedenli, %23,1'i kardiyak anomali ve dismorfik yüz görünümü nedenli başvurmuştu. NS'ye dair tanımlanan tipik yüz görünümü %80,8 (42/52) hastada mevcuttu. Boy uzunluğu kaydedilmiş hastaların %80'inde (36/45) boy <3p idi. Kardiyak değerlendirmesi yapılmış hastaların %60'ında (30/50) pulmoner stenoz saptandı. Hastaların %51,1'inde (23/45) değişken derecelerde motor-mental-gelişimsel gerilik ve erkek olguların %28,1'inde (9/32) kriptorşidizm öyküsü mevcuttu. Moleküler analizi yapılan 52 hastanın 46'sına NGS ile, 6 hastaya ise PTPN11 analizi yapılarak tanı koyuldu. Moleküler analiz sonuçlarına göre hastaların %48,1'inde (25/52) PTPN11 geninde, %17,3'inde (9/52) NF1 geninde, %7,7'sinde (4/52) RAF1 geninde, %5,8'inde (3/52) SOS1 geninde heterozigot mutasyon saptandı. BRAF, HRAS, RIT1, RASA2, LZTR1 genlerinin her birinde 2/52'şer; CBL, MAP2K2, SPRED1 genlerinin her birinde ise 1/52şer hastada heterozigot mutasyon saptandı. Saptanan bu mutasyonların tamamı missense mutasyondu. Verilerimizde yer alan mutasyonların %75,9'u (41/54) patojenik, %7,4'ü (4/54) muhtemel patojenik, %16,7'si (9/54) ise klinik önemi bilinmeyen değişiklik sınıfındadır. Sonuç: NS tanısı klinik kriterlere dayalı olarak konulsa da hastalık bulgularının yaşa bağlı değişkenlik göstermesi nedeniyle moleküler tanı önemlidir. Genotip-fenotip korelasyonlarının belirlenmesi hastalığın seyrini ve komplikasyonlarını öngörmeyi kolaylaştırır. NGS ile hedefe yönelik paneller oluşturularak birden fazla genin eş zamanlı ve hızlı analizine olanak sağlayarak tanıya yardımcı olur. NGS'nin uygulanamadığı durumlarda PTPN11 gen analizinin yapılması tanıya katkı sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** RASopati, Noonan Sendromu, Yeni Nesil Dizileme

## S-06 Nadir Görülen Bir Genodermatoz: Rothmund-Thomson Sendromlu 4 Olgu

**Aslı Genç**[1], Esra Kılıç[1]
1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş ve Amaç: Rothmund-Thomson Sendromu (RTS), poikiloderma, büyüme geriliği, juvenil katarakt ve konjenital iskelet defektleri ile karakterize nadir görülen otozomal resesif bir genodermatozdur. RTS tip 2, bialelik RECQL4 helikaz gen mutasyonlarının neden olduğu bir DNA replikasyon bozukluğudur. Bu yazıda 2 farklı aileden RTS'li 4 olgudan bahsedilecektir. Olgular: İlk olgu 9 yaşında, kısa boylu, seyrek saçlı, yüzünde telenjiektazi, deri atrofisi, el ve ayaklarda belirgin poikiloderma ve sağ pelvik lokalize böbreği olan kız hastaydı. Metabolik tetkikleri, tam kan sayımı, kromozom analizi, işitme testi ve ekokardiyografisi normaldi. İkinci olgu 4 yaşında, kısa boy, ve ekstremitelerde karakteristik poikiloderma, fasiyal telenjiektazi, deri atrofisi ve sağ pelvik lokalize böbreği olan erkek hastaydı. Metabolik tetkikleri, işitme testi, ekokardiyografisi ve kromozom analizi normaldi. Üçüncü olgu kısa boylu, seyrek saçlı, yüzünde telenjiektazi, ciltte atrofisi, el ve ayaklarda belirgin poikilodermaı olan 12 yaşındaki kız hastaydı. Metabolik tetkikleri, işitme testi, abdominal ultrasonografi, ekokardiyografisi ve kromozom analizi normaldi. Kardeş olan bu 3 olguya ek olarak 4.olgumuz farklı bir aileden fakat diğer olgularla aynı yerleşim yerinden gelen 9 yaşında, karakteristik poikilodermasi, bilateral el ve ayak tabanları içinde hiperkeratotoik cilt lezyonları, mikrosefalisi ve işitme kaybı olan kız hastaydı. Tüm olguların ebeveynlerinde akraba evliliği mevcuttu. Tartışma ve Sonuç: RECQL4 geninin hedeflenen yeni nesil dizileme analizinde, 4 hastanın tümünde c.2415_2419del homozigot mutasyonu tespit edildi. Bu patojenik varyant, doğrudan dizileme analizi ile doğrulandı. Aynı yerleşim yerinden başvuran iki farklı aileden bu 4 olguda aynı patojenik mutasyonun saptanmış olması founder effect olarak değerlendirildi. Bu yazıda, RTS tip 2 için RECLQ4 genindeki daha önce bildirilmemiş patojenik bir varyantı rapor ediyoruz. RECQL4'te bialelik mutasyonların varlığı, RTS hastalarında yüksek osteosarkom gelişme riski ile ilişkilidir. Bu hastalarda malignite riskinin artması açısından poikilodermayı tanımak, olası nadir bir genetik sendromu ayırıcı tanıda düşünmek, genetik sonuçlar ve taramalar sonrası uzun dönem takip açısından oldukça önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Rothmund Thomson Sendromu, Poikiloderma, RECQL4

## S-07 Neurodevelopmental Syndromes in Chilhood: 3 Rare Cases

**Damla Eker**[1], İrem Nur Arslan[1]
1 Burgen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Introduction and Aim: Neurodevelopmental Syndromes, are rare diseases that affect the function of brain and development of the nervous system, with or without seizures, characterized by speech and language disorders, learning difficulties, behavioral abnormalities, anxiety disorders, motor ve social developmantal delay (DD)/intellectual disability (ID). Here, our aim are represent correlation between genetic diagnostic and clinical finding in three patient who have each other independent pathogenic/likely pathogenic variants in different genes. Material and Method: The first patient is a 5 year old female child who has developmental delay, anxiety disorders, repetition of words. The second patient is a 4,5 year old female child who has motor and social developmental delay, febrile seizure, balance problem in walking. Third patient is a 2 year old male child who has balance problem in walking, a history of frequent recurrent infection, has not seizure. Genomic DNA (gDNA) was extracted from peripheral venous blood samples taken from the child patient following the manufecrurer's protokol using Exgene TM Blood SV isolation kit (GeneAll Biotechnologie, Kore). Exome Sequencing Libraries were prepared according to the manufacturer's using Human Comprehensive Exome Panel (Twist Bioscience, South San Francisco). Following the target process, libraries were sequenced on the DNBSEQ-G400 (MGI Tech, China). Result and Discussion: We identified a pathogenic/likely pathogenic variants in NFIX (MIM*164005), PHIP (MIM*612870) and KCND3 (MIM*605411) genes. The heterozygous c.4529_4533delGAGTGinsATCT, p.(Arg1510HisfsTer4) variant in PHIP gene was evaluated as de novo and novel, according to segregation analysis. The heterozygous c.467G>C, p.(Cys156Ser) variant in NFIX was detected in the second patient with febrile seizure. This patient was considered to as Malan Syndrome [#614753] with epilepsy. The heterozygous c.1111G>A, p.(Gly371Arg) variant in KCND3 gene was detected a male patient with balance problem in walking. This variant detected in KCND3 gene was associated with Spinoserebellar ataxia 19 [#607346] genotype. Although Spinocerebellar ataxia 19 is an adult-onset disease, rarely early-onset cases have been reported in the literature. Clinical finding in children with rare neurodevelopmental disease may be associated with novel/de novo variants in different genes.

**Anahtar Kelimeler:** Neurodevelopmental Syndromes, Rare genetic diseases, PHIP, NFIX, KCND3

## S-08 Arf3, Progresif Mikrosefali Etyolojisi İçin Yeni Bir Aday Gendir

Masamune Sakamoto[1], Kazunori Sasaki[2], Atsushi Sugie[3], Yohei Nitta[3], Tetsuaki Kimura[4], Semra Gürsoy[5], Tayfun Cinleti[6], Mizue Iai[7], **Toru Sengoku**[8], Kazuhiro Ogata[8], Atsushi Suzuki[9], Nobuhiko Okamoto[10], Kazuhiro Iwama[1], Naomi Tsuchida[1], Yuri Uchiyama[1], Eriko Koshimizu[1], Atsushi Fujita[1], Kohei Hamanaka[1], Satoko Miyatake[1], Takeshi Mizuguchi[1], Masataka Taguri[11], Shuuichi Ito[1], Hidehisa Takahashi[12], Noriko Miyake[13], Naomichi Matsumoto[13]

1 Department Of Pediatrics, Yokohama City University Graduate School Of Medicine
2 Department Of Molecular Biology, Yokohama City University Graduate School Of Medicine, Yokohama
3 Brain Research Institute, Niigata University
4 Division Of Human Genetics, Department Of Integrated Genetics, National Institute Of Genetics
5 Deü, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad -Çocuk Genetik Bd
6 Sbü, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
7 Department Of Neurology, Kanagawa Children's Medical Center
8 Department Of Biochemistry, Yokohama City University Graduate School Of Medicine
9 Molecular Cellular Biology Laboratory, Yokohama City University Graduate School Of Medical Life Science
10 Department Of Medical Genetics, Osaka Women'S And Children'S Hospital
11 Department Of Data Science, Yokohama City University School Of Data Science
12 Department Of Molecular Biology, Yokohama City University Graduate School Of Medicine
13 Department Of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School Of Medicine, Yokohama

Giriş: Golgipatiler; literatürde beyaz cevher anormallikleri, mikrosefali, zihinsel yetersizlik ile ilişkili Cohen, Warburg Micro gibi sendromlarda irdelenmiştir. Golgi aygıtı, makromoleküllerin transportunda bütünleyici bir göreve sahiptir. Adenozin difosfat ribozilasyon faktör (ARF)' leri özellikle nöronlarda olmak üzere adaptör proteinleri trans-golgi network (TGN) membranlarına alır ve nakliyelerin başlangıcında kargoları birleştirir. ARF3 ise başlıca TGN' de rol almaktadır. ARF' ler küçük GTP-bağlayıcı protein (G protein) süper ailesindendir ve vücutta en çok beyinde eksprese olurlar. Olgu: İki aylık kız hasta ışık takibinin olmaması, atipik yüzü ve mikrosefalisi nedeniyle danışıldı. Anne-baba arasında akraba evliliği olmayan hastanın, intrauterin 32. haftadan sonra belirgin mikrosefalisinin farkedildiği öğrenildi. Yapılan 6 yıllık izlemde progresif mikrosefalisi saptandı. Kranial görüntülemede serebral kortikal gri ve beyaz cevheri ilgilendiren generalize atrofi ve beyin sapı atrofisi mevcuttu. Yapılan kromozom analizi, kromozomal mikroarray, kalıtsal doğmalık hastalıklar paneli ve tüm ekzom dizileme (TED) testlerinde patoloji izlenmedi. TED reanalizinde ise ARF3 geninde heterozigot (c.200A>T) (p.Asp67Val) novel, de novo klinik önemi bilinmeyen varyantı tespit edildi. Ekzom analizi ile tanımlanan ARF3 varyantı sanger analizi ile doğrulandı. SIFT, PolyPhen2, Mutation Taster, CADD gibi web tabanlı veri tabanlarında ise "hastalık-yapıcı" sonucuna ulaşıldı. Pfam (http://pfam.xfam.org/) ile yapılan protein modellemesinde ise aktivasyonda kısıtlılık, "fonksiyon kaybı" formasyonu saptandı. ARF3' de saptanan varyantın, golgi morfolojisinin niceliğine etkisi HeLa hücrelerinde değerlendirildiğinde ise $p<0,001$ değeri ile istatiksel olarak anlamlı saptandı. HEK293T hücrelerinde sikloheksimit (CHX, 80 µg/mL) ile yapılan stabilite testinde ise vahşi tipe göre ARF3 varyantına sahip hücrelerde stabilizasyon kaybı mevcuttu ($p<0,01$ ve $p<0,001$). Meyve sineğinde yapılan ARF3

varyantlarının toksisite değerlendirmesinde ise sonuç “letal” olarak saptandı. Yine de ölüm gerçeği, göz dışındaki diğer dokularda çok küçük miktarlarda eksprese edilen p.Asp67Val' in çok toksik olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç: Golgipatiler genellikle anormal miyelinasyon, defektif sinaptik dallanma ve gliogenez nedeniyle progresif mikrosefali ile ilişkilidir. ARF3 ile ilişkili golgi trafiği; fetal and pediatrik beyin gelişimi için önemlidir. Muhtemelen dominant-LOF kalıtımlı c.200A>T (p.Asp67Val) varyantı insanlarda ve hayvanlarda beyin gelişimini bozan şiddetli etkilere sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Progresif mikrosefali, golgipati, trans-golgi network, ARF3

## S-09 Nonsense Mutasyonlu Dmd Hastalarında Ataluren Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

**Hatice Yelda Yalçın**[1], Tayfun Çinleti[1], Yiğithan Güzin[1], Berk Özyılmaz[2], Figen Baydan[1], Nihal Olgaç Dündar[1]
1 S.b.ü İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi- İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Suam

Giriş: Duchenne musküler distrofi (DMD), DMD genindeki mutasyona bağlı olarak kas hücre iskeleti proteini olan distrofinin yokluğu sonucu ortaya çıkan, X'e bağlı resesif kalıtımlı ciddi bir kas hastalığıdır. 3500-5000 erkek doğumda bir görülür. Kas güçsüzlüğünün ilk bulgusu 2-5 yaşları arasında ortaya çıkar ve hastaları 16 yaşından önce non-ambulator hale getirir. Progresif kas güçsüzlüğü sonunda gelişen solunum ve kardiak yetersizlik nedeniyle hastalar hayatın 2.-3. dekadında kaybedilir. Ataluren (Translarna, PTC124) 2007'de, yüksek verimli küçük molekül taramasında tespit edilmiştir ve in-frame prematür stop kodon içeren mRNA'nın ribozomal okunmasını düzelterek nonsense mutasyona bağlı supresyonu ortadan kaldırdığı ve fonksiyonel, tam uzunlukta distrofin proteini oluşumunu sağladığı düşünülmüştür. 2014'te Avrupa ilaç ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır. Amaç: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde izlenen, DMD tanılı hastalarda saptanan mutasyon tiplerinin sıklığının belirlenmesi ve nonsense mutasyon saptanıp ataluren tedavisi alan hastaların, 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve North Star Ambulasyon Değerlendirmesi (NSAD) ile tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi Bulgular: Kliniği ve mutasyon tipi Becker Musküler Distrofi (BMD) ile uyumlu olan nonsense varyantlı olgular değerlendirilmeye alınmadı. Olgularımızın izlemde, tedavi öncesi ve sonrası 6DYT ve NSAD değerleri şu şekildedir: Olgu 1: Tedavi başlangıç yaşı (TBY): 5 yaş Genetik sonuç: c.364 G>T (p.G122X) 6DYT: 360-400, 365, 368, 393, 375, 426, 407, 395 mt (Tedavi öncesi-sonrası, 4 yıllık izlem) NSAD: 17-21, 25 (2 yıllık izlem) Olgu 2: TBY: 6 yaş 3 ay Genetik sonuç: c.10198_10201 delGTCT (p.Val3400Ter) 6DYT: 370-375, 425, 378, 402 (2 yıllık izlem) NSAD: 26-29, 30, 33, 34 (2 yıllık izlem) Olgu 3: TBY: 6.5 yaş Genetik sonuç: c.5637 G>A (p.W1879X) 6DYT: 425-483 mt (7 aylık süreç) NSAD: 30-29 (1 yıllık izlem) Olgu 4: TBY: 6 yaş 2 ay Genetik sonuç: c.5653 C>T (p.Gln1885Ter) 6DYT: 475-500 mt (1 yıllık izlem) NSAD: 33-31 (1 yıllık izlem) Sonuç: Hastanemizde DMD tanılı 431 hasta takip edilmektedir. Hastaların 371'inde (86%) geniş mutasyonlar saptandı. Küçük mutasyonlar 60 kişide (14%) görüldü. Bunların 37'inde (62%; tüm mutasyonların 8.6%) nonsense mutasyon saptandı. Geniş mutasyon oranı literatürden biraz fazla, küçük mutasyon ve nonsense mutasyon oranı literatürden azdı. Nonsense mutasyonun küçük mutasyonlar içindeki oranı literatürden fazlaydı. 4 olgunun izlem sürelerinde tedaviden fayda gördükleri tespit edilmiştir. Değerler, nonsense varyantlı olup ataluren almayan hastalar ile karşılaştırılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** DMD; Duchenne Musküler Distrofi; nonsense mutasyon; ataluren

## S-10 Wolf Hirschorn Sendromu Vaka Serisi

**Ayşe Burcu Doğan Arı**[1], Ayşegül Neşe Çıtak Kurt[1], Esra Kılıç[1]
1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş: Wolf Hirschhorn sendromu(WHS) 4.kromozomun kısa kolunda delesyon (4p16.3) sonucu ortaya çıkan, tipik yüz bulguları, prenatal ve postnatal büyüme geriliği, hipotoni, mikrosefali, zihinsel yetersizlik, nöbet ile karakterize bir genetik hastalıktır. WHSC1,WHSC2,LETM1,CPLX1,CTBP1,PIGG,FGFRL1 genleri klinik bulgulardan sorumlu tutulmaktadır. Burada kliniğimizde takip ettiğimiz 15 WHS vakası sunduk. Materyal-Metod: Çocuk genetik polikliniğine başvuran tipik yüz ve klinik bulguları olan 15 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara kromozom analizi, FISH, mikrodizin analizi yapıldı. Burada WHS tanılı hastaların klinik ve moleküler bulguları sunulacaktır. Bulgular: Hastaların 9'u erkek,6'sı kız idi. Yaş ortalamaları 6.9 yaş (1-16 yaş),tanı alma yaşları 3 ay ile 2 yaş arasındaydı.13 hastada intrauterin gelişme geriliği vardı.14 hastanın geliş şikayeti hipotonik bebek,gelişim geriliği,nöbet iken; bir hasta ambigus genitalya ile başvurdu.Üç hastada akrabalık mevcuttu.13 hastanın doğum kilosu -2 sds altındaydı.Tüm hastalarda tipik yüz bulguları (hipertelorizm,yüksek alın,belirgin glabella,yüksek kemerli kaşlar,geniş ve basık burun kökü, mikroretrognati,kısa filtrum) mevcuttu.Bir hastada yarık dudak,bir hastada yarık damak vardı.Bir hastada skolyoz,dört hastada inmemiş testis,iki hastada hipospadias,bir hastada ambigus genitalya mevcuttu.Tüm hastaların kilo,boy ve baş çevresi 3 persentilin altındaydı.Tüm hastalarda hipotoni ve nöromotor gelişme geriliği görüldü.İki hastanın nöbet bulgusu yoktu.11/15 hasta nöbet nedeniyle antiepileptik kullanıyordu.7/15 hastada dirençli nöbet var iken,6/15 hastada dirençli olmayan nöbet görüldü.Üç hasta PEG ile besleniyordu.Bir hasta yarık dudak,dört hasta inmemiş testis,iki hasta hipospadias,iki hasta inguinal herni ,iki hasta Nissen fundoplikasyonu-PEG açılımı,bir hasta VUR nedeniyle opere olmuştu.15/15 hastanın MR'ında ince korpus kallozum mevcuttu.İki hastada hidronefroz, bir hastada portal ven trombozu, bir hastada renal parankimal hastalık saptandı.Kardiyolojik muayenede iki hastada geniş ASD, beş hastada sekundum ASD, bir hastada VSD mevcuttu.6/12 hastanın EEG'si normal sonuçlanırken, 4/12 hastada epileptik aktivite,2/12 hastada ağır serebral disfonksiyon mevcuttu.4/6 hastanın yutma testinde yutma bozukluğu saptandı.Göz muayenesinde üç hastada ekzotropya,üç hastada görme kaybı olduğu görüldü.İki hastanın işitme kaybı vardı.4/10 hastanın kromozom analizinde delesyon,1/10 hastada derivatif yapı saptandı.4/5 hastanın FISH analizinde delesyon saptanırken,1/5 hastada 4. kromozomun kısa kolunda delesyon,uzun kolunda duplikasyon saptandı.6/6 hastanın mikrodizin analizinde delesyon olduğu görüldü. Sonuç: WHS 4. kromozomun kısa kolunda delesyon sonucu ortaya çıkan,tipik yüz bulguları,prenatal ve postnatal büyüme geriliği,hipotoni,mikrosefali,zihinsel yetersizlik,nöbet,göz ve işitme bulguları, kardiyak bulgular,genitoüriner anomaliler ile karakterize iyi tanımlanmış bir mikrodelesyon sendromudur. Tanının doğrulanması, klinik farkındalığın artırılması,hastaların uygun takibi ve genetik danışma açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Delesyon 4p, nöbet, Wolf Hirschorn sendromu, mikrosefali

## S-11 Ultra-Nadir Bir Hastalık ve Yeni Bir Mutasyon; Smg9 Eksikliği, Bir Aile 4 Etkilenmiş Birey

**Filiz Başak Ergin**[1], Aslı İnci[1], Fatih Süheyl Ezgü[1]
1 Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bd, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Giriş SMG9 eksikliği, SMG9 (MIM#_613176) genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen otozomal resesif geçişli oldukça nadir genetik bir hastalıktır. Klinik olarak gelişimsel gerilik, ciddi entelektüel bozukluk, dismorfik yüz bulguları, santral sinir sistemi anormallikleri, konjenital kalp defektleri ve göz bulguları ile karakterizedir. Smg9 proteini, anlamsız-aracılı mRNA bozunmasında yer alan SMG1:SMG8 kompleksinin bir bileşenidir. Bu mekanizma; olgunlaşmamış translasyon terminasyon kodonu içeren mRNA'ların yıkım sürecidir ve translasyona bağımlı bir kalite kontrol merkezi olarak tanımlanmaktadır. Smg9'un anlamsız-aracılı mRNA bozunmasındaki önemli rolünün yanı sıra translasyon hatalarının düzeltilmesinde ve gen ifadesinin korunmasında da görev aldığı gösterilmiştir. Amaç Bu olgu serisinde 11 ve 12 yaşlarında kısa boy, uzun tübüler burun, bitemporal darlık, ince üst dudak, stereotipik hareketler, ağır entelektüel yetersizlik, trunkal hipotoni, ventriküler septal defekt, ince korpus kallosum olan kız kardeşler sunulmaktadır. Kardeşlerden 11 yaşında olanda uterus yokluğu abdominal-pelvik ultrasonografi ile gösterilmiştir. Bu olgu serisinde amacımız farklı prezantasyonla başvuran ailenin taranması sonunda iki yeni hastada DNA değişikliğini göstererek literatüre katkı sağlamaktır. Olgular İki etkilenmiş kardeşe tüm ekzom dizileme yapılmıştır. Kardeşlerde SMG9 geninde c.430C>T (p.Gln144Ter) değişikliği homozigot olarak gösterilmiştir. Bu değişiklik ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak saptanmıştır. Ardından anne, baba ve etkilenmiş iki kuzende Sanger DNA dizi analizi yapılmış ve saptanan değişikliğin ailede dağılımı gösterilmiştir. Özellikle etkilenmiş iki erkek kuzende de ventriküler septal defekt ve ciddi mental etkilenme, nöbet hikayelerinin olduğu öğrenilmiştir ancak muayeneye getirilemediği için ayrıntılı değerlendirilememiştir. Sonuç ve Öneriler Dünyada beşinci ailede SMG9 geninde yeni bir olası patojenik değişiklik bu olgu serileri ile gösterilmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda toplam dört ailede beş etkilenmiş bireyde SMG9 genindeki değişiklikler tüm ekzom dizileme ile gösterilmiştir. Disformik bulgular, kardiyak septal anormallikler, santral sinir sistemi anormallikleri hemen hemen tüm olgularda belirtilmiş olup literatürde sadece bikornat uterus tarif edilmişken bizim olgularımızdan 11 yaş kız hastada uterus yokluğu ilk defa gösterilmiştir. Bu nedenle çok nadir görülen hastalıklarda tüm ekzom dizileme hala önemini büyük ölçüde korumaktadır. Saptanan bu değişiklik, daha doğru klinik yaklaşım yapılmasını sağlayacak ve yeni varyantların doğru yorumlanmasına katkıda bulunacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** SMG9 eksikliği, SMG9, Anlamsız-aracılı mRNA bozunması

## S-12 Kleidokraniyal Displazi:olgu Serisi

**İpek Görüşen**[1], Funda Atash [2], Nursel Elçioğlu [2]
1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul,türkiye
2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı,istanbul,türkiye

Giriş:Kleidokraniyal displazi(CCD), kraniyel süturların kapanmaması, klavikula aplazisi/hipoplazisi ve diş anomalileriyle karakterize otozomal dominant geçişli iskelet displazisidir.6p21.1 kromozomunda yer alan RUNX2 genindeki heterozigot fonksiyon kaybı CCD fenotipine neden olmaktadır. Amaç ve Yöntem:Klavikula hipoplazisi/aplazisi, frontal ve pariyetal bossing, hipertelorizm, boy kısalığı, hiperdonti ve kemik deformiteleri olan hastalarda CCD düşünülmesini sağlamak için olgularımızı sunmayı amaçladık.Olgu serisinde klinik olarak CCD ile takip edilen bir erkek yedi kızdan oluşan sekiz kişilik hasta serisi sunulacaktır.Genetik sonuçları DNA exom analiziyle sağlanmıştır. Olgular:Olgu1:10 yaş 6 ay kız hasta diş anomalileri, boy kısalığı ve klavikula hipoplazisi nedeniyle yönlendirildi.Klinik bulgularında pariyatel bossing, hipertelorizm, frontal bossing, klavikulada hipoplazi, brakidaktili mevcuttu.Hastada CCD düşünüldü, genetik incelemeleri devam etmektedir. Olgu2:6 yaş 4 ay kız hasta boy kısalığı ve kraniyel şekil bozukluğu nedeniyle yönlendirildi.Klinik bulgularında frontal bossing, brakidaktili, paryetal bossing, hipertelorizm, klavikulalarda hipoplazi mevcuttu. RUNX2 geninde heterozigot nonsense mutasyon saptanarak CCD tanısını aldı. Olgu3:5 yaş erkek hasta boy kısalığı ve kraniyel şekil bozukluğu nedeniyle yönlendirildi.Klinik bulgularında ön fontanel kapanmasında gecikme, pariyetal bossing, frontal bossing, hipertelorizm, klavikulalarda hipoplazi, brakidaktili mevcuttu.RUNX2 geninde heterozigot mutasyon saptanarak CCD tanısını aldı. Olgu4:44 yaş kadın hasta(Olgu 3'ün annesi) çocuğu boy kısalığı ve kraniyel şekil bozukluğu nedeniyle araştırılırken CCD ön tanısıyla takibe alınmış olup benzer özellikleri nedeniyle gen analizi gönderildi.Klinik bulgularında frontal bossing, paryetal bossing, hipertelorizm, klavikulalarda hipoplazi, brakidaktili mevcuttu.RUNX2 geninde heterozigot mutasyon saptanarak CCD tanısını aldı. Olgu5:20 ay kız hasta fontanel genişliği nedeniyle yönlendirildi.Klinik bulgularında frontal bossing, pariyetal bossing mevcuttu.Hastada CCD düşünüldü, genetik incelemeleri devam etmektedir. Olgu6:12 yaş 6 ay kız hasta polidonti ve babada kleidokraniyal displazi tanısıyla yönlendirildi.Klinik bulgularında polidonti ve orta hatta birleştirilebilen hipermobil omuzlar mevcuttu.Hastada CCD düşünüldü, genetik incelemeleri devam etmektedir. Olgu7:3 günlük kız hasta dismorfik görünüm nedeniyle yönlendirildi.Klinik bulgularında geniş ön fontanel, hipertelorizm, klavikulalarda aplazi mevcuttu.Hastada CCD düşünüldü, genetik incelemeleri devam etmektedir. Olgu8:35 yaş kadın hasta(Olgu7'nin annesi) bebeği dismorfik görünümü nedeniyle danışılan hastanın boy kısalığı ve benzer şekilde dismorfik görünümü olmasından gen analizi gönderildi.Klinik bulgularında frontal bossing, hipertelorizm, klavikulalarda aplazi, brakidaktili mevcuttu.Hastada CCD düşünüldü, genetik incelemeleri devam etmektedir. Sonuç ve Öneriler:CCD nadir görülmekle birlikte erken teşhis; farkındalık yaratmak, multidisipliner takiple semptomatik bakım sağlamak ve ebeveynleri gelecekteki çocukların benzer bir sonuca sahip olma riski konusunda eğitmek açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kleidokraniyal Displazi, Klavikula Hipoplazisi, Boy kısalığı

## S-13 Sendromik Entelektüel Yetersizliğin Nadir Bir Nedeni: Wiedeman Steiner Sendromlu Üç Olgu

**Nuray Öztürk**[1], Mert Coşkun[2], Duygu Gamze Aracı[2], Sezin Yakut Uzuner[3], Aslı Toylu[2], Gökcen Karamık[1], Öznur Yılmaz Bayer[1], Güldeniz Öner [1], Banu Nur[1], Ercan Mıhçı[1]
1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad, Çocuk Genetik Hastalıkları Bd
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad
3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Ad

GİRİŞ Wiedemann-Steiner sendromu (WDSTS, OMIM #605130), entellektüel yetersizlik, gelişimsel gerilik, dismorfik yüz bulguları, büyüme geriliği, hipertrikozis ve konjenital anomalilerle karakterize nadir, otozomal dominant kalıtımlı genetik bir hastalıktır. Tipik yüz bulguları kalın kaşlar, uzun kirpikler, hipertelorizm, dar-downslanting palpebral fissürler ve geniş burun köprüsünü içermektedir. WDSTS'ye, bir histon metiltransferazı kodlayan gen olan KMT2A'daki heterozigot patojenik varyantlar neden olur. WDSTS'nin kesin prevalansı bilinmemektedir, literatürde 250'ye yakın hasta rapor edilmiştir. Burada WDSTS'dan etkilenmiş üç olgu sunulmuştur. OLGULAR Olgu 1, 15 aylık kız hasta, nöromotor gelişimsel gerilik ve pitozis nedeniyle yönlendirildi. Aralarında uzaktan akrabalık bulunan ebeveynlerden G6P6Y6 olarak 38 haftalık 2750 gram doğmuş. Prenatal takibi normaldi. Fizik muayanesinde; boy kısalığı, mikrosefali, uzun kirpikler, sinofriz, strabismus, kol üstünde ve sırtta hipertrikozisi mevcuttu. Olgu 2, 16 yaşında erkek hasta, entellektüel yetersizlik, gelişimsel gerilik, pitozis ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Aralarında akrabalık olmayan anne-babadan G7P6Y6A1 olarak evde doğmuş, prenatal takibi yapılmamış. Fizik muayenesinde; büyüme geriliği, mikrosefali, sinofriz, bilateral pitozis, hirşutizm, geniş burun köprüsü, kalın burun ucu, ince üst dudak mevcuttu. Olgu 3, 2 yaş 11 aylık erkek hasta, yürümede gecikme, gelişimsel gerilik, büyüme geriliği nedeniyle değerlendirildi. Aralarında akrabalık olmayan anne-babadan G1P1Y1 olarak 36 haftalık 3100 gram doğmuş, prenatal takibi normaldi. Fizik muayenede; boy kısalığı, glabella belirgin, epikantus, palpebral aralık dar, burun kökü geniş, burun ucu yuvarlak, hipertelorizm, kalın kaşlar, arkaya dönük- düşük kulaklar, ters v şeklinde üst dudak, uzun filtrum mevcuttu. Olguların Kraniyal MRI ve kromozom analizleri normaldi. Olgu-2'nin abdomen ultrasonunda sağ renal agenezi saptandı, Olgu-3'ün üriner ultrasonunda hidronefroz saptandı. Klinik-ekzom sekans analizinde KMT2A geninde Olgu-1'de olasılıkla patojenik heterozigot missense c.3581G>A, p.(Cys1194Tyr), Olgu-2'de patojenik heterozigot nonsense c.3241C>T p.(Arg1081*), Olgu-3'te olasılıkla patojenik heterozigot, novel c.4032_4033del, p.(Lys1346SerfsTer24) varyantı saptandı. SONUÇ WDSTS, Cornelia de Lange, Coffin- Siris, Rubinstein-Taybi, KBG sendromu gibi sendromlarla birlikte nörogelişimsel bozukluklarla seyreden kromatinopatiler olarak sınıflandırılmaktadır. Zihinsel yetersizlik ve gelişimsel gerilik ile başvuran hastalarda tipik dismorfik bulguları ile ayırıcı tanıda WDSTS düşünülmesi vurgulanmak istendi.

**Anahtar Kelimeler:** Wiedeman Steiner Sendromu, KMT2A, Gelişimsel gerilik, Kromatinopati

## S-14 Monogenik Nadir Hastalıklarda Prenatal Tanı Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

**Nuray Öztürk**[1], Banu Nur[1], Ercan Mıhçı [1], İnanç Mendilcioğlu[2], Mehmet Şimşek[2], Cem Yaşar Sanhal[2], Sezin Yakut Uzuner [3], Sibel Berker Karaüzüm[3], Ayşe Esra Manguoğlu[3]
1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad, Çocuk Genetik Hastalıkları Bd
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ad
3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Ad

Giriş-Amaç: Prenatal genetik tanı testleri ile toplum ve aile için ekonomik ve psikolojik yük oluşturan genetik hastalıkların erken dönemde tanısı konulabilmektedir. Fetüsteki genetik tanının doğrulanması, perinatal karar verme ve yönetim sürecinin hızlı ve doğru bir şekilde yürütülmesini sağlamaktadır. Bu çalışma ile merkezimizdeki nadir genetik hastalıklarda prenatal tanı spektrumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gereç-Yöntem: Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik/ Tıbbi Genetik Polikliniği'ne prenatal genetik danışmanlık için başvuran, ailede veya önceki çocuklarında monogenik hastalık öyküsü olan kadınların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Anne, baba ve fetüsten ilgili gene yönelik DNA dizi analizi çalışıldı, olguların rutin olarak çalışılan sitogenetik analizleri değerlendirildi. Bulgular: 33 farklı aileden 42 gebeliğe bir önceki çocukta veya ailede monogenik nadir genetik hastalık nedeniyle prenatal genetik tanı ve danışmanlık verildi. Çiftlerin 22'sinde akrabalık mevcuttu. Gebeliklerin yaş ortalaması 31 idi. Yirmi dokuz gebeye koryon villus örnekleme (CVS), 14 gebeye amniyosentez (AS) yapıldı. Prenatal tanı uygulanan genetik hastalıklar osteopetrozis, Tip1 Bartter sendromu, HiperIgM sendromu, ağır kombine immün yetmezlik, kronik granülomatöz hastalık, Dyggve-Melchıor-Clausen hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, mandibuloakral displazi, glikojen depo hastalığı tip1a, galaktozemi, multiple sülfataz eksikliği, metakromatik lökodistrofi, Schinzel-Giedion sendromu, MPS Tip1, SCN8A ilişkili gelişimsel ve epileptik ensefalopati-13, Bruck sendromu, MPS Tip3, nonketotik hiperglisinemi, karbomoil fosfat sentez-1 eksikliği, Tay- Sachs hastalığı, adrenolökodistrofi, GRIN2A ilişkili epilepsi, nöronal seroid lipofusinozis, Wolcott-Rallison sendromu, Limb-girdle müsküler distrofi, Ullrich sendromuydu. Bunların 28'i otozomal resesif kalıtımlı, 3'ü otozomal dominant kalıtımlı, 2'si X-linked kalıtımlıydı. CVS/AS materyalinden çalışılan DNA dizi analizinde yedi fetüste patojenik varyant saptandı, bu gebeliklerin beşinde aile terminasyon istedi. Bir gebelikte MPS Tip1 tanılı kardeş nedeniyle yapılan IDUA geni dizi analizi heterozigot saptanmasına rağmen prenatal ultrasonda AVSD ve sitogenetik analizde Trizomi 18 saptanması nedeniyle terminasyon uygulandı. Ullrich konjenital muskuler distrofi tanılı kardeş nedeniyle COL6A1 geni dizi analizi yapılan fetüste dizi analizi ve sitogenetik sonuç normal olmasına rağmen prenatal ultrasonda serebellar hipoplazi, mikrognati, mikrosefali, pençe el saptanması nedeniyle terminasyon uygulandı. Bir hastada anormal sitogenetik sonuç, iki hastada anormal prenatal ultrason sonucu dışında diğer hastaların ultrason ve sitogenetik tetkikleri normaldi. Sonuç ve Öneriler: Bu çalışma ile özellikle ülkemiz gibi akraba evliliklerinin yüksek olduğu ülkelerde nadir monogenetik hastalık yükünü azaltmak için prenatal tanı ve danışmanlığın önemini vurgulamak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Prenatal tanı, Genetik danışmanlık, Nadir monogenik hastalık

## S-15 Türkiye'De Yoğun Bakımdaki Kritik Pediatrik Hastalarda Hızlı Tüm Genom Dizileme: Bir Ön Çalışma

**Bengisu Güner Yılmaz**[1], Özlem Akgün Doğan[2], Özkan Özdemir[3], Kaya Bilgüvar[4], Özden Hatırnaz Ng[3], Gülşah Şebnem Özköse[5], Eylül Aydın[5], Ayça Yiğit[5], Aybike Bulut[5], Atalay Demirel[6], Selma Aktaş[6], Baran Cengiz Arcagök[6], Ebru Kazancı[6], Sare Güntülü Şık[7], İbrahim Bingöl[7], Özge Umur[7], Melike Ersoy Olbak[8], Serdar Beken[6], Uğur Işık[9], Ayşe Toygar Korkmaz[6], Agop Çıtak[7], Adil Mardinoğlu[10], Uğur Özbek[4], Yasemin Alanay[2]

1 Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, İstanbul, Türkiye

2 Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Çocuk Genetik Bd, İstanbul, Türkiye

3 Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Abd, İstanbul, Türkiye

4 Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Abd, İstanbul, Türkiye

5 Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genom Çalışmaları Programı, İstanbul, Türkiye

6 Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Abd, Neonatoloji Bd, İstanbul, Türkiye

7 Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Abd, Çocuk Yoğun Bakım Bd, İstanbul, Türkiye

8 Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Abd, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bd, İstanbul, Türkiye

9 Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Abd, Çocuk Nörolojisi Bd İstanbul, Türkiye

10 Sza Omıcs Genetik Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Amaç: Nadir genetik durumlar kritik çocuk hastaların yoğun bakım yatışı sırasında sıklıkla şüphelenilen ancak çoğunlukla tanımlanamayan; çocukluk çağı morbidite ve mortalitesinin önemli nedenleridir. Bu durumları aydınlatmak ve etkili hasta yönetimi sağlamak amacıyla, hızlı yeni nesil dizileme (hızlı-YND) testlerinin yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalarda kullanımı dünya çapında son yıllarda oldukça yaygınlaşmış hatta bazı ulusal sağlık sistemlerine entegre edilmiştir. Bu ön çalışmada, Türkiye'de ilk kez yoğun bakım ünitesinde hızla kötüleşen, kritik yenidoğan ve süt çocuklarında hızlı-YND'nin kullanılabilirliğinin, tanısal gücünün, uygulanma süresinin ve klinik faydasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Bu ön çalışmaya, İstanbul Acıbadem Sağlık Grubu hastanelerinin yenidoğan ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde takip edilen 1 yaş altı tanısı koyulamamış kritik hastalar prospektif olarak dahil edilmiştir. Hastalar ve ebeveynlerinden alınan kan ile üçlü hızlı tüm genom dizileme (Üçlü rWGS) yapılmıştır. Çalışma hastayı takip eden klinisyenler, konsültanlar, genetik ve biyoinformatik uzmanları tarafından oluşturulan multidisipliner bir ekip tarafından yürütülmüştür. Laboratuvarımızda geliştirilen akış hattı ile yapılan veri analizinde fenotipleme ve pedigri bilgilerine göre varyant önceliklendirmesi yapılmıştır. Bulgular: Üçlü rWGS uygulanan 10 hastanın 3'üne (%30) kesin tanı konuldu. Tanı konulan hastalarda IDH3A, SCO1 ve FBN1 genlerinde mutasyon tespit edildi. rWGS sonucu ile 6 (%60) hastanın tanı belirsizliği ortadan kaldırıldı, 5 (%50) hastanın ise klinik takip ve tedavi planında değişikliğe gidildi. rWGS sürecinde örnek alımından sonuç raporunun oluşturulmasına kadar geçen ortalama süre 169 saatti. (124-240 saat) Sonuç ve Öneriler: Hızlı yeni nesil dizileme testlerinin yoğun bakım ünitelerinde kullanımı kritik hastaların tanı yolculuğunda ve klinik

karar verme süreçlerinde umut vaad eden ve güçlü bir araç olmaya başlamıştır. Bu pilot çalışmada, hızlı-YND’nin yararlılığı ve etkinliğinin yanı sıra multidisipliner bir yaklaşımla Türkiye’de uygulanabilirliği de gösterilmiştir. Bununla birlikte, hızlı-YND’nin ülkemizde yaygınlaştırılması ve ulusal sağlık sistemine entegrasyonu için daha çok sayıda ve büyük çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hızlı yeni nesil dizileme, Tüm genom dizileme, Hızla kötüleşen kritik hasta, YYBÜ, ÇYBÜ

## S-16 Türkiye Pten Hamartoma Tümör Sendromu Hasta Veri Kayıt Sisteminin Oluşturulması ve Sonuçları

**Hande Kaymakçalan Çelebiler**[1], Esra Işık[2]
1 Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul,türkiye / Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Newhaven, Ct, Abd
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

Başlık: Türkiye PTEN Hamartoma Tümör Sendormu Hasta Veri Kayıt Sisteminin Oluşturulması ve Sonuçları Yazarlar: Hande Kaymakçalan Çelebiler1,2, Esra Işık3 1Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, çocuk genetik birimi, İstanbul, Türkiye 2 Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim dalı, NewHaven, CT, ABD 3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Anabilim dalı, İzmir, Türkiye Giriş: PTEN Hamartoma Tümör Sendromu (PHTS), yetişkinlerde tümör yatkınlık sendromuna, çocuklarda makrosefali otizm sendromuna neden olan nadir bir hastalıktır. Çocuklar için, şimdiye kadar sadece bir tane, Ciaccio ve arkadaşlarının (Eur J Med Genet 2019) İtalya'daki 16 pediatrik hastayı temel alan bir takip kılavuzu bulunmaktadır ve bu nedenle pediatrik hastalarda yapılan daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Amaç: 'PtenTurkiye.org', PTEN Hamartoma Tümör Sendromu (PHTS) için Aralık 2022'de kurulan ulusal, web tabanlı bir kayıttır. Farkındalığı artırmak, işbirliği yaparak veri erişilebilirliğini artırmak ve yüksek kaliteli veri toplamak amacıyla tasarlanmıştır. Özellikle pediatrik yaş grubunda PHTS'nin epidemiyolojisini, genetik özelliklerini ve seyrini daha iyi anlamaya yardımcı olması amaçlanmıştır. Kayıt sistemimiz Orphanet, European Rare Disease Platform'a üyedir. Aynı zamanda linkedin ve Instagram hesapları vardır. Gereç ve Yöntem: Aralık 2022-Ekim 2023 tarihleri arasında Türkiye'deki 8 merkezden 29 pediatrik, 2 erişkin (12 kadın, 19 erkek) hastayı çalışmaya dahil ettik. Kohortumuz Orta Doğu, Asya ve Doğu Avrupa kökenli hastaları içermesi nedeniyle diğer PTEN kayıtlarından farklıdır. Bulgular: 10 yeni, 15 bilinen patojenik ve 6 önemsiz PTEN varyasyonu rapor edilmiştir. 4 yaşındaki bir hastada tiroidde solid nodül (biyopsi yapılmamış), bir hastada daha önce literatürde bildirilmeyen aort anevrizması, bir hastada ek olarak Joubert sendromu (AHI1 mutasyonu), bir hastada daha önce rapor edilmemiş hepatosteatoz, bir hastada serebellar gangliostom (Lhermitte-Duclos sendromu), bir hastada da tekrarlayan venöz malformasyonlar bildirilmiştir. Hastaların hepsinde makrosefali mevcutttur. 6 hastada otizm spektrum bozukluğu, 21 hastada ise gelişim geriliği mevcuttur. Sonuç ve öneriler: Amacımız bu kaydın bilinirliğini artırmak, pediatrik hastalara yönelik takip kılavuzlarını geliştirmek, daha önce çalışılmamış bir popülasyonda genotip-fenotip korelasyonlarını bulmak ve sonuç olarak bu ailelere en iyi takip klavuzunun yapılabilmesini sağlayabilmektir. Araştırma desteği: Boston Çocuk Hastanesi, Gelişimsel Sinopatiler Konsorsiyumu, ABD Anahtar kelimeler: PTEN Hamartoma Tümör Sendromu, veri kayıt sistemi, pediatrik, genetik

**Anahtar Kelimeler:** PTEN Hamartoma Tümör Sendromu, veri kayıt sistemi, pediatrik, genetik

## S-17 Altı Olgu Üzerinden Fibrodisplazi Ossifikans Progressiva: Nadir Bir Klinik Antite

**Nazlı Büşra Açıkgöz**[1], Gizem Ürel Demir[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Koray Boduroğlu[1]
1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Giriş: Fibrodisplazi ossifikans progressiva (FOP, OMIM#135100); ağrılı, tekrarlayan yumuşak doku şişlikleri, erken başlangıçlı heterotopik ossifikasyon, bilateral halluks valgus malformasyonu ve monofalangial başparmak gibi konjenital ayak başparmak anomalileri ile karakterize, tam penetrans gösteren nadir bir otozomal dominant genetik bozukluktur. Çocukluk döneminde başlayan ve ilerleyici olan heterotropik ossifikasyon sonucunda eklemlerde hareket kısıtlılığı, yutma sorunları ve restriktif solunum yetmezliği gibi hayatı tehdit edici komplikasyonlar oluşabilir. Genellikle sporadik olarak görülen hastalığa ACVR1 genindeki mutasyonlar yol açmaktadır. Hastalığın tedavisinde kesin bir yaklaşım bulunmamakla birlikte glukokortikoid, bifosfonat, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, COX-2 inhibitörleri ve mast hücre stabilizörleri gibi ajanların kullanımının faydalı olabileceği bildirilmiştir. Amaç: Bu çalışmada ACVR1 mutasyonu saptanan 6 hastanın klinik, radyolojik ve moleküler verilerinin sunulması amaçlanmıştır. Olgular: Bölümümüzde FOP tanısı konularak izlenen 6 hastanın başvuru yaşları 2 ile 20 yaş arası değişmekteydi. Akraba evliliği 1 (%16) hastanın ailesinde mevcuttu. Hastaların tamamında vücutta kısmi remisyonla seyreden şişlikler ve eklem hareketlerinde kısıtlılık bulunmakta iken 5'inde (%83) boyun hareketlerinde kısıtlılık saptandı. Hastaların 4'ünde (%66) halluks valgus malformasyonu, 5'inde (%83) skolyoz tespit edildi. Hastaların tamamında radyolojik görüntülemelerde yumuşak doku kalsifikasyonları mevcuttu. Bölümümüze başvuru öncesi hastalara biyopsi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi spesifik olmayan tanısal testler yapılmıştı. Tüm hastalarda FOP klinik tanısı doğrultusunda yapılan ACVR1 geni dizi analizinde 6. ekzonda c.617G>A; p.(Arg206His) heterozigot missense mutasyonu saptandı. Hastalarda saptanan mutasyon ClinVar veri tabanında "patojenik" olarak tanımlanmış ve daha önce sağlıklı popülasyonda bildirilmemiştir. Sonuç ve Öneriler: FOP ile literatürde ilişkilendirilen tek gen ACVR1 geni olup vakaların %97'sinden fazlasında c.617G>A; p.(Arg206His) mutasyonu bildirilmiştir. Heterotopik ossifikasyon, hallux valgus malformasyonları, yumuşak doku şişlikleri, eklem hareketlerinde kısıtlılık olan hastalarda FOP ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Klinik şüphe durumunda ACVR1 gen mutasyonlarının tespiti için erken moleküler çalışma yapılması önerilmektedir. Bu yaklaşım ile hastalığın alevlenmesine yol açabilecek gereksiz girişimsel işlemlerden kaçınılması sağlanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Fibrodisplazi ossifikans progresiva, heterotopik ossifikasyon, halluks valgus malformasyonu, ACVR1, Sanger dizileme.

## S-18 Konjenital Glikozilasyon Bozukluğu Olan İskelet Displazilerinde Moleküler ve Klinik Bulguların İrdelenmesi

**Hilal Onur**[1], Beyhan Tüysüz[1]
1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

Giriş-Amaç: Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG'ler) glikan biyosentezi ve metabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklanan biyokimyasal ve klinik olarak heterojen multisistemik bir hastalık grubudur. Glikozilasyon, büyümeyi ve metabolik süreçleri düzenlemekle birlikte kemik gelişimi ve iskelet şekillenmesi süreçlerinde de rol oynamaktadır. Bu çalışmada iskelet displazisi tanısıyla izlenip patogenezinde konjenital glikozilasyon bozukluğu olan hastaların moleküler ve klinik olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Yöntem: 12 hasta ve bir fetus çalışmaya dahil edildi. Metabolik, moleküler, klinik ve radyolojik bulguları ve prognozları karşılaştırıldı. Bulgular: Glikolizasyon bozukluğu olan iskelet displazileri protein N-glikozilasyon kusurları, protein O-glikozilasyon kusurları, glikolipid ve glikozilfosfatidilinositol (GPI) çapa sentezi kusurları ve çoklu glikozilasyon ve diğer yolak kusurları olarak dört gruba ayrılarak sınıflandırıldı. Protein N-glikozilasyon kusuru olan bir hastada ALG9 mutasyonu vardı. Protein O-glikozilasyon kusuru olan 6 hasta, GPI çapa biyosentez kusuru olan 1 hasta ve çoklu glikozilasyon kusuru olan 5 hasta mevcuttu. Protein O-glikozilasyon kusuru olan 6 hastanın üçünde XYLT1 mutasyonu, birinde XYLT2 mutasyonu, ikisinde B3GAT3 mutasyonu; GPI çapa biyosentez kusuru olan 1 hastada PIGO mutasyonu; çoklu glikozilasyon kusuru olan 5 hastanın birinde SLC35D1, birinde GORAB, üçünde ise SLC10A7 mutasyonu saptandı. Sonuç: Çalışmamızda patogenezinde CDG olan iskelet displazili hasta grubu, bozuk olan glikozilasyonun tipine göre sınıflandırılarak karşılaştırılmış, iyi bir klinik fenotipleme yaparak klinik bulgular genişletilmiş ve yeni varyantlar sunulmuştur. Ayrıca metabolik bozukluk ve özellikle kemik mineral yoğunluğunda azalma ve buna bağlı gelişen iskelet bulgularını önlemeye yönelik tedavi seçenekleri kullanılması önerilerek bu grup bozuklukların tanısında ve takibinde farkındalık oluşturulmaya çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Konjenital glikozilasyon bozukluğu, iskelet displazisi, osteopeni

## S-19 Scn1A Mutasyonu Pozitif Monogenik Epilepsi Hastalarının Fenotipik Spektrumu: Nöbetlerden Farklı Epileptik Elektro-Klinik Sendromlara Yolculuk

**Dilara Ece Toprak**[1], Yavuz Ataş [1], Seda Kanmaz [1], Sanem Yılmaz [1], Hasan Tekgül[1]
1 Ege Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Giriş: Sodyum kanalının alfa 1 alt birimini kodlayan SCN1A varyantlarının fonksiyonel kaybı (LOF) basit ateşli nöbetlerden, jeneralize epilepsi febril nöbet+ (GEFS+) sendromuna ve katastrofik bir epileptik sendrom olan Dravet sendromuna (DS) kadar değişen fenotipik spektrumlara yol açabilir. Fonksiyon kazandıran varyantlar (GOF) ise hareket bozukluklarının da eşlik edebileceği neonatal-infantil gelişimsel ve epileptik ensefalopatilere (DEE'ler) neden olabilmektedir. Amaç: (1) SCN1A genetik varyantları saptanan hastaların fenotip ve genotip ilişkisinin incelenmesi, (2) Genetik tanımlamaların anti-nöbet ilaç uygulamalarına ve prognoza etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Gereç-Yöntem: Ege Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Kliniği hasta arşivinden SCN1A mutasyonu saptanan 43 hastanın nöbet semiyolojisi ve elektroklinik sendrom tanımlamaları yeni ILAE 2022 epilepsi sınıflandırması kriterlerine göre yapılarak, anti-nöbet ilaç seçenekleri, tedavi yanıtları, nöbet ve gelişimsel prognozları incelendi. Bulgular: Olguların 36/43 (%84)'ünde elektroklinik sendromlar tanımlanabilmiştir: Dravet sendromu (n=33), migratuvar fokal nöbetlerle ilişkili epilepsi sendromu (n =1), erken infantil gelişimsel epileptik ensefalopati (n =1), West sendromu (infantil epileptik spazm sendromu (n=1). SCN1A varyant tanımlanan 7 (%16) hasta febril status atakları ve normal psikomotor gelişim özellikleri ile izlenmiş (ortalama izlem süresi 95 ay) ve henüz spesifik bir epileptik sendrom tanısına ulaşılamamıştır. Olguların 20'si (%47) hedeflenmiş tek gen analizi, 22'si (%51) epilepsi paneli ile tanı almışlardır. Tüm ekzon sekanslama (WES) ile 1 hastada genetik varyant tanımlanabilmiştir. DS tanılı olguların tümünde genetik tanımlamalar ile bireysel tedavi uygulamaları ile anti-nöbet tedavileri düzenlenmiştir. Migratuvar fokal nöbetlerle ilişkili epilepsi, erken infantil gelişimsel epileptik ensefalopatili olgularda üçüncü aydan önce başlayan dirençli nöbetlerde sodyum kanal tutucuları ile nöbet kontrolü sağlanabilmiştir. Tipik klinik özellikler oluşmadan ve genetik tanı öncesi nöbet semiyolojisi ile tedavide sodyum kanal tutucusu (karbamazepin) tercih edilen 8 hastanın 7 'sinde nöbetlerde artış gözlenmiştir. Sonuç-Öneriler: Dirençli yenidoğan ve süt çocukluğu dönem başlangıçlı febril ve afebril nöbetleri olan hastalar epilepsi panelleri ve/veya hedeflenmiş tek gen analizleri ile incelenmelidir. Negatif sonuç elde edilen olgularda manyetik rezonans görüntüleme ve metabolik taramalar normal ise ileri genetik testler (WES / microarray) ile genetik tanımlama sürdürülmelidir. DS ve GEFS+ klinik fenotipine uymayan olgularda SCN1A fonksiyon kazanımı (GOF) ile ilgili olabileceği ve sodyum kanal tutucuları ile nöbetlerin kontrol altına alabileceği unutulmamalıdır. SCN1A varyantlarının fonksiyonel analizleri erken dönemde doğru anti-nöbet ilaç tercihini ve prognozunu belirleyecektir.

**Anahtar Kelimeler:** SCN1A, epilepsi, nöbet, Dravet

## S-20 Akromelik Displazi Tanılı 12 Hastanın Klinik ve Moleküler İncelenmesi

**Salih Türk**[1], Beyhan Tüysüz[1]
1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

Giriş: Akromelik Displaziler kısa boy, küçük eller ve ayaklar, sert eklemler, psödomusküler hipertrofi ortak bulgularını içeren bir grup hastalığı tanımlar. Hepatomegali, trakeal stenoz, tekrarlayıcı akciğer enfeksiyonları, göz bulguları, işitme kaybı eşlik eden bulgulardır. Bu grupta; Akromikrik dispilazi (AD), Geleofizik displazi (GD), Weill Marchesani Sendromu (WMS) ve Myhre Sendromu (MS) hastalıkları yer alır. Bu çalışmada Akromelik displazi olan hastaların klinik ve moleküler bulgularının incelenmesi amaçlanmıştır. Yöntem: Çalışmaya 12 hasta dahil edildi. Klinik, radyolojik ve prognostik bulguları incelendi. Moleküler tanı klinik ekzom veya tüm ekzom dizileme ile yapıldı. Bulgular: Tüm hastalarda boy kısalığı ve brakidaktili mevcuttu. Ortalama başvuru yaşı 8,4 yaş idi. Üç hasta FBN1 geninde mutasyon saptanıp AD, dört hasta ADAMSTSL2 geninde mutasyon saptanıp GD, üç hasta SMAD4 geninde mutasyon saptanıp MS, bir hasta ADAMSTS10 geninde ve diğer hasta ADAMSTS17 geninde mutasyon saptanıp WMS tanısı aldı. AD tanılı bir hastada febril konvülsiyon sonrası başlayan dirençli epilepsi tanısı mevcuttu. GD tanılı hastalarda parmak ucu yürüme mevcuttu, üç hastaya aşiloplasti operasyonu yapılmıştı. MS olan hastaların hepsinde mental retardasyon, ikisinde işitme kaybı, birinde çoklu kalp anomalisi mevcuttu ve aort koarktasyonundan opere olmuştu, bir hasta tekrarlayan akciğer enfeksiyonları nedeniyle 1 yaşında hayatını kaybetmişti. WMS tanısı alan iki hastada mental retardasyon ve mikrosferofaki mevcuttu, bir hasta glokom nedeniyle opere olmuştu. Sonuç: Akromelik displaziler benzer ortak özelliklere sahip bir grup hastalığı tanımlasa da, klinik hastalığın tipine göre seyri çok iyi prognoz ile yaşamı tehdit eden kardiyovasküler ve solunum sorunların görüldüğü kötü prognoz arasında değişir. Ortak bulguları olan bu sendromların ayırıcı tanısının yapılması takibi açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Akromelik displazi, Geleofizik, Boy kısalığı

## S-21 Ektodermal Displazi Bulguları Olan Hastalarda Moleküler Yolaklara Göre Klinik Spektrumun Karşılaştırılması

**Evrim Çifçi Sunamak**[1], Beyhan Tüysüz[1]
1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş: Ektodermal displazi (ED) ektoderm kökenli iki veya daha fazla yapının genetik olarak belirlenmiş gelişim bozukluğudur. Saç, diş, tırnak ve ter bezlerinin tutulumu karakteristiktir. Fenotip, ailesel geçiş şekli ve moleküler genetik bulgularına göre birçok tip, ilişkili gen tanımlanmıştır. Amaç: ED bulguları olan 20 hastada moleküler etiyolojinin aydınlatılması, fenotip-genotip ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflendi. Gereç, Yöntem: On-altı aileden ED bulguları olan 20 çocuk hasta çalışmaya alındı. Moleküler tanı 15 hastada tüm ekzom dizileme, iki hastada klinik ekzom paneli, üç hastada tek gen dizi analizi ile konuldu. Bulgular: EDA-NFkB yolağında dört hastada EDA, yedi hastada EDAR geni varyantları saptandı. EDA geninde X'e bağlı hipohidrotik ektodermal displazi (HED) fenotipinde bir hastada heterozigot, çerçeve kayması varyantı (yeni, c.660delA); üç hastada hemizigot, missense varyantlar bulundu. EDAR geninde otozomal resesif HED 10B fenotipinde iki hastada çerçeve kayması varyantı (yeni, c.661dupT), bir hastada missense biri yeni (c.340G>C) bulunan birleşik heterozigot varyantlar, dört hastada missense varyant saptandı. Klasik HED bulguları dışında bir hastada mikrosefali, atriyal septal defekt vardı. WNT yolağında iki hastada WNT10A, üç hastada PORCN geni varyantları vardı. ED 16 fenotipinde bir hastada yeni (c.89T>G), bir hastada bilinen missense WNT10A geni varyantları bulundu. Birinde ED bulgularına strabismus, skolyoz, parsiyel sindaktili, palmar eritem ve egzema eklenmişti. Fokal dermal hipoplazi fenotipinde üç hastada PORCN geninde yeni missense (c.541G>A), çerçeve kayması (c.1156delT), anlamsız (c.43C>T) varyantlar saptandı. Hastalarda ED bulgularının yanında büyüme-geşime geriliği, sindaktili, mikroftalmi vardı. P63 yolağında bir hastada TP63 geninde EEC sendromu fenotipiyle uyumlu missense varyant (yeni, c.1658C>T) bulundu. Hastada seyrek-ince saçlar, yarık damak, distrofik tırnaklar, ektrodaktili vardı. Diğer yolaklardaki nadir gen mutasyonları üç hastada tanımlandı. Anhidrozis, moniletriks, seyrek saçlar ve kaşlar, seyrek kirpikler, sindaktili, yarık damak bulguları olan hastada NECTIN4 geninde ED – sindaktili sendromu 1 fenotipi ile uyumlu splice bölge varyantı (c.1158-2A>G); ED, gelişme geriliği, inguinal herni bulgularıyla izlenen hastada MPLKIP geninde fotosensitif olmayan trikotiodistrofi 4 fenotipi ile uyumlu çerçeve kayması varyantı bulundu. Açık sarı ve yünsü saç yapısı, seyrek kaşları, hafif mitral yetmezliği olan hastada LIPH geninde hipotrikozis 7 fenotipi ile uyumlu in-frame varyant saptandı. Sonuç, Öneriler: Moleküler ve klinik bulguların çok heterojen olduğu ED olgularında moleküler çalışmalar yeni mekanizmaların tanımlanması, hastalığın takibi ve genetik danışma için önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** ektodermal displazi, EDA-NFkB, WNT, p63

## S-22 Scn1A Geni İlişkili Fenotiplerin: Yeni Tanımlanan Mutasyonlar Eşliğinde Değerlendirilmesi

**Şerife Öztürk Yılmaz**[1], Döndü Ülker Üstebay[2], Ali Gülen[3], Semra Gürsoy[1], Ayşe Semra Hız[2], Özlem Giray Bozkaya[1]

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı

2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bd

GİRİŞ-AMAÇ: SCN1A geni, sodyum kanalının alfa-1 subünitini kodlamaktadır ve GABAerjık parvaalbumin pozitif inhibitör internöronlarda eksprese edilir. Genin mutasyonları hücre içi sodyum akımının artmasına, membran uyarılabilirliğine ve nöronal hipereksitabiliteye neden olarak nöbet gelişimine yol açmaktadır. SCN1A geni ilişkili bozukluklar basit febril nöbetten Dravet Sendromuna kadar oldukça değişen geniş bir spektrumda yer almaktadır. Değişken ekspresivite nedeniyle genotip-fenotip korelasyonu yapmak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu çalışmada, yeni nesil dizi analizi ile SCN1A geninde varyant tespit edilen olguların klinik bulgularının ve moleküler sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. METOD: 2018 – 2022 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'nde toplam 176 hastaya yeni nesil dizi analizi yöntemi ile hedefli erken başlangıçlı infantil epileptik ensefalopati paneli çalışıldı. Çalışmaya SCN1A geninde varyant saptanan hastalar dahil edildi. Hastaların klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. BULGULAR: Çalışmada değerlendirilen hastaların %68'i (n=11) erkek, %32'si (n=5) kız idi. Hastalarda nöbet başlangıç yaşı ortanca 6 ay (2-72 ay) idi. Hastaların klinik değerlendirilmesinde; %44'ünde (n =7) Dravet sendromu, %44'ünde (n=7) GEFS+, %6'sında (n=1) infantil febril ve afebril nöbetler, %6'sında ise (n=1) erken infantil epileptik ensefalopati kliniği mevcuttu. Tanı ortanca yaşı ise 67 ay (10-186 ay) idi. SCN1A genindeki varyantların 8'i missense, 4'ü nonsense, 3'ü splice bölge ve 1 tanesi de çerçeve kayması şeklindeydi. Saptanan varyantların 8'i ise daha önce literatürde bildirilmemişti. SONUÇ: SCN1A geni mutasyonlari olan hastalarda, klinik oldukça heterojen olarak karşımıza çıkabilir. Yeni nesil dizi analizi yöntemleriyle çoklu gen panellerinin kullanımının artması tanı oranlarını arttırmıştır. Epilepsili hastalarda altta yatan moleküler etyolojinin belirlenmesi; sağlıklı bir genetik danışma ve hastalığın prognozu ile ilgili öngörü sağlamasının yanında, tedavi ve bireysel klinik izleme de olanak sağlayacaktır. Biz de bu çalışmamızla hastalarımızda genotip-fenotip ilişkisini değerlendirerek, literatüre yeni mutasyonlar kazandırdık.

**Anahtar Kelimeler:** SCN1A mutasyonlari, Dravet Sendromu, Febril nöbet

## S-23 İdiyopatik Boy Kısalığı ve Sendromik Boy Kısalığı Nedeniyle İzlenen Hastalarda Yeni Nesil Dizi Analizi Yöntemi ile Moleküler Nedenin Araştırılması

**Reyhan Deveci Sevim**[1], Zehra Manav Yiğit[2], Özge Besci[3], Tahir Atik[4], Sebla Güneş[1], Didem Yıldırımçakar[5], Rabia Meral[6], Korcan Demir[7], Selda Ayça Altıncık[5], Gönül Çatlı[8], Ayhan Abacı[7], Tolga Ünüvar[1], Ahmet Anık[1]

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı
2 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bili Dalı
3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bili Dalı
4 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı
5 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı
6 İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
7 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bili Dalı
8 İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada idiyopatik boy kısalığı (IBK) veya sendromik boy kısalığı (SBK) tanıları ile izlenen hastalarda hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi (NGS) ile moleküler genetik nedenin araştırılması ve genotip-fenotip ilişkilerinin değerlendirmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya IBK veya SBK tanıları ile dört farklı Çocuk Endokrinolojisi merkezinde izlenen hastalar dahil edildi. NGS yöntemi ile 251 gen analiz edildi. Varyantların patojenitesi, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Birliği (ACMG) kriterlerine göre değerlendirildi. Bulgular: Çalışmaya %41,9'u (n=39) kız, ortalama takvim yaşı 10,4(2,04-16,86) yıl olan toplam 93 olgu alındı. Olguların ortalama boyu -2,81±0,69 SDS, ortalama hedef boyu -1,53±1,04 SDS, %21,5'inde (n=20) akrabalık var idi. Olguların %17,2'sinde (n=16) NGS panelinde patojenik-olası patojenik varyant saptandı ve klinik veriler ile değerlendirilerek patojenik olduğu doğrulandı. Değerlendirilen olgular arasında %34,4'ünün (n=32) dismorfolojik bulgusu, %8,6'sının (n=8) mental retardasyonu vardı. Olguların tanıları ve varyantları: Culler-Jones sendromu (GLI2), Fanconi aplastik anemisi (FANCD2), kısmi büyüme hormonu duyarsızlık sendromu (GHR) (n=2), X'e bağlı entelektüel gelişme bozukluğu (USP9X), Peters plus senromu (B3GLCT), Saul-Wilson sendromu (COG4), spondiloepifiziyal displazi (ACAN), izole büyüme hormonu eksikliği (GHRHR), MIRAGE sendromu (SAMD9), hipokondroplazi (FGFR3), epifizyal displazi (COL9A2), Noonan sendromu (PTPN11) (n=4) idi. Olguların %15,1'inde (n=14) klinik önemi bilinmeyen varyant (VUS) saptandı. VUS varyantlar HUWE1, ARID1B, NPR2 (n=3), ACAN, TRPV4, COL9A1, FLNA, LMNA, ROR2 (n=2), FBN1 ve KMT2D genlerinde idi. Bu olguların segregasyon analizi devam etmektedir. Tanı alan ve VUS varyant taşıyan olgularla tanı almayan olgular karşılaştırıldığında cinsiyet, akrabalık durumu, doğum haftası ve ağırlığı, boy SDS, hedef boy SDS, baş çevresi SDS, oturma boyu/boy oranı SDS, dismorfik bulgu, mental retardasyon ile IGF1 ve IGFBP3 SDS'leri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuç ve Öneriler: Etiyolojisi aydınlatılamamış, özellikle dismorfik bulguları olan ve genetik nedenli olduğu düşünülen kısa boylu çocukların kesin tanısı için NGS paneli önemli bir yere sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** boy kısalığı, sendromik boy kısalığı, yeni nesil dizi analizi

## S-24 Yeni Nesil Dizi Analizi (Ngs) Tabanlı Kopya Sayısı Değişikliği (Cnv) Analizinin Mendelyen Hastalıkların Tanısındaki Önemi

Tahir Atik[1], **Enise Avcı Durmuşalioğlu**[1], Esra Işık[1], Melis Köse[1], Seda Kanmaz[2], Ayça Aykut[3], Asude Durmaz[3], Ferda Özkınay[2], Özgür Çoğulu[2]
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı
3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Giriş-Amaç: Genomdaki kopya sayısı değişiklikleri (CNVs), Mendelian bozuklukların ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu CNV'leri saptamak için yaygın olarak kullanılan yöntemlerin en önemli kısıtlılıkları; kromozomal mikroarray için çözünürlük, MLPA için ise ancak hedefe yönelik analiz gerçekleştirilmesidir. Son zamanlardaki gelişmelerle, tüm ekzom ve klinik ekzom çalışmalarındaki kısa okumalara rağmen, Yeni Nesil Dizileme (NGS) verileri ve çalışılan örneklerin kendi içinde kıyaslanmasına olanak sağlayan biyoinformatik araçlarla genomdaki küçük intragenik CNV'leri tespit etmek mümkün hale gelmiştir. Burada, NGS tabanlı CNV analizi ile tanı konan 12 olgu sunularak bu yöntemin tanı başarısının değerlendirilmesi ve intragenik CNV'lerin klinik spektrumunun genişletilmesi amaçlanmıştır. Yöntem: Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim dalı tarafından Eylül 2021 ile Kasım 2022 arasında gerçekleştirilen 215 tüm ekzom dizileme (WES) ve 234 klinik ekzom dizileme (CES) sonuçları değerlendirilmiş ve NGS tabanlı CNV analizi (SEQ Platformu CNV analizi, GATK gCNV pipeline) ile moleküler etiyolojisi belirlenen 12 hasta sunulmuştur. Bu hastaların ön tanıları, klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçlarıyla NGS tabanlı CNV analizinin tanı başarısı değerlendirilmiştir. Bulgular: NGS tabanlı CNV analizinin farklı ön tanılarla genetik test çalışılan geniş bir çocuk hasta kohortunda moleküler etiyolojiyi saptama oranı %2,67 (12/449) dir. Bu yöntemle tespit edilen en küçük delesyon yaklaşık 485 baz çifti (bp) iken, en büyük delesyon 228.307 bp'dir. NGS tabanlı CNV analizi ile tanı konan hastaların genetik test endikasyonları; kardiomyopati, laktik asidoz, spastik parapleji, nöronal ceroid lipofuscinosis, epidermolizis bullosa, görme ve işitme kaybı, Kabuki, Bardet Biedl, Cornelia de Lange ve Ehler Danlos sendromları olmak üzere heterojendir. NGS tabanlı CNV analiziyle KMT2D, EIF5A, LAMP2 genlerinde monoallelik delesyon, ZFYVE26, AP4S1, PPT1, PDHX, BBS9, COL7A1, RPGRIP1 genlerinde bialellik delesyon; HDAC8 geninde monoallelik duplikasyon ve PLOD1 geninde bialellik duplikasyon olmak üzere, hastaların fenotipik bulgularından sorumlu 12 farklı CNV tespit edilmiştir. İki hastada, biri tek nükleotid değişikliği, diğeri CNV sonucu ortaya çıkmış farklı hastalıkların moleküler etiyolojisi belirlenmiştir. Sonuç: Bu çalışma, Mendeliyen hastalıkların etiyolojisinde CNV'lerin rolünü ve rutin tanı sürecinde NGS tabanlı CNV analizini kullanmanın önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Yeni nesil dizi analizi, kopya saysısı değişikliği, NGS tabanlı CNV analizi

## S-25 Nörogelişimsel Bozukluklarda Kromozomal Mikroarray Analizinin Önemi

**Enise Avcı Durmuşalioğlu**[1], Erhan Parıltay[2], Durdugül Ayyıldız Emecen[1], Berk Özyılmaz[3], Tuba Sözen Türk[3], Haluk Akın[2], Özgür Çoğulu[1], Tahir Atik[1]
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
3 Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik

Giriş-Amaç: Nörogelişimsel bozukluklar, gelişimsel gerilik (GG), entelektüel yetersizlik (EY) ve otizm spektrum bozukluğu (OSB) dahil olmak üzere heterojen bir gruptur. Kromozomal mikroarray analizi (CMA), açıklanamayan bir nörogelişimsel bozuklukla başvuran çocuklarda birinci basamak genetik test olarak önerilmektedir. Bu çalışmada, GG/EY/OSB'li hastalarda tespit edilen kopya sayısı değişikliklerinin (CNV) retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalında, nörogelişimsel bozukluk nedeniyle izlenen 31 hastada tespit edilen CNV'lerin boyutu, içerdiği gen sayısı, kalıtımı ve ACMG rahberlerine göre patojenite sınıflandırması, hastaların fenotipik özellikleriyle birlikte retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bulgular: Bu çalışmada, 31 hastada toplam 41 CNV tespit edilmiştir, bunlar arasında 24 delesyon ve 17 duplikasyon bulunmaktadır. Hastaların 12/31'inde GG/EY/OSB'ye eşlik eden en az bir konjenital anomali bulunmaktadır. CMA'nın yapıldığı ortalama yaş 5.2 ±1.2 yaştır. Tespit edilen en büyük CNV'nin boyutu 51 megabaz, en küçüğü ise 58 kilobaz'dır. CNV'lerin 17/41'i de novo, 5/41'i ebeveynlerden birinden aynı şekilde kalıtılırken ve 4/41 CNV ise genişleyerek kalıtılmıştır. CNV'lerin 22/41'i 'patojenik', 2/41'i 'olası patojenik', 16/41'i 'etkinliği belirsiz varyant (VUS)' ve 1/41'i 'benign' olarak sınıflandırılmıştır. En çok etkilenen kromozomal bölgeler 22q11.2 (4/41) ve 15q11.2 (4/41) dir. CNV'lerin 10/41'i daha önce tanımlanmış bir mikrodelesyon/duplikasyon sendromuyla (2q37,7q31, 15q11.2, 16p11.2, 17p11.2, 17q21.31, 22q11.2) uyumludur.. Sonuç: CMA, nörogelişimsel bozukluk ile başvuran çocuklarda altta yatan moleküler etiyolojinin belirlenmesinde önemlidir. Genomdaki CNV'lerin yol açtığı klinik bulguların iyi tanımlanması, daha iyi hasta yönetimi ve kapsamlı genetik danışmanlık sağlar.

**Anahtar Kelimeler:** mikroarray, kopya sayısı değişikliği, nörogelişimsel bozukluk

## S-26 Phelan Mcdermid Sendromu: De Novo Oluşmuş 3 Izole Olgu Sunumu

**Funda Kökali**[1], Nursel Elçioğlu[1], Burcu Yeter[2]
1 Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Çocuk Genetik Bilim Dalı
2 Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği

Giriş ve Amaç: Phelan McDermid sendromu 22. Kromozomun terminal ucundaki 22q13 bölgesinin heterozigot continuous delesyonu veya bu kritik bölgede yer alan SHANK3 geninin patojenik mutasyonun sonrasında oluşan, farklı spektrumda gelişim geriliği, konuşmada gecikme veya gerileme, hipotoni, otizm spektrum bozukluğu ve minor dismorfik bulgular ile karakterize bir sendromdur. Bu çalışmada gelişme geriliği ile başvuran ve Phelan McDermid tanısı ile izlenen 3 izole olgu sunulmuştur. Olgu 1: 2,5 yaşında kaba yüz görünümü ve dismorfik bulgular sebebi ile başvuran hastanın prenatal takiplerinde ve soygeçmişinde özellik bulunmamaktaydı. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 30 persentil, boyu 74 p, baş çevresi ise 28. Persentildeydi, kaba yüz görünümü, hipertelörizm, basık ve geniş burun kökü, antevert nares, displastik kulaklar, ince bir üst dudak yer almaktaydı. Konuşmada gerilik ve otizm benzeri davranışlar mevcut idi. Micro-array incelemede SHANK3 bölgesini içeren 22q13.33 delesyonu hastanın mental ve motor geriliği, dismorfik bulguları ile Phelan McDermid sendromu tanısı ile uyumlu olarak geldi. Olgu 2: 6 yaşında kız çocuğu, gelişim geriliği ile sebebi ile yapılan tetkiklerinde 22q13.2q13.3 delesyonu saptanması üzerine genetik danışma amacıyla polikliniğe başvurdu. Muayenesinde alın belirgin, kaşlar birleşmeye meyilli, pitozis, düşük, göreceli büyük ve displastik kulaklar mevcuttu. Bulböz burun yapısı ve uzun filtrumu ve makroostomi, ayak tırnaklarında onikodistrofi mevcuttu. Santral hipotonisitesi ve ekstremitelerde spastisite mevcuttu. Kranial MRI PVL nin geç dönem sekel bulguları görüldü. Hastamız Phelan McDermid sendromu tanısı ile takibe alındı. Olgu 3: 3 yaş 6 aylık erkek hasta gelişim geriliği ve otizm spektrum bozukluğu ile tarafımıza başvurdu. Fizik muayenesinde yüz ince uzun, kulaklar kepçe görünümde, burun kökü basık, periorbital dolgunluk, puffy eller, ayak tırnaklarında onikodistrofi mevcuttu. Hastamızın yapılan tetkiklerinde Karyotip: 46, XY, r(22)(p11.2q13), mikroarrayde 22q13.31q13 5.7 mb boyutunda delesyon saptandı. Sonuç: Entelektüel yetersizlik, gelişimsel gecikme ve konjenital anomaliler pediatrik populasyonda genetiğe başvurular arasında yaygın endikasyonlar arasındadır ve heterojen bir grup durumu içerir. Bu hastalık grubu için altta yatan bir tanının belirlenmesi, yönetiminde mortalite ve morbiditeyi etkileyecek ve yanıt arayan hasta ve ailelerin üzerindeki yükü azaltacak değişikliklere yol açabilir. Otizm spektrum bozukluğu ve entelektüel yetersizliği olan hastaların %0.5 inde Phelan Mcdermid sendromu tespit edildiği çalışmalar göstermiştir. Otizm, gelişme geriliği ve hipotoni ile takip edilen çocuklarda Phelan Mcdermid sendromu da düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Phelan McDermid, SHANK3, 22q13

## S-27 Angelman Sendromu Olgularında Tanısal Yaklaşım ve Klinik Değerlendirme: Ege Kohort Çalışması (2000-2022)

**Özlem Yılmaz**[1], Seda Kanmaz[1], Esra Işık[1], Mehmet Burak Durmaz[1], Sanem Keskin Yılmaz[1], Emin Karaca[1], Muhsin Özgür Çoğulu[1], Hasan Tekgül[1]
1 Ege Üniversitesi

Giriş: Angelman sendromu (AS), karakteristik yüz görünümü, dil gelişiminde belirgin gerilik, uygunsuz mutlu duygulanım, motor gerilik ve ataksi ile karakterize, 15q11-q13 lokusunu içeren delesyon, uniparental dizomi (UPD), imprintlenme defekti veya UBE3A gen defektinden kaynaklanan bir bozukluktur. Sendroma mikrosefali, epilepsi, beslenme, uyku ve davranış bozuklukları sıklıkla eşlik eder. Amaç: Kliniğimizde AS tanısı ile izlenen hastalar, tanıya gidiş yolları ve klinik özellikleri açısından incelenmiştir. Materyal-Metod: Çalışmaya dahil edilen, AS tipik fenotipik özelliklerini taşıyan 26 hastadan 3'ü FISH analizlerinin normal olması ve UPD/UBE3A analizlerinin yapılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Genetik tanılı 23 hasta; demografik ve gelişimsel özellikler, nöbet tipleri, EEG bulguları, anti-nöbet ilaçlar, tanısal testler ve genetik mutasyonların epilepsi ile ilişkisi açısından değerlendirildi. Bulgular: Hastaların 12'si erkek (%52), 11'i kızdı (%48). Hastaların 16'sı (%69,5) FISH analizi, 3'ü (%13) mikroarray, 3' ü (%13) UBE3A dizi analizi ve 1'i (%4) UPD analizi ile tanı almıştı. Onsekiz hastada (%78) fokal, 3 hastada (%13) jeneralize nöbet öyküsü vardı, 2 hastada (%9) nöbet gözlenmedi. Fokal nöbetli 3, jeneralize nöbetli 1 hastada status epileptikus öyküsü mevcuttu. Epilepsi tanılı 21 hastadan, 3' ü (%14) politerapi, 9' u (%43) dual terapi, 8' i (%38) monoterapi almaktaydı. AS'nin tipik EEG bulgusu (yüksek amplitüdlü yavaş dalgalar); 8 hastada (%38) izlenirken, oksipital deşarjlar 13 hastada (%62) görüldü. Hastalar nöbet sıklık ve şiddeti açısından; ağır, orta, hafif şiddetli ve nöbetsiz olarak 4 grupta değerlendirildi. Buna göre, hastaların 12' si (%52,1) ağır, 4'ü (%17,4) orta, 4' ü (%17,4) hafif şiddetli epilepsi grubunda iken, 3 hasta (%13) nöbetsiz grupta idi. Dirençli epilepsi tanısı ile izlenen altı hasta (%26) mevcuttu. Bunların 5'inde (%83) delesyon, 1'inde (%17) UBE3A mutasyonu saptanmıştı. Delesyon saptanan hastalar ile UBE3A mutasyonu saptanan hastalarda dirençli epilepsi oranının benzer (sırası ile %31, %33) olduğu görüldü. UPD'li AS olgusunda nöbet olmaması ve dirençli epilepsi grubunun büyük kısmının (%83) delesyonlu olgulardan oluşması literatürle uyumlu bir fenotip-genotip ilişkisi lehine değerlendirildi. Sonuç: Klinik olarak AS düşünülen olguların %70'ine FISH ve mikroarray yöntemleri ile tanı konulabilmektedir. Bu nedenle AS fenotipik özelliklerini taşıyan olgularda sendroma neden olan diğer moleküler mekanizmalar akılda tutulmalıdır. Hastaların fenotip-genotip ilişkilerinin belirlenmesi için daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Angelman Sendromu, epilepsi, genetik

## S-28 Kbg Sendromunun Türk Toplumundaki Klinik ve Moleküler Spektrumu: 19 Olgu

**Enise Avcı Durmuşalioğlu**[1], Esra Işık[1], Türkan Turkut Tan[1], Banu Nur[2], Burcu Yeter[3], Aslıhan Sanrı[4], Dilek Uludağ Alkaya[5], Şerife Öztürk Yılmaz[6], Akçahan Akalın[7], Gizem Ürel Demir[8], Ayşegül Yılmaz[9], Özlem Giray Bozkaya[6], Öznur Yılmaz Bayer[2], Özlem Sezer[10], Beyhan Tüysüz[5], Özgür Çoğulu[1], Ercan Muhçı[2], Tahir Atik[1]

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı
3 Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları
4 Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları
5 İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı
6 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı
7 Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları
8 Mersin Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları
9 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı
10 Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş - Amaç: KBG sendromu, gelişme geriliği, entelektüel yetersizlik, iri ön kesici dişler başta olmak üzere karakteristik dismorfik bulgular, mikrosefali, iskelet anomalileri ve boy kısalığı ile tanımlanan, otozomal dominant şekilde kalıtılan bir sendromdur. ANKRD11 genindeki patojenik varyantlar veya bu geni içeren mikrodelesyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Bu çalışma, KBG sendromu tanısıyla takip edilen 19 olgunun klinik bulgularını ve moleküler analiz sonuçlarını inceleyerek, sendromun Türk toplumundaki klinik ve moleküler profilini belirlemeyi amaçlamaktadır. Yöntem: Türkiye'deki 9 farklı çocuk genetik hastalıkları merkezinden, KBG sendromu tanısıyla izlenen 19 olgunun klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Bulgular: Bu çalışmada değerlendirilen KBG sendromu tanılı olguların 7'si kız, 12'si erkektir. Olguların ortalama tanı yaşı 5 yaş 2 aydır. Olguların 6/19'unda boy kısalığı, 8/19'unda mikrosefali, 10/19'unda üst kesici dişlerde makrodonti, 5/19'unda iskelet anomalisi, 3/19 olguda araknoid kist, korpus kallosumda kistik boşluk ve Dandy Walker malformasyonu olmak üzere santral sinir sistemi malformasyonu, 8/16'sında anormal EEG bulguları, 3/19 hastada işitme kaybı, 5/19'unda kardiyak anomali (ASD, AVSD, VSD, aort koarktasyonu), 1/19 olguda gastrointestinal anomali (anal stenoz), 2/19 olguda genitoüriner anomali (kriptoorşidizm) saptanmıştır. ANKRD11 geninde tespit edilen 15 farklı hastalık yapıcı varyanttan biri 6. intronda, diğerleri 9. ekzonda yer almaktadır. Bu çalışmada bildirilen 10 varyant, daha önce literatürde tanımlanmamıştır. Sonuç: Bu çalışmayla, KBG sendromunun Türk toplumundaki klinik ve moleküler özellikleriyle birlikte, ANKRD11 geninde daha önce literatürde tanımlanmamış 10 yeni varyant bildirilmektedir. Çalışmanın sonuçları, KBG sendromunun genotip fenotip profilini genişletirken, aynı zamanda tanı ve hasta yönetimi konusunda ulusal stratejiler geliştirilmesi açısından yol gösterici olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** KBG sendromu, ANKRD11, iri ön dişler, yeni nesil dizi analizi

## S-29 Bardet-Biedl Sendromunun Klinik ve Moleküler Spektrumu: 18 Olgu

**Türkan Turkut Tan**[1], Yusuf Can Doğan[1], Enise Avcı Durmuşalioğlu[1], Durdugül Emecen Ayyıldız[2], Esra Işık [1], Özgür Çoğulu[1], Tahir Atik[1]
1 Ege Üniversitesi
2 Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş- Amaç: Bardet-Biedl sendromu (BBS), primer siliaların fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan, nadir multisistemik otozomal resesif bir hastalıktır. İlk kez 1920'de Bardet, daha sonra 1922'de Biedl tarafından tanımlanmıştır. Avrupa ve Kuzey Amerika'daki prevalansı 1:100.000'dir. Sendrom, rod-kon distrofi, böbrek anomalileri, polidaktili, öğrenme güçlüğü, santral obezite ve hipogonadizm ile karakterizedir. Hastalığın bazı bulguları (obezite, diyabet ve böbrek problemleri gibi) erken fark edildiğinde hastalık yönetimine katkı sağlayabilir. Klinik ve genetik olarak oldukça heterojen bir grup hastalıktır. Şu ana kadar 21 tane hastalığa neden olan gen tespit edilmiştir (BBS1–BBS21). Bu klinik ve genetik çeşitlilik tanı sürecini oldukça zorlaştırmaktadır. Yeni nesil dizilemeye dayalı yaklaşımlar, birden çok genin eşzamanlı olarak değerlendirilmesi ve hastalığa neden olan yeni genlerin tanımlanmasını hızlandırmak için çok önemli hale gelmiştir. Bu çalışmada, Bardet-Biedl sendromu tanısıyla takip edilen olguların klinik bulgularının ve genetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda Bardet-Biedl sendromu tanısı ile takip edilen 18 hastanın klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bulgular: Çalışmada değerlendirilen hastaların %45'i (n=8) kadın, %55'i (n=10) erkekti. Olguların ortalama yaşı 15 yaş 1 ay idi. Olguların klinik bulguları incelendiğinde %94.5 (n=17)'inde obezite, %44.4 (n=8)'ünde retinal distrofi, %55.5 (n=10)'inde polidaktili/ brakidaktili, %22(n=4)'sinde renal anomali, %100 (n=18)'ünde öğrenme güçlüğü, %33.3(n=6)'ünde hipogonadizm mevcuttu. Hastaların 15'i dizi analizi yöntemi ile tanı alırken, 3 hastaya ise NGS tabanlı CNV analizi ile tanı konuldu. Hastalarda 5 gende (BBS1, BBS2, BBS4, BBS9, BBS10) 10 farklı varyant saptandı. Bu varyantlardan 1'i daha önce literatürde bildirilmemişti. ACMG 2015 kriterlerine göre 1 varyant patojenik, 9 varyant Olası patojenik, olarak sınıflandırılmaktaydı. NGS tabanlı CNV analizi ile tanı konulan 3 hastadan birinde BBS9 geninde ekzon 18-19'da, 1 hastada BBS9 geninde ekzon 16'da homozigot delesyon, 1 hastada ise BBS4 geninde ekzon 3-4'de homozigot delesyon mevcuttu. Sonuç: BBS pek çok klinisyen tarafından gözden kaçabilen nadir bir klinik sendromdur. Klinik ve genetik heterojen bir grup hastalık olması tanıyı zorlaştırmaktadır. Yeni nesil dizi analizi yöntemleri ile birlikte NGS tabanlı CNV analizinin kullanımı tanı oranını arttırmıştır. Altta yatan genetik nedenin belirlenmesi; sağlıklı bir genetik danışma ve hastalığın prognozu ile ilgili öngörü sağlamasının yanında, patofizyolojinin anlaşılması ve tedavi potansiyelinin araştırılması için olanak yaratır.

**Anahtar Kelimeler:** bardet biedl sendromu, yeni nesil dizi analizi, ngs tabanlı cnv analizi

## S-30 Yeni Nesil Dizi Analizinin Çocukluk Çağı Nadir Hastalıklarındaki Başarısı: İkili Moleküler Tanı

Esra Işık[1], Enise Avcı Durmuşalioğlu[1], **Mehmet Mert Topaloğlu**[2], Türkan Tan[1], Fayize Maden Bedel[3], Tayfun Çinleti[4], Muhsin Özgür Çoğulu[1], Tahir Atik[1]
1 Ege Üniversitesi, Çocuk Genetik Kliniği
2 Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
3 Erzurum Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği
4 Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Genetik Kliniği

Giriş- Amaç: Nadir hastalıkların çoğu, çocukluk döneminde kendini gösterir. Ancak klinik bulguların ortaya çıkma yaşı, bireyler arasındaki değişkenliği, modifiye edici faktörler ve eşlik edebilen başka hastalıklar nedeniyle tanı süreci zorlaşabilmektedir. Yeni nesil dizi (NGS) analizinin yaygınlaşması, nadir hastalıkların tanısında büyük bir ilerleme sağlamıştır. Çok sayıda genin, eş zamanlı hızlı analizi; hastanın klinik bulgularından sorumlu birden fazla genetik değişikliğin saptanmasına imkan verir. Bu çalışmada, çocuk hasta grubunda, klinik ekzom (CES) ve tüm ekzom dizileme (WES) sonuçlarına dayanarak, ikili moleküler tanı alan hastaları sunmak ve NGS'in klinikteki önemini vurgulamak amaçlanmıştır. Yöntem: Kasım 2021- Mayıs 2023 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalında, 0-18 yaş arası çocuklarda farklı endikasyonlarla çalışılan 288 klinik ekzom ve 324 tüm ekzom dizileme sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu olgular arasında, birden fazla moleküler tanısı olan 18 hastanın klinik bulguları, tanıları ve moleküler analiz sonuçları sunulmuştur. Bulgular: Yeni nesil dizi analizi ile değerlendirilmiş 612 olgunun 18'sinde (%2,9) ikili moleküler tanı belirlendi. Hastaların moleküler tanı yaşı 1-16 yaş arasındaydı. On dört hastanın ebeveynleri arasında akrabalık vardı. İkili moleküler tanı konulan hastaların 11'inde test öncesi spesifik ön tanı oluşturulamamıştı. Geriye kalan 6 hastada ise, moleküler test öncesinde belirli bir ön tanı oluşturulmakla birlikte bu ön tanı ile açıklanamayan eşlik eden bulgular mevcuttu. On yedi olguda da iki farklı gende patojenik veya olası patojenik varyant belirlendi. Otuz beş gende saptanan 37 farklı varyantın, 35'ü tek nükleotid değişikliği, ikisi intragenik kopya sayısı değişikliği sonucu ortaya çıkmıştı. On dokuz varyant, daha önce literatürde bildirilmemişti. Sonuç: Çocukluk çağındaki nadir hastalıkların moleküler temelinin belirlenmesi, bireyselleştirilmiş bir hasta yönetimi ve etkili genetik danışmanlık için kritik bir adımdır. Fenotipik bulguların tek bir hastalıkla açıklanamadığı durumlarda, birden fazla moleküler sebep olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik ekzom ve tüm ekzom dizileme yöntemleri, karmaşık fenotiplerde doğru tanının erken aşamada saptanmasına olanak sağlar.

**Anahtar Kelimeler:** İkili moleküler tanı, yeni nesil dizi analizi, örtülü fenotip

## S-31 Kabuki Sendromlu Olgularin Klinik ve Moleküler Spektrumunun Genişletilmesi

**Yusuf Can Doğan**[1], Enise Avcı Durmuşalioğlu[1], Türkan Turkut Tan[1], Tahir Atik[1], Esra Işık[1], Muhsin Özgür Çoğulu[1]
1 Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı

Giriş-Amaç: Kabuki sendromu, tipik yüz özellikleri (uzun palpebral fissürler, alt göz kapağının lateralinin dışa dönüklüğü, yüksek ve geniş kaşlar, kısa kolumella, basık burun ucu, büyük, belirgin ve kepçe kulaklar), minör iskelet anomalileri, fetal parmak ucu pedleri, entelektüel yetersizlik ve büyüme geriliği ile karakterize KMT2D (%56–76) veya KDM6A (%5–8) gen varyantlarının neden olduğu nadir bir hastalıktır. Bu çalışmada klinik bulgularla Kabuki sendromu düşünülen ve moleküler etiyolojisi belirlenen olgularımız sunularak Kabuki sendromunun klinik ve moleküler spektrumunun genişletilmesi amaçlanmıştır. Yöntem: Bu çalışmaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda, klinik bulgular ve moleküler analizler eşliğinde Kabuki sendromu tanısı konulan altı olgu dahil edilmiştir. Hastaların klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları geriye dönük olarak hastane dosyalarından elde edilmiştir. Bulgular: Çalışmaya Kabuki sendromu tanılı 2 ay-13 yaş arasında altı olgu (4 erkek, 2 kadın) dahil edildi. Hastaların tanı yaşları 1 ay ile 12 yaş arasında değişmekteydi. Hastaların nöromotor geriliği geriliği ve dismorfik bulgular sebebiyle polikliniğe başvurmuştu. Fizik muayenesinde tüm olgularda büyüme geriliği ve mikrosefali saptandı. Göz muayenelerinde bir olguda kolobom ve strabismus ve bir olguda da papiller atrofi saptandı. Ek olarak, bir olguda ventriküler septal defekt, bir olguda at nalı böbrek ve anal stenoz ve iki hastada da santral sinir sistemi anomalisi (mega sisterna magna ve hafif serebellar atrofiye eşlik eden 4. ventrikül dilatasyonu) mevcuttu. Dört hasta klinik ekzom dizi analizi ve iki hasta da tüm ekzom dizi analizi ile değerlendirildi. Dört hastada KMT2D geninde (c.16489_16491del, c.6595delT, c.15844C>T, c.5782+1G>A) ve bir hastada ise KDM6A geninde (c.871G>A) varyant saptandı. Bir hastada ise yeni nesil dizi analizi tabanlı kopya sayısı değişikliği analizi ile KMT2D geninde ekzon 5 ve 9'u kapsayan heterozigot delesyon saptandı. Saptanan büyük delesyon varyantı daha önce literatürde bildirilmemişti. Sonuç: Kabuki sendromunda klinik bulgular geniş bir dağılım gösterir. Yeni nesil dizi analizi tanının kesinleştirilerek uygun genetik danışma verilmesini sağlamaktadır. NGS tabanlı CNV analizi Kabuki sendromundan sorumlu büyük delesyonların belirlenmesi açısından yardımcı bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** kabuki, tüm ekzom sekanslama, yeni nesil dizi analizi

## S-32 Konjenital Mikrosefali Genetik Etiyolojisinin Geriye Dönük Araştırılması: Üçüncü Basamak Merkez Deneyimi

**Saadet Nur Bozgeyik**[1], Enise Avcı Durmuşalioğlu[2], Türkan Tan[2], Tahir Atik[2], Muhsin Özgür Çoğulu[2], Esra Işık[2]
1 Eütf Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
2 Eütf Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Mikrosefali, genellikle nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili bazen izole bazen de bir sendromun eşlik eden bir bulgusu olarak ortaya çıkan bir durumdur. Çevresel faktörler veya genetik bozuklukların etkisi sonucunda oluşur. Mikrosefaliye yol açan genetik bozukluklar heterojenite gösterir. Bu çalışmanın amacı izole ve sendromik mikrosefali olgularında sitogenetik ve moleküler tetkiklerin tanı başarısını değerlendirmek ve mikrosefali olgularının fenotip ve genotip özelliklerini ortaya koymaktır. Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda Ocak 2015-Eylül 2023 tarihleri arasında, mikrosefali nedeniyle takip edilen olgular geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların klinik bulguları, laboratuvar analiz ve genetik tetkik sonuçları hastane dosyalarından elde edildi. Olgular eşlik eden ek anomali varlığına göre sendromik/non-sendromik ve mikrosefalinin başlangıç zamanına göre primer /sekonder olarak sınıflandırıldı. Bulgular: Mikrosefali bulgusu ile hastane sistemine kaydedilmiş 85 olgudan 61'i (Erkek /Kadın: 35/26) çalışmaya dahil edildi. Eşlik eden anomalilerin varlığına göre 35 hasta (%57,4) sendromik ve 26 hasta (%42,6) non-sendromik mikrosefali olarak değerlendirildi. Yirmi üç hasta (%37,7) primer, 13 hasta (%21,3) sekonder mikrosefali olarak değerlendirildi ancak 25 hastada (%41) primer veya sekonder mikrosefali ayrımı yapılamadı. Kromozom analizi 55 hastada, mikroarray 43 hastada, klinik ekzom paneli 7 hastada ve tüm ekzom sekanslama (WES) 24 hastada uygulanmıştı. Genetik analizler sonucunda hastaların %32,8'inde (20 olgu) genetik etiyoloji belirlendi. Bir olguda kromozomal anomali, iki olguda mikrodelesyon/duplikasyon sendromu ve geriye kalan 17 olguda ise tek gen hastalığı bulundu. Sonuç: Mikrosefalide, hastaların prognozlarını öngörmek ve genetik danışmanlık sunmak için, kompleks ve multifaktöriyel etiyolojiler içerisinden kesin tanının belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmada, sendromik ve nonsendromik mikrosefali olgularında en yüksek tanı başarısı yeni nesil dizi analizi ile elde edilmiştir. Bu sonuçlar mikrosefali olgularında WES analizinin birinci basamak tetkik olarak seçilmesinin uygun olacağını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Mikrosefali, genetik etiyoloji, mikroarray, tüm ekzom sekanslama

## S-33 Nöronal Seroid Lipofuksinoz Tip 7 Tanılı Dört Olgunun Fenotipik ve Genotipik Özellikleri

**Erdem Simsek**[1], Sanem Yilmaz[2], Hasan Tekgul[3], Tahir Atik[4], Esra Isik[4]
1 Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Genetik Bilim Dalı
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
4 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı

Nöronal seroid lipofuksinoz tip 7 (CLN7), geç infantil nöronal seroid lipofuksinozun (LINCL) oldukça nadir bir formudur. CLN7, erken dönemde nöbetler, görme kaybı, motor ve dil alanında sorunlar ile bulgu verir. CLN7'ye 4q28 kromozomu üzerindeki MFSD8 (major facilitator superfamily domain containing 8) genindeki biallelik varyantların neden olduğu ilk olarak 2005 yılında tanımlanmıştır. Bu çalışmada klinik ve moleküler bulgular eşliğinde CLN7 tanısı alan üç aileden dört olgu sunulmuştur. Hastaların klinik bulgularının ortalama başlangıç yaşı 39 ay (12-72 ay) idi. Tüm olguların anne babası arasında akraba evliliği öyküsü vardı. Üç olgunun başlangıç semptomu ataksi ve dil alanında gerileme, bir olguda ise nöbet idi. İzlemde tüm olgularda nöbet, bilişsel gerilik ve ataksi gelişti. En sık nöbet tipi miyoklonik nöbetlerdi. Üç hastada görme kaybı gelişti. Bulguların başlangıcından ortalama 37 ay (18-72 ay) sonra tüm hastalar tekerlekli sandalyeye bağımlı hale geldi. Başvuru anında iki olgunun elektroensefalogram (EEG) incelemeleri normaldi. Bir olguda jeneralize yavaş dalga deşarjları bir olguda non konvülsif status epileptikus görünümü vardı. Takipte EEG'de düşük amplitüdlü zemin ritmi ve yavaş dalga paroksizmleri izlendi. İki hastada MRG'de serebellar atrofi ve beyaz cevher hiperintensiteleri izlendi. İki olguda yüksek doz steroid tedavisi ile erken dönemde nöbet kontrolü, motor ve bilişsel bulgularda kısa süreli iyileşme izlendi. Progresif miyoklonik epilepsi ve nörodejeneratif bulgular sergileyen olgularda ayırıcı tanı için epilepsi paneli uygulandı. Moleküler analiz sonucunda üç farklı varyant (c.697A>G, c.988del, c.1394G>A) saptandı. c.988del (p.Leu330PhefsTer84) ve c.1394G>A (p.Arg465Gln) varyantları daha önce literatürde tanımlanmamış olup ACMG kriterlerine göre sırasıyla patojenik ve olası patojenik olarak sınıflandırıldı. CLN7, Türk tipi LINCL olarak da bilinir ve başlangıç yaşı 2 ila 7 yaş arasında değişebilir. Bu çalışmada sunulan olguların klinik bulguları literatürde bildirilen olgular ile uyumlu seyretmiştir. LINCL varyantının daha erken başlangıçlı ve daha şiddetli fenotipe sahip olduğu açıktır. Bu çalışmada CLN7'ye neden olan iki yeni varyant bildirilerek MFD8 gen varyantlarının spektrumu genişletilmiştir. Sonuç . CLN7 olgularının progresif gidişinin hücre-gen tedavileri ve immunoterapi yaklaşımları ile durdurulması hastalık için gelecek hedefler arasındadır. Bu nedenle progresif miyoklonik epilepsi ve nörodejeneratif bulgular sergileyen olgularda ayırıcı tanıda CLN7 de düşünülmelidir. Yeni nesil dizi analizi teknolojileri ile genişletilmiş epilepsi panelleri ve/veya WES uygulamaları bu ayırıcı tanı çalışmasının yapılabilmesi için oldukça değerlidir.

**Anahtar Kelimeler:** CLN, Epilepsi, Nörodejeneratif

## S-34 Atp1A3 İlişkili Hastaların Değişken Nörolojik Fenotipi

**Erdem Simsek**[1], Sanem Yilmaz[2], Nihal Olgaç Dundar[3], Türkan Turkut[4], Enise Avcı Durmusalioglu[5], Hasan Tekgul[6], Tahir Atik[5], Esra Isik[5]

1 Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Genetik Bilim Dalı

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

3 Katip Celebi Üniversitesi, Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

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

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

6 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Giriş ATP1A3 geni NaKATPaz pompasının α alt biriminin α 3 izoformunu kodlar. Bu gendeki patojenik varyantların; alternan hemipleji, hızlı başlangıçlı distoni parkinsonizim, gelişimsel epileptik ensefalopati ve serebellar ataksi, pes kavus, optik atrofi ve sensörinöral işitme kaybı (CAPOS) sendromuna yol açabildiği bildirilmiştir. ATP1A3 ilişkili hastalıklar giderek heterojen bir klinik yelpaze olarak görülmeye başlamıştır. Bu olgu serisinde moleküler analizler ile ATP1A3 ilişkili hastalık tanısı alan farklı fenotiplere sahip üç olgu sunulmuştur. Hastalar Olgu 1. On bir aylık erkek infant, aralarında akrabalık olmayan anne babadan miadında doğmuş. İki aylıktan bu yana motor gelişim geriliği, nöbetleri ve status epileptikus nedeni ile yatış öyküsü mevcut. Fizik bakıda hipotoni dışında ek problem saptanmadı. Gelişme geriliği ve epilepsi ayırıcı tanısı için yapılan tüm ekzom dizileme (WES) ile ATP1A3 geninde, patojenik, c.2401G>A (p.Asp801Asn) varyantı heterozigot olarak saptandı. Gelişimsel epileptik ensefalopati gösteren olgumuzda tanımlanan varyant daha önce literatürde alternan hemipleji fenotipi ile ilişkili bildirilmiştir. Olgu2. On altı yaşında erkek hasta aralarında akrabalık olmayan anne babadan miadında doğmuş. Doğumdan sonra morarma nedeni ile kısa süre hastanede izlenmiş. İki aylıkken başlayan tek gözde nistagmus, boyunda deviasyon ve ardından tek taraflı güçsüzlük atakları mevcut. Nöbetlerinin 11 aylıkken başladığı öğrenildi. Fizik muayenede ağır gelişme geriliği, diskinezi ve mikrosefali saptandı. WES ile ATP1A3 geninde, patojenik, c.2482G>A (p.Glu828Lys) varyantı heterozigot olarak saptandı. Tipik alternan hemipleji atakları göstermesine rağmen ağır gelişim geriliği ve mikrosefali ile bu varyantın ağır nörolojik fenotipe yol açtığı belirlenmiştir. Olgu3. Dört yaşında kız hasta, 20 aylıktan itibaren enfeksiyonlar ile tetiklenen geçici güçsüzlük atakları tarifliyor. Bilişsel gelişimi normal olan olgunun fizik muayenesinde mikrosefali saptandı. WES ile ATP1A3 geninde, patojenik, c.2452G>A (p.Glu818Lys) varyantı heterozigot olarak bulundu. Literatürde bu varyantın çoğunlukla CAPOS sendromuna yol açtığı bildirilmiş olmasına rağmen hastamızda CAPOS sendromu (serebellar ataksi, pes kavus, optik atrofi ve sensörinöral işitme kaybı) tam spektrumun oluşmadığı izlenmiştir Sonuç. ATP1A3'ün; eksik penetrans ve değişken ekspresyona sahip otozomal dominant hastalıklara yol açtığı bilinmektedir. ATP1A3 ile ilişkili nörolojik bozuklukların fenotipik spektrumu, oldukça farklılık gösterebilmekle birlikte örtüşen fenotiplerin de keşfedilmesi ile giderek genişlemeye devam etmektedir. ATP1A3 ilişkili hastalıkların, gelişimsel epileptik ensefalopatilerin yanı sıra; epizodik ataksi, güçsüzlük veya distoni ile başvuran herhangi bir çocukta, ataklar arasında bulguların düzelmesine bakılmaksızın akılda tutulması önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Alternan hemipleji, ATP1A3, CAPOS, epileptik ensefalopati

# ***POSTER BİLDİRİLER***

## P-01 Unraveling the Genetic Complexity: A Case Study of Cytogenetic Analysis of a Rare Balanced Translocation (3;12)(Q21;q13) in a Child with Down Syndrome

Nermin Özdağ Selengin[1], **Beste Ortan**[1], Doğa Ceren Tekgüç[2], Hazal Karanlık[1], İlkay Edip[1], Eldem Albayrak[1]
1 Dr.burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Genetik Laboratuvarı
2 Dr.burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Departmanı

This case study focuses on a specific case of trisomy 21 (Down syndrome) associated with a rare balanced chromosome 3 and 12 translocation. The aim is to gain insights into the underlying causes and potential clinical implications of this rare balanced translocation. Balanced translocations are considered relatively rare genetic abnormalities which its occurrence can vary depending on various factors such as population demographics, genetic predispositions, and environmental factors. Balanced translocations are a type of chromosomal abnormality where two chromosomes exchange genetic material without any gain or loss of genetic material. This rearrangement can occur in any chromosome and can be inherited or arise spontaneously. In individuals with balanced translocations, meiosis in reproductive cells can result in infertility or the production of unbalanced gametes, which can lead to miscarriages or offspring with genetic abnormalities. In this study, a 1.5-year-old boy sought consultation with the Pediatric Department at Dr. Burhan Nalbantoglu State Hospital because of clinical suspicions. A karyotype analysis was performed on the child and his parents. The cytogenetic analysis confirmed the balanced t(3;12)(q21;q13) in the mother and 1.5-year-old boy and also partial trisomy of chromosome 21 observed in the child (47,XY,t(3;12)(q21;q13),+21). Normal (46,XY) karyotype was observed in the father. As a result, this translocation was inherited from the mother, who is a carrier of the balanced rearrangement of chromosome 3 and 12. In conclusion, this is the first known case of rare balanced t(3;12)(q21;q13) which is transmitted from mother to child and possibly causes trisomy 21(Down Syndrome) in Turkısh Republic of Northern Cyprus. A t(3;12)(q21;q13) mother may not present with any major health issues or physical features. However, the translocation may disrupt the normal functioning of genes involved in development and may lead to the birth of a child with Down syndrome. The information presented here enhances our understanding of this rare genetic condition and sheds light on the chromosome abnormalities running in the family. This has great significance as it helps families to plan their further pregnancies and carry out Preimplantation genetic diagnosis (PGD) or prenatal screening according to the guidance of genetic counselor and healthcare professionals.

**Keywords:** Cytogenetic, Balanced Translocation, Down Syndrome,Karyotype analysis,Chromosome Abnormalities

## P-02 A Case Presentation of Mosaic Fragile X Syndrome in Turkish Republic of Northern Cyprus: Investigation of Genetic Mosaicism and Findings

**İlkay Edip**[1], Meliha Çiftçi Özkanca[1], Zeynep Cihangir[1], Feriha Gündost[1], Eldem Albayrak[1]
1 Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi-Genetik Laboratuvarı

Fragile X Syndrome (FXS) is a genetic disorder characterized by the expansion of the CGG trinucleotide repeat sequence in the FMR1 gene. The FMR1 gene is responsible for producing a protein called Fragile X mental retardation protein (FMRP). This protein plays a crucial role in the development and function of the brain. Mosaicism in Fragile X syndrome involves the coexistence of mutated and non-mutated cells, with two forms known as size mosaicism and methylation mosaicism. Size mosaicism is characterized by the presence of both premutation and full mutation repeat expansions in the FMR1 gene. This phenomenon can have an impact on the severity of symptoms and the overall manifestation of the condition. Individuals with mosaic Fragile X may exhibit a milder form of the syndrome compared to those who have the full mutation present in all their cells. The degree of mosaicism can vary among individuals and may also influence the way the condition is inherited. In the case of 17-year-old patient with Fragile X syndrome, fragment analysis revealed the presence of both full mutation (278 CGG repeat sequence) and premutation (178 CGG repeat sequence) alleles by capillary electrophoresis. This finding also suggests the presence of mosaicism in the patient, which causes some cells carry the full mutation alleles while others carry the premutation ones. The presence of the full mutation in the FMR1 gene explains the patient's intellectual disability, as well as other clinical features and physical characteristics. Additionally, the fragment analysis by capillary electrophoresis demonstrated variation in the size of the CGG repeat expansion among family members. The 39-year-old mother, who is a mosaic carrier, has also been diagnosed with both a premutation (PM) and full mutation of Fragile X Syndrome (FXS). This case presentation emphasizes the importance of comprehensive genetic testing and thorough phenotypic assessment for accurately diagnosing and managing mosaic FXS, considering the complex relationship between genetic mosaicism and phenotypic expression.

**Keywords:** FragileX Syndrome, Mosaic Fragile X, FMR1 gene, CGG trinucleotide repeat sequence, Capillary Electrophoresis

## P-03 Isochromosome Xq in A 12-Year-Old Girl : A Comprehensive Case Study

**Beste Ortan** [1], Nermin Özdağ Selengin[1], İlkay Edip[1], Kezban Toksoy Adıgüzel [2], Eldem Albayrak[1]
1 Dr. Burhan Nalbantoğlou Devlet Hastanesi Genetik Laboratuvarı
2 Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Uzmanı Çocuk Endokrinoloji Uzmanı

An isochromosome is defined as a structurally abnormal chromosome consisting of either 2 short or 2 long arms, and results from the abnormal transverse misdivision of the centromere.It leads a range of genetic and medical conditions. Isochromosome (46,X,i) Xq is the most prevalent among the structural X chromosome abnormalities in Turner Syndrome (TS) and it occurs about %10-12 of the cases. Due to phenotypic variability short stature and growth retardation in girls commonly occur in TS and the risk of autoimmune thyroid disease,celiac disease, type 1 diabetes mellitus and gonadal dysfunction increases in those with 46,X,i(Xq). This case study presents a 12-year-old female patient who seek medical advice from Dr. Burhan Nalbantoğlu State hospital Pediatric Endocrinology department initially suspected of having mosaic Turner syndrome due to severe short stature. Rapid fluorescence in situ hybridization(X,Y,18) analysis was performed, but the results were negative. Subsequently, karyotyping analysis was conducted, revealing a structural abnormality in the X chromosome. To confirm this finding, FISH technique was used to investigate the subtelomere regions Xq-Xp. The analysis showed a deletion the Xp region, along with a duplication in the Xq region. As a result, the patient was diagnosed with 46, X, i(Xq), a rare genetic abnormality characterized by duplication of genetic material on the long arm of the X chromosome (Xq). This case highlights the importance of comprehensive genetic testing in determining the underlying cause of suspected genetic disorders, even when initial tests yield negative results. The clinical presentation of Turner Syndrome (TS) is significantly influenced by the specific regions of the X-chromosome that are affected and the presence of structural abnormalities. Individuals with mosaicism involving 46,XX or 46,X,i have exhibited less severe symptoms, potentially leading to delayed or overlooked diagnoses. This case underscores the importance of evaluating girls with short stature and autoimmune conditions for rare TS variants. To ensure the early identification of associated conditions and the prevention of complications, a multidisciplinary approach that includes genetic counseling is essential. The study highlights the necessity of a multidisciplinary approach that encompasses genetic counseling, endocrinology, and other relevant medical specialties to effectively manage TS, promptly identify, and prevent potential complications.

**Keywords:** karyotype, FISH, isochromosome Xq, chromosome abnormality, Turner Syndrome

## P-04 Kat6B Geninde Novel Nükleotid Delesyonunun Neden Olduğu, Ohdo Sendromunun Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson Varyantı (Sbbyss) Olgusu

**Gökcen Karamık**[1], Nuray Öztürk [1], Öznur Yılmaz Bayer[1], Tarkan Kalkan[2], Banu Nur[1], Ercan Mıhcı [1]

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

2 Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Antalya, Türkiye

GİRİŞ: Lizin Asetiltransferaz 6B (KAT6B, OMIM *605880) genindeki heterozigot de novo trunkat varyantlar Ohdo sendromunun Say-Barber-Biesecker Young-Simpson varyantı (SBBYSS, OMIM #603736) ve genitopatellar sendromuna (GPS, OMIM #606170) neden olur. Bazı hastalarda her iki sendromun da örtüşen özellikleri vardır. Bugüne kadar, moleküler olarak konfirme edilmiş KAT6B geni ilişkili sendromu olan 100'den az kişi rapor edilmiştir. Burada, KAT6B genindeki yeni bir varyantın neden olduğu SBBYSS'li bir olgu tanımladık. OLGU: 4 yaşında kız olgu, ilk kez 8 aylıkken global gelişimsel gecikme, hipotoni ve dismorfik özellikler nedeniyle yönlendirildi. Aralarında akrabalık bulunmayan sağ-sağlıklı anne babadan 38 haftalık sezeryan ile doğmuştu. Vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi sırasıyla 0,19, 0,27 ve -2,48 SDS idi. Gelişimi tüm alanlarda geriydi. Mikrosefali, pitozis, maske yüzü görünümü, uzun filtrum, bulböz burun ucu, düşük yerleşimli displastik kulak, büyük el ve ayak başparmağı, patellar hipopilazi ve hipoplastik labia majör dismorfik özellikleriydi. Nöbet öyküsü nedeni ile antiepileptik ilaç kullanmakta idi. Kraniyal görüntülemesi normaldi. Abdominal organ anomalisi saptanmadı. Ekokardiyografide atriyal septal defekt saptandı. Karyotip ve array analizi normaldi. Klinik ekzom analizinde KAT6B geni ekzon 18'de heterozigot patojenik frameshift varyant (NM_012330.4:c4461_4464del, p.Glu1488fsCys) saptandı. Bu varyant ExAC, gnomAD veya 1000G sunucularında bulunmamaktaydı. Aile taraması normaldi. TARTIŞMA-SONUÇ: SBBYSS'nin karakteristik özellikleri arasında ayırt edici kraniyofasiyal özellikler (blefarofimoz, pitozis, immobil maske benzeri yüz, geniş burun köprülü bulböz burun), patellar hipoplazi/agenezi, anormal derecede büyük el/ayak başparmakları yer alır. Patellar hipoplazi/agenezi, genital anomaliler, kalça/dizlerde fleksiyon kontraktürü, korpus kallozum agenezisi, mikrosefali ve böbrek anomalileri ise GPS'nin temel özellikleri arasındadır. Zihinsel yetersizlik/gelişimsel gecikme, hipotoni, genital anormallikler, patellar hipoplazi/aplazi, konjenital kalp defektleri, diş anomalileri, işitme kaybı ve tiroid anomalileri hem GPS hem de SBBYSS'nin klinik bulguları olabilir. KAT6B geni, yüksek oranda korunmuş bir histon asetiltransferaz proteinini kodlayan gendir. Patojenik varyantlar çoğunlukla genin son ekzonunda (Ekzon 18) bulunur. İki sendromu birbirinden ayırmak için patojenik varyantların yerleri, genotipi fenotiple ilişkilendirmeye kısmen yardımcı olabilir. Çoğu SBBYSS hastasında Ekzon 18'in distalinde patojenik varyantlar bulunurken, GPS hastalarının çoğunda Ekzon 17'nin distalinde ve Ekzon 18'in proksimalinde patojenik varyantlar bulunur. Olgumuz ile KAT6B geni ilişkili hastalıkların ayırt edici ve ortak özelliklerini vurgulayarak, genotip-fenotip korelasyonunun altında kompleks mekanizmaların yattığını öne sürmeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** SBBYSS, KAT6B geni, genitopatellar sendrom

## P-05 Nadir Görülen Bir Hastalık: Lamb-Shaffer Sendromu

**Ersin Yüksel**[1], Hayriye Nermin Keçeci[1], Hüseyin Çaksen[1]
1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi

9,5 yaş erkek hasta, 2 yaş itibariyle göz polikliniği'nde takipli hastamıza bilateral optik atrofi tanısı koyuldu, nörogelişimsel gerilik nedeniyle 6 yaşından itibaren özel eğitim almakta. İlerleyici yüksek miyopi, optik atrofi, mikrosefali, konuşma gecikmesi, öğrenme güçlüğü mevcuttu. Anne baba akrabalığı yok, amcasının torununda epilepsi ve öğrenme güçlüğü mevcut. Fizik muayenede mikrosefali, yüz görünümü midface hipoplazi, hipertelorizm, köprülü kaşlar, burun kökü belirgin, üst dudak ince, filtrum kısa, prominent kulak yapısı, ekstremite muayenesinde halluks valgus, sol ayak baş parmağı belirgin, tübüler parmaklar, dizden fleksiyon postüründe yürüyüş, nörolojik muayenede ise derin tendon refleksleri canlı idi. Göz muayenesinde optik diskler soluk ve yaygın retina pigment epitel atrofisi izlendi. Kontrastlı orbita MR incelemesinde her iki optik sinir atrofik, her iki bulbus okulide buftalmus görünümü mevcuttu. Ekokardiyografi sonucu normaldi. Karyotip analizi sonucu 46 XX, mikro array de; arr(GRCh38)21q22.3(46366579_46615593)x1 249,0kb büyüklüğünde delesyon, baba da yapılan segregasyon sonucunda arr(GRCh38) 21q22.3 (46398384_46622601)x1 224,2 kb büyüklüğünde delesyon, anne de yapılan segregasyon analizi sonucunda ise arr(X,1-22)X2 olarak tespit edilmiştir. WES analizi istendi, WES sonucunda SOX5: c.1342+5G>A (IVS10+5G>A) heterozigot olarak değerlendirildi, incelemede Lamb-Shaffer syndrome ile ilişkili bulundu. Klinik bulgularla tespit edilen sendromun uyumlu olduğu görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Miyop, Mikrosefali, Entellektüel Disabilite, Optik atrofi,

## P-07 Rare Haploinsufficiency Syndrome and a Novel Missense Variant: Lamb-Shaffer Syndrome

**İpek Şahin**[1], Gökhan Ozan Çetin[1], Kadri Karaer[1]
1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Introduction: Lamb-Shaffer Syndrome (LAMSHF, MIM #616803) is a rare autosomal dominant neurodevelopmental disorder primarily associated with global developmental delay, intellectual impairment, autistic-like behaviors, speech delay, mild facial dysmorphisms, and occasional skeletal anomalies and seizures. LAMSHF is caused by haploinsufficiency of the SOX5 gene on chromosome 12p12.1, resulting from various chromosomal abnormalities and single nucleotide variants. In this report, we present a patient of Lamb-Shaffer Syndrome harboring a novel heterozygous c.1013T>C (p.Leu338Arg) variant in the SOX5 gene. Case Presentation: The patient, born to healthy, non-consanguineous parents, exhibited normal natal and postnatal histories. Delayed walking onset at three years of age was noted, attributed to inward foot rotation. At eight years, the patient's speech remained limited to simple words. The patient faced challenges in solid food swallowing and exhibited height and weight below the 3rd percentile. Intellectual disability, self-injurious behaviors, aggression, and autistic-like features were prominent. Seizures were absent, with cranial MRI revealing temporo-occipital glial abnormalities. EEG results were within the normal range. Notably, stereotypic movements, including head-banging, hand wringing, and body rocking were observed. Dysmorphic features included a broad nasal bridge, smooth philtrum, open mouth, tented upper lip vermilion, maxillary prominence, abnormal teeth spacing, and overlapping 2nd and 3rd toes. In light of these results, clinical exome sequencing (CES) identified a novel heterozygous c.1013T>G variation in exon 8 of the SOX5 (NM_006940) gene. Discussion: LAMSHF syndrome has predominantly been associated with 12p11.5 intragenic deletions, leading to SOX5 haploinsufficiency. Notably, previously reported missense variants were often linked to mild phenotypes. However, our case exhibits a typical presentation of LAMSHF phenotypes despite the presence of a missense variant. This highlights the phenotypic variability within LAMSHF and underscores the importance of considering SOX5 variants in the diagnostic evaluation of patients presenting with developmental delays and dysmorphic features.

**Anahtar Kelimeler:** Key Words: Haploinsufficiency Syndrome, Missense Variant, SOX5

## P-08 Kabuki Sendromu; Klinik ve Genetik Tanı

Nursel Elçioğlu[1], **Evrim Efe**[1], Funda Atash[1], Burcu Yeter[2]
1 1. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi (Istanbul - Türkiye)
2 2. Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Giriş: Kabuki Sendromu; dismorfik özellikleri, iskelet bulguları, büyüme-gelişme geriliği, entelektüel yetersizlikle karakterize genetik hastalıktır. Bu çalışmada; karakteristik dismorfik görünümü, gelişme geriliği olan isole 4 vaka sunduk. Gereç-Yöntem: İlk tanı yaşları 1 yaş, 18 aylık, 27 aylık ve 13 yaşları arasında değişen 4 olgumuzun ortak dismorfik özellikleri; uzun palpebral fissürler, alt göz kapağının lateralinin dışarıya dönüklüğü, kaşların geniş ve lateral kısmının seyrekliği, prominent, küp şeklinde kulaklar ve persistan fetal pedlerdi. Entellektüel yetersizlik mevcuttu. 1 yaşında kız olgumuzda mikrosefali belirgindi ve genetik analizinde KMT2D geninde 16. Ekzonda c.4521C>A heterozigot mutasyon saptandı. 18 aylık olan kız olgumuzda mikrosefali, West sendromu, yarık damak ve dudak anomalisi, renal agenezisi ve hip dislokasyonu mevcuttu. 27 aylık kız hastamızda, işitme kaybı, hipodonti, jinekomasti ve hip dislokasyonu mevcuttu, KMT2D geninde frameshift c.2091dup varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. 13 yaşında kriptorşidizm ve aort koarktasyonu operasyon öyküsü olan erkek olguda hipodonti ve sklerada mavilik mevcuttu. Kabuki Sendromu tanısıyla CES istendi. Sonuç: Kabuki Sendromu, epigenetik mekanizmaları kontrol ederek histon proteinlerinin modifikasyonundan, kromatin erişiminde görev alan KMT2D (otozomal dominant kalıtımlı) ve KDM6A (X dominant kalıtımlı) genlerinin mutasyonundan kaynaklanır. KMT2D, DNA metilasyonuyla ilişkili histon işaretleyici olan H3K4'ün metilasyonunda rol oynayan bir histon metiltransferazdır. Lizin-(K)-metiltransferaz-2D'deki (KMT2DLOF) fonksiyon kaybı mutasyonları sorumludur. KDM6A ise bir histon demetilaz görevi görür; histon-3-lizin-27'yi demetile ederek kromatin kondensasyonunda görev alır. Tartışma: Bu genlerden üretilen enzimlerden herhangi birinin eksikliği, normal histon metilasyonunu ve vücudun birçok organ ve dokusundaki belirli genlerin uygun şekilde aktivasyonunu bozarak gelişim ve işlev özelliğinde anormalliklere neden olur. Kabuki Sendromu nadir sendrom olmakla beraber bu çalışmada spesifik bulguların varlığının tanı açısından farkındalık yaratması amaçlanmıştır

**Anahtar Kelimeler:** Kabuki Sendromu, KMT2D, KDM6A, fetal ped

## P-09 Mikrosefali, Kısa Boy ve Ekstremite Anomalileri ile İlişkili Donson Geninde Yeni Bir Mutasyon

**Merve Soğukpınar**[1], Gizem Ürel Demir[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Koray Boduroğlu[1]
1 Hacettepe Üniversitesi

Giriş: "Mikrosefali-boy kısalığı-ekstremite anomalileri" (OMIM #617604), mikrosefali ve ciddi boy kısalığı ile karakterize tek gen hastalıkları arasında yer alan nadir bir sendromdur. DONSON genindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Amaç: Mikrosefali, mezomeli, ciddi boy kısalığı, gelişme geriliği ile başvuran ve DONSON geninde homozigot mutasyon saptanan bir olgunun klinik özellikleri ve saptanan yeni mutasyonun moleküler özelliklerinin tartışılması amaçlanmıştır. Olgu: 34 aylık kız hasta şiddetli boy kısalığı, büyüme geriliği, mikrosefali, mikrotia ve ekstremite anomalisi nedeniyle başvurdu. Prenatal öyküsünde oligohidramniyoz ve intrauterin büyüme kısıtlılığı mevcuttu. Anne ve baba arasında bilinen akrabalık yoktu; ancak aynı köydenlerdi. Antropometrik ölçümlerinde; vücut ağırlığı: 10 kg (-3,08 SD), boy: 78 cm (-3,95 SD), baş çevresi: 45 cm (-2,19 SD) idi. Fizik muayenesinde; frontal bossing, mikroftalmi, mikrotia, kulak heliks anomalisi, mikroretrognati, başparmak hipoplazisi, mezomeli, dirseklerde supinasyon kısıtlılığı, genu varum, sağ ayakta pes ekinovarus ve ayak parmaklarında overriding vardı. Hasta baş kontrolünü 9 aylıkken kazanmış, 1 yaşında desteksiz oturmaya başlamış, ilk kelimesini 18 aylıkken söylemiş ve 20 aylıkken yürümüştü. Global gelişme geriliği nedeni ile özel eğitim alıyordu. Radyografik incelemelerde mezomelik kısalık ve distal falankslarda hipoplazi mevcuttu. Kromozom analizi 46,XX olarak değerlendirildi ve kromozomal mikrodizin analizinde kopya sayısı değişikliği saptanmadı. Olası tek gen hastalıklarına yönelik yapılan tüm ekzom dizi analizinde DONSON geninde daha önce literatürde bildirilmemiş homozigot missense c.1297C>T; p.(Pro433Ser) mutasyonu saptandı. Segregasyon analizinde anne ve babanın heterozigot taşıyıcı olduğu gösterildi. Hastada saptanan varyant ACMG 2015 kriterlerine göre "klinik önemi bilinmeyen değişiklik" olarak sınıflandırılmaktadır ve sağlıklı popülasyon veri tabanlarında bildirilmemiştir. Ayrıca in silico patojenite tahmin programlarına göre patojenik olarak değerlendirilmektedir (CADD skoru 26,8). Sonuç ve öneriler: DONSON genindeki tam fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar daha ağır klinik bulgular ile seyreden Mikrosefali-mikromeli sendromu (OMIM #251230), kısmi fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar ise daha hafif klinik bulgular ile seyreden Mikrosefali-boy kısalığı-ekstremite anomalileri sendromu (OMIM #617604) ile ilişkilendirilmiştir. Şiddetli fenotip ile karakterize Mikrosefali-mikromeli sendromunda genelde vakalar perinatal dönemde kaybedilmektedir. Nadir görülen hastalıklardaki yeni mutasyonların tanımlanması genotip-fenotip korelasyonunun kurulmasına fayda sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Mikrosefali, Ekstremite anomalisi, DONSON, Mikrosefali-mikromeli sendromu

## P-10 Crebbp ve Ep300 Genleri İlişkili Menke Hennekam Sendromu: İki Olgu Sunumu

**Serap Ketenci İşlek**[1], Gizem Ürel Demir[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Koray Boduroğlu [1]
1 Hacettepe Üniversitesi

Giriş: Menke-Hennekam sendromu CREBBP (Menke-Hennekam sendromu 1) ve EP300 (Menke-Hennekam sendromu 2) genlerinin 30 ve 31. ekzonlarındaki heterozigot mutasyonlardan kaynaklanan, nadir bir otozomal dominant bozukluktur. Fenotipik özellikleri farklı olan Rubinstein Taybi sendromu ile alleliktir. Menke-Hennekam sendromu gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik, mikrosefali, boy kısalığı ve dismorfik bulgular ile karakterizedir. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, beslenme güçlüğü, otistik davranışlar, nöbet, iskelet anormallikleri ve görme ve işitme problemleri eşlik edebilmektedir. Amaç: Burada CREBBP ve EP300 genlerinde heterozigot varyant saptanan, Menke-Hennekam sendromu tanılı iki hasta sunulmuştur. Olgu 1: 11 aylık kız hasta gelişme geriliği ve stereotipik hareketler nedeniyle değerlendirildi. Antropometrik ölçümlerinde baş çevresi: 44 cm (-1,5 SD), vücut ağırlığı: 9 kg (-0,4 SD), boy: 75 cm (-0,2 SD) idi. Fizik muayenesinde frontal belirginlik, basık burun kökü, mikrognati, dolgun dudaklar, ellerde tenar atrofi, bilateral 4. parmaklarda kamptodaktili ve 5. parmaklarda klinodaktili gözlendi. Hastanın bilateral brankial kleft nedeniyle opere olduğu ve yumuşak damak paralizisi geliştiği öğrenildi. Karyotip analizi 46,XX olarak değerlendirildi ve mikrodizin analizinde kopya sayısı değişikliği saptanmadı. Tüm ekzom dizi analizinde CREBBP geninde daha önce hastalıkla ilişkili olarak bildirilmiş de novo, heterozigot (NM_004380.2): c.5614A>G; p.(Met172Val) mutasyonu saptandı. Olgu 2: 8 yaşında kız hasta zihinsel yetersizlik ve dismorfik yüz bulguları nedeniyle başvurdu. Antropometrik ölçümlerinde baş çevresi: 54 cm ( 1,48 SD), vücut ağırlığı: 36 kg (2,5 SD), boy: 120 cm (-1,35 SD) idi. Fizik muayenesinde yuvarlak yüz, bitemporal darlık, strabismus, aşağı eğimli palpebral aralık, geniş ve basık burun kökü, bitişik kulak memesi, kısa filtrum ve eklemlerde laksite mevcuttu. Karyotip analizi 46,XX olarak değerlendirildi ve mikrodizin analizinde kopya sayısı değişikliği saptanmadı. Tüm ekzom dizi analizinde EP300 geninde daha önce literatürde bildirilmemiş de novo, heterozigot (NM_001429.4): c.7239dupA (p.His2414ThrfsTer34) mutasyonu saptandı. Sonuç: Menke-Hennekam sendromu, aynı gendeki varyantların neden olduğu Rubinstein Taybi sendromundan tipik dismorfik yüz özellikleri, geniş el ve ayak baş parmaklarının olmaması ile ayırt edilebilmektedir. Ayrıca, EP300 ile ilişkili Menke-Hennekam sendromu 2'nin, CREBBP ile ilişkili Menke-Hennekam sendromu 1'den daha hafif fenotip ile karakterize olduğu bildirilmiştir. Dismorfik bulgular ve değişken derecede zihinsel yetersizlik ile karakterize olan Menke-Hennekam sendromunun genetik etiyolojisi heterojen olup tüm ekzom dizileme verimli bir tanı aracı olarak kullanılabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Menke-Hennekam sendromu, CREBBP, EP300, zihinsel yetersizlik

## P-11 Pagod Sendromu Ön Tanısı ile İzlenen Myrf İlişkili Kardiyak-Ürogenital Sendrom Tanısı Alan Bir Olgu

**Merve Soğukpınar**[1], Gizem Ürel Demir[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Koray Boduroğlu[1]
1 Hacettepe Üniversitesi

Giriş: MYRF ilişkili kardiyak-ürogenital sendrom (OMIM# 618280); genitoüriner anomali, konjenital kalp defektleri, pulmoner anomaliler ve diafragma hernisi/eventrasyonu ile karakterize nadir görülen otozomal dominant bir sendromdur. Sendromda gelişme geriliği/zihinsel yetersizlik, göz anomalileri, intestinal malrotasyon, hipotiroidizm de görülebilmektedir. Amaç: Konjenital kalp defekti, pulmoner anomali, bilateral inmemiş testis nedeni ile başvuran, PAGOD sendromu ön tanısı ile izlenen ve tüm ekzom dizi analizi ile MYRF ilişkili kardiyak-ürogenital sendrom tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Olgu: 6 aylık erkek hasta desktrokardi, atriyal septal defekt, sağ pulmoner hipoplazi, bilateral inmemiş testis ile başvurdu. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Antropometrik ölçümlerinde; vücut ağırlığı: 6,5 kg (-1,51 SD), boy: 67 cm (0,16 SD), baş çevresi: 41 cm (-1,88 SD) idi. Belirgin dismorfik bulgusu olmayan hastanın fizik muayenesinde kalp sesleri sağ hemitoraksta duyuluyordu ve bilateral inmemiş testisi vardı. Sağ orşiopeksi yapılan hastanın sol testisinin atrofik olması nedeni ile sol orşiektomi yapılmıştı. Abdominal ultrasonografide renal anomali saptanmadı. Kromozom analizi 46,XY olarak değerlendirildi ve mikrodizin analizinde kopya sayısı değişikliği saptanmadı. Göz muayenesinde ileri derece astigmat saptandı. Pulmoner hipoplazi, inmemiş testis, atrofik gonad, pulmoner hipoplazi ve dekstrokardisi olması nedeni ile PAGOD sendromu ön tanısı ile takibe alındı. PAGOD sendromunun moleküler etiyolojisinin aydınlatılması ve ayırıcı tanıda yer alan diğer tek gen hastalıklarını değerlendirmek amacıyla tüm ekzom dizi analizi yapıldı. Tüm ekzom dizi analizinde MYRF geninde heterozigot, missense, de novo c.1570T>C; p.(Ser524Pro) varyantı saptandı. Hastada saptanan varyantın ACMG 2015 kriterlerine göre "klinik önemi bilinmeyen değişiklik" olarak sınıflandırıldığı, sağlıklı popülasyon veri tabanlarında bulunmadığı, in silico patojenite tahmin araçlarına göre patojenik (CADD skoru:27.2) olarak değerlendirildiği ve daha önce literatürde bildirilmediği görüldü. Hasta MYRF ilişkili kardiyak-ürogenital sendrom tanısı ile izleme alındı. Sonuç ve öneriler: MYRF ilişkili kardiyak-ürogenital sendrom; genitoüriner anomali, konjenital kalp defektleri, pulmoner anomaliler ve diafragma hernisi/eventrasyonu olması durumunda akla gelmelidir. MYRF ilişkili fenotiplerin ve yeni mutasyonların tanımlanması genotip-fenotip korelasyonunun kurulmasına katkı sağlayacaktır. Kardiyak-ürogenital sendromun, PAGOD sendromu ön tanısı olan hastaların ayrıcı tanısında düşünülmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** MYRF, PAGOD sendromu, Kardiyak-ürogenital sendrom, Pulmoner hipoplazi, Tüm ekzom dizi analizi

## P-12 Kraniyosinostoz ve Radial Ray Defekti: Baller-Gerold Sendromu

**Merve Tanrısever Türk**[1], Gizem Ürel Demir[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Koray Boduroğlu[1]
1 Hacettepe Üniversitesi

Giriş: Baller-Gerold sendromu, RECQL4 geninde biallelik patojenik varyantların neden olduğu; kraniyosinostoz, iskelet anomalileri, konjenital kalp defektleri, ürogenital anomaliler, büyüme gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik ve dismorfik bulguların görüldüğü otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir genetik hastalıktır. Amaç: Sendromik kraniyosinostoz, radial ray defekti, dismorfik bulgular ile başvuran ve RECQL4 geninde homozigot mutasyon tespit edilen bir olgunun klinik özellikleri ile ayırıcı tanısı ve takibinde görülebilecek malignite riski açısından izleminin tartışılması amaçlamıştır. Olgu: 7 aylık kız hasta dismorfik yüz görünümü, kraniyosinostoz, yarık damak, bilateral radius agenezisi, sekundum atriyal septal defekt ve büyüme gelişme geriliği ile kliniğimize başvurdu. 32 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden 1. yaşayan olarak 1875 gram ağırlığında doğduğu, intrauterin gelişim geriliği ile takip edildiği, doğum sonrası beslenme güçlüğü ve gelişimsel kalça displazisi nedeniyle izlendiği öğrenildi. Anne ve baba arasında 1. derece kuzen evliliği mevcuttu. Hastanın ilk başvurusunda baş çevresi: 33 cm (-7,72 SDS), vücut ağırlığı: 2200 gr (-9,65 SDS), boy: 49 cm (-7,52 SDS) olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde turribrakisefali, hipertelorizm, proptozis, düşük kulak, mikrostomi, yarık damak, bilateral radius ve baş parmak agenezisi, oksipital alanda eritemli lezyonlar gözlendi. Kraniyal manyetik rezonans incelemesinde brakisefali ve triventriküler hidrosefali saptandı. Etiyolojiye yönelik yapılan FGFR2 dizi analizinde patojenik değişiklik saptanmadığı ve 22q11.2 FISH analizinin normal olduğu öğrenildi. Hastada sendromik kraniyosinostoz, konjenital kalp defekti, radiyal ray defekti olması ve hematolojik parametrelerin normal olması nedeni ile ön planda Baller-Gerold sendromu düşünülerek tüm ekzom dizileme analizi yapıldı. Yapılan tüm ekzom dizi analizinde RECQL4 geninde daha önce literatürde bildirilmemiş homozigot (NM_004260.3): c.650C>G p.(Ser217Ter) varyantı gösterildi. Hastada saptanan değişiklik ACMG kriterlerine göre 'muhtemel patojenik' olarak sınıflandırılmakta ve sağlıklı popülasyon veri tabanlarında bulunmamaktadır. Sonuç ve Öneriler: Baller-Gerold sendromunun başlıca bulguları arasında kraniyosinostoz, radiyal ray defekti, konjenital kalp hastalıkları ile ürogenital anomaliler yer almaktadır. Sendromik kraniyosinostozların ayırıcı tanısında radiyal ray defekti bulunan hastalarda öncelikle Baller-Gerold sendromu akılda tutulmalıdır. Literatürde lenfoma gelişmiş bir vaka bildirilmekle birlikte izlemde artmış osteosarkom ve cilt kanserleri riski nedeni ile takibin önemli olduğu belirtilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Baller-Gerold sendromu, sendromik kraniyosinostoz, radiyal ray defekti, RECQL4

## P-13 Global Gelişme Geriliği, Vertebral ve Kardiyak Defektlerin Görüldüğü 8Q24.3 Delesyonu: Verheij Sendromu

**Merve Tanrısever Türk**[1], Gizem Ürel Demir[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Koray Boduroğlu[1]
1 Hacettepe Üniversitesi

Giriş: Verheij sendromu (OMIM# 615583); büyüme ve gelişme geriliği, kolobom, kardiyak defektler ve vertebral anomaliler başta olmak üzere iskelet sistemi bulguları, genitoüriner malformasyonlar ve dismorfik özellikler ile karakterize nadir bir genetik bozukluktur. Kromozom 8q24.3 bölgesindeki PUF60 ve SCRIB genlerini içeren ardışık gen delesyonları veya PUF60 genindeki heterozigot mutasyonlar etiyolojiden sorumludur. Amaç: Büyüme ve gelişme geriliği, serebral atrofi, konjenital kalp hastalığı, vertebral segmentasyon defekti ve dismorfik bulguları olan ve 8q24.3 bölgesinde PUF 60 ve SCRIB genlerini içeren delesyon saptanan bir hastanın klinik ve moleküler özellikleri sunulmuştur. Olgu: 14 yaşında kız hasta, çift çıkışlı sağ ventrikül, ağır pulmoner stenoz, geniş ventriküler septal defekt, hemitrunkus, zihinsel yetersizlik ve dismorfik bulgular nedeniyle kliniğimize başvurdu. 39 yaşındaki anneden, G5Y3P3A2 olarak miadında, normal spontan vajinal yol ile 3700 gram ağırlığında doğduğu, 6. ayda kardiyak anomalilerinin saptandığı, 2 yaşında modifiye Blalock-Taussig şant operasyonu geçirdiği ve nöromüsküler gelişim geriliği olduğu öğrenildi. Radyolojik incelemelerde vertebra segmentasyon defekti, kraniyofasiyal oranda azalma ve ince korpus kallozum saptandı. Hastanın başvurusunda baş çevresi: 48 cm (-5,5 SDS), vücut ağırlığı 24 kg (-6,73 SDS), boy 131 cm (-5,09 SDS) olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde mikrosefali, geniş burun kökü, ince üst dudak, göğüs asimetrisi, skolyoz ve kardiyak üfürüm tespit edildi. Büyüme gelişme geriliği, kardiyak anomaliler ve vertebral defekt saptanan hastaya etiyolojiyi aydınlatmak amacıyla yapılan kromozomal mikrodizin analizinde 8q24.3 bölgesinde 2,4 Mb büyüklüğünde delesyon tespit edildi. Bu bölgede PUF60 ve SCRIB genlerini de içeren 35 adet OMIM geninin yer aldığı; Verheij sendromu olarak da adlandırılan bu bölge delesyonlarının büyüme ve gelişme geriliği, dismorfik bulgular, iskelet anomalileri, kolobom, kardiyak ve renal defektler ve psikomotor gerilik ile ilişkili olduğu görüldü. Sonuç ve Öneriler: PUF60 ve SCRIB genlerini içeren 8q24.3 bölgesindeki delesyonlar Verheij sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Fonksiyonel çalışmalar ile hastalarda gözlenen boy kısalığı, kraniyofasiyal ve kardiyak anomalilerin PUF60 geni; kolobom ve böbrek anomalilerinin ise SCRIB geni haployetersizliğine bağlı oluştuğu gösterilmiştir. 8q24.3 delesyonu olan yeni olguların tanımlanması değişken fenotipik özelliklerin anlaşılmasına ve ilişkili aday genlerin tanımlanmasına katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Verheij sendromu, 8q24.3 delesyonu, PUF60, SCRIB, mikrodizin analizi

## P-14 Nadir Bir Genetik Hastalık: Temtamy Preaksiyel Brakidaktili Sendromu

Nursel Elçioğlu[1], **Funda Kökali**[2], Burcu Yeter[3]
1 Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Genetik Bilim Dalı
2 Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Genetik Bilim Dalı
3 Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği

Giriş ve Amaç: Temtamy Preaksiyal Brakidaktili Sendromu (TPBS), 15q26-qter bölgesinde bulunan CHSY1 geninin homozigot veya compound heterozigot mutasyonu ile oluşan nadir bir genetik hastalıktır. Bu çalışmada, dismorfik bulgular, el ve ayaklarda deformite ile takip edilen, klinik ve genetik olarak Temtamy Preaksiyel Brakidaktili Sendromu tanısı almış vaka sunduk. Olgu: Aralarında akraba evliliği bulunmayan G1P1Y1 23 yaşında anne ile 28 yaşında babadan olan 2 ay 10 günlük erkek hasta kafada şekil bozukluğu el ve ayaklarda deformite sebebi ile başvurdu. Prenatal dönemde takibi olmayan hastanın muayenesinde kafa kemiklerinde çöküklük ve çıkıntılar mevcuttu. Burun kökü basık, hipertelorizmi olan hastanın ekstremite muayenesinde el parmakları kapatmaya eğilimli, 3. Parmak ve baş parmak proksimalden laterale deviye, fakat kontraktür görülmedi. Ayakta baş parmak diğerlerinde kısa ve proksimal yerleşimli idi. Grafilerinde bilateral ellerde 1. 2. ve 3. parmakta metakarp ile artikulasyon gösteren aksesuar falanks görüldü. Bilateral ayaklarda 1. parmak metakarp kısa ve hiperfalangizm mevcuttu. Takiplerinde, mikrodonti, sensörinöral işitme kaybı görülmüş ancak kişisel ve sosyal gelişimi normal olan hastanın kromozom analizi 46 XY, array normal olarak saptandı. Klinik ekzom sekanslamada CHSY1 geninde c.651C>G (p.N217K) ve c.684C>A (p.S228R) compound heterozigot mutasyon saptandı. Sonuç: Temtamy Preaksiyel Brakidaktili sendromu (TPBS) parmaklarda hiperfalangizm, dismorfik bulgular, diş anomalileri, sensorinöral işitme kaybı, gecikmiş motor ve zihinsel gelişim ve büyüme geriliği ile karakterize CHSY1 geninin homozigot veya compound heterozigot mutasyonu sonucunda oluşan otozomal resesif nadir görülen bir hastalıktır. CHSY1 geni kondroitin sülfatın (CS) biyosentezinde anahtar olarak görev alan kondroitin sentaz 1 proteini kodlar. Bu genin mutasyonu ile kemik morfogenetik proteini/büyüme ve farklılaşma faktörü sinyalinde kayıp veya kazançların hastalığın bulgularına sebep olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İlk olarak 1998 de Temtamy ve arkadaşları tarafından preaksiyel brakidaktili, falanks duplikasyonu, simfalangism ve parmaklarda hiperfalangism görülen 10 yaşında bir erkek hastada tanımlanmıştır. Bu çalışmamızda, konjenital bilateral, simetrik preaksiyel brakidaktili ve parmaklarda hiperfalangizm, yüz dismorfizmi, diş anomalileri, sensörinöral işitme kaybı olan hasta; CHSY1 geninde compound heterozigot mutasyonun varlığı ile Temtamy preaksiyel brakidaktili sendromu tanısı almıştır. Öneriler: Temtamy Preaksiyel Brakidaktili Sendromu, nadir bir sendrom olmakla beraber bu çalışmada, diğer brakidaktili sendromlarından farklı olarak görülen spesifik bulguların varlığının hastaların tanı açısından farkındalık yaratması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Temtamy, Brakidaktili, CHSY1, hiperfalangizm

## P-15 Çocukluk Çağındaki Klinefelter Sendromlu Olgular

**Öznur Yılmaz Bayer**[1], Gökcen Karamık[1], Nuray Öztürk[1], Banu Nur[1], Özden Altıok Clark[2], Aslı Toylu[2], Ercan Mıhçı[1]
1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

AMAÇ: Klinefelter sendromu (KS) erkek fenotipli bireylerde X kromozomunun 2 veya daha fazla sayıda bulunması nedeniyle görülen bir sayısal cinsiyet kromozom bozukluğudur. Olguların %90'dan fazlasının karyotipi 47,XXY'dir. Prevalansı genel popülasyonda 1/500-1/1000 olarak bildirilmiştir. İnfertil erkeklerde %3 oranında görülmektedir. Puberte öncesi ancak %10'u tanı alır. Çalışmamızda KS tanısı ile izlenen 26 çocuk hastanın klinik bulgularının incelenmesiyle KS'nun çocukluk yaş grubunda tanı koyma oranını arttırmak amaçlanmıştır. YÖNTEM: Akdeniz Üniversitesi Çocuk Genetik bilim dalına başvuran 25 farklı aileden 26 KS tanılı olgunun ayrıntılı klinik bulguları, laboratuar ve karyotip analizleri kaydedildi. BULGULAR: Hastalarımızın başvuru yaş ortalaması 3.61 (0-17) yıl, ikisi monozigotik ikizdi. Hastalarımızın çoğu 47,XXY iken 2 tane 48,XXXY mozaik olgumuz mevcuttu. Prenatal tanı alan 7 olgudan 3'üne NIPT testi, 4'üne amnosentez yapılmıştı. İkiz olan olguların birinde fetal EKO'da double aortik ark saptanması, iki olguya ileri anne yaşı nedeniyle amniosentez yapılmıştı. Postnatal tanı alan olgularımızın başvuru şikayetleri otizm spektrum bozukluğu bulguları, davranış bozukluğu (2), konuşma gecikmesi (4), mikropenis, inmemiş testis, trombositopeni, dirsekte hareket kısıtlılığı (radioulnar sinostoz), ambigus genitalya, infantil spazmdı. 2 hastamız Down sendromu fenotipi olması üzerine yapılan karyotip analizinde 48,XXY+21 saptandı. Dismorfik bulguları olan bir hastamız da aynı zamanda 22q11.2 mikrodelesyon sendromu tanısı aldı. Konuşma gecikmesi (n:10), inmemiş testis (n:8), mikropenis (n:6), hipergonadotropik hipogonadizm (n:3), uzun boy (n:6), jinekomasti (n:3), epilepsi (n:3), skolyoz (n:3) saptanan klinik bulgulardır. Gelişimsel gecikme nedeni ile 10 olgumuza özel eğitim başlandı. Hastalarımızda ek olarak görülen klinik bulgular konjenital kalp hastalıkları, bilateral konjenital katarakt, multipl pterjium, strabismus, myopi, üretra taşı, renal taş, inguinal herni, hipotiroidi ve pes planusdur. SONUÇ: KS'lu olguların klinik fenotip spektrumu geniştir. Bu olgular genellikle infertilite nedeni ile erişkin dönemde tanı alırlar. Literatürde çocukluk çağı KS olgu bildirimi oldukça azdır. Çalışmamızda klasik KS yanında Down sendromu ve 22q11.2 mikrodelesyon sendromları ile birlikte olan olgular da bildirildi. *Etik kurula başvuruldu *2023 Türk pediatri kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Klinefelter sendromu, 47,XXY, gelişimsel gecikme, inmemiş testis, radioulnar sinostoz

## P-16 Cennete Bakan Gözler: Cherubism

**Güldeniz Öner**[1], Sibel Berker Karaüzüm[2], Gökcen Karamık[1], Nuray Öztürk[1], Öznur Yılmaz Bayer[1], Banu Nur[1], Ercan Mıhçı[1]
1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad, Çocuk Genetik Hastalıkları Bd
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Ad

Giriş: Cherubism; SH3BP2 binding proteini kodlayan genin mutasyonundan kaynaklanan, mandibula ve maksilla ile sınırlı, en sık 5 yaşından önce görülen, bilateral ve simetrik proliferatif fibroosseöz lezyonlarla karakterize, otozomal dominant bir hastalıktır. Bununla birlikte, muhtemelen de novo mutasyonla ilişkili, kalıtsal olmayan formlar da gözlemlenmektedir. Prevalansı bilinmemektedir ve geniş klinik spektrum nedeniyle belirlenmesi zordur. Dünya çapında çeşitli etnik gruplarda yaklaşık 300 vaka rapor edilmiştir. Hiç klinik belirtilerin olmadığı durum gözlenebilirken, solunum, görme, konuşma ve yutma fonksiyonlarını bozabilecek kadar ciddi mandibular ve maksiller aşırı büyüme veya deformasyon gözlenebilir. Özellikle maksilladaki büyüme yüz derisini ve alt göz kapağını aşağı doğru çeker; hastanın yüzünde gökyüzüne bakıyormuş gibi bir izlenimi ortaya çıkar (hastanın yüz ifadesi, ortaçağ tablolarındaki "meleklere bakan çocuklara" benzetilmiş ve cherubism nitelemesi bu algılamadan doğmuştur). Etkilenen kişilerin çoğunda dişler yer değiştirmiştir, sürmemiştir, şekillenmemiştir veya yoktur. Hastalık başlangıcı genellikle erken çocukluk dönemindedir ve tipik olarak yeni lezyonlar ergenliğe kadar ortaya çıkabilir. Lezyonların gerilemesi, yaşamın ikinci ve üçüncü dekadında kemikler doldukça ve yeniden şekillendikçe gerçekleşir. 30 yaşına gelindiğinde, lezyonlarla ilişkili yüz anormallikleri genellikle tanınmaz hale gelir ve çenede rezidüel deformite nadirdir. Hastalar normal entelektüel becerilere sahiptir. Başka fiziksel anomalileri yoktur. Bu yazıda kliniğimize ağız içinde kitle ile başvuran Cherubism sendromu tanısı alan olgu sunulmuştur. Olgu: 23 yaşındaki anneden G1P1Y1 40+3 haftalık olarak, 3600 gr ağırlığında C/S (ilerlemeyen eylem) ile doğan erkek hasta, 2.5 yaşında başlayan çenede şişlik şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Annesinde de benzer şikayetler olan hastanın çekilen paranazal BT sonucu: 'Her iki ramus mandibulada belirgin ekspansiyon, kortekste incelme ve yer yer defektif görünümlere yol açan yumuşak doku dansiteleri izlenmektedir. Bilateral maksiller kemikte, sinüs posterior duvarına indentasyon da gösteren ekspanse görünüm, kortikal incelme ve defektif görünümler izlenmektedir. Frontal sinüs rudimente görünümde olup, ethmoidal hücreler ve maksilladaki ekspansiyonun yarattığı indentasyon dışında bilateral maksiller sinüs ve sfenoid sinüs havalanmaları normal olarak değerlendirilmiştir. Nazal septumda hafif sağa deviasyon görünümü izlenmiştir. Bilateral petröz apekste pnömotizasyon mevcuttur.' idi. Hastadan Cherubism ön tanısıyla istenen yeni nesil dizileme yöntemi ile ileri moleküler analizde SH3BP2 geninde c.1244G>A (p.Arg415Gln) heterozigot varyant saptandı. Annesinden ve kardeşinden SH3BP2 geni sekans analizi istendi. Sonuç bekleniyor. Sonuç: Bu olgu nadir görülen Cherubism sendromu klinik özelliklerine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Anahtar kelimeler: Cherubism, SH3BP2, maksilla, mandibula

## P-17 A Novel 3P Deletion Syndrome Case

**Tuba Uğurlu Er**[1], Kadri Karaer[2], Özden Altıok Clark[3]
1 Pamukkale Üniversitesi
2 Pamukkale Üniversitesi
3 Akdeniz Üniversitesi

A Novel 3p Deletion Syndrome Case Tuba Uğurlu Er,Pamukkale University Department of Medical Genetics,Denizli/Turkey Kadri Karaer ,Pamukkale University Department of Medical Genetics,Denizli /Turkey Özden Altıok Clark,Akdeniz University Department of Medical Genetics,Antalya/Turkey Abstract The 3p deletion syndrome is characterized by the loss of a segment on the p arm of the 3p chromosome, resulting in varying phenotypic loss depending on the size and location of the deleted region. Individuals with 3p deletion syndrome typically exhibit intellectual disability and often experience delays in language and motor development. Some individuals may also show symptoms of obsessive-compulsive disorder (OCD) and autism spectrum disorder (ASD). The syndrome's phenotype is highly diverse. Common physical features observed in most cases include microcephaly, micrognathia, ptosis in the eyes, malformed ears and nose, and hypertelorism. We describe a 1-year-old female patient with a 3p21.2-3p14.3 deletion syndrome. The patient was born at 38 weeks via C-section with a birth weight of 3100 grams. The patient exhibits a head circumference of 48 cm with prominent forehead, ptosis, a flattened nasal tip, a protruding tongue, and facial asymmetry. Additionally, both feet display a deviation, with the second toe positioned on top of the first toe. Rocker bottom feet are also present. The patient achieved head control at 9 months and sitting at 11 months but has not yet started walking or speaking. Chromosome analysis revealed a normal karyotype of 46,XX. Microarray analysis conducted on the patient identified a deletion of 2918488 base pairs (bp) on the p arm of the 3rd chromosome. The purpose of this publication is to contribute this case with a deletion in the 3p21.2-3p14.3 region to the literature, as it has not been previously reported. We also believe that it will provide insights for the clinical approach. Keywords: 3p deletion syndrome, chromosomal disorder, neurodevelopmental delay

**Keywords:** 3p deletion syndrome, chromosomal disorder, neurodevelopmental delay

## P-18 Wisconsin Sendromu: Nadir Bir Kopya Sayısı Değişikliği

**Nazlı Büşra Açıkgöz**[1], Gizem Ürel Demir[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Koray Boduroğlu[1]
1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Giriş: Wisconsin sendromu (WS); 3q interstisyel delesyonunun neden olduğu, tipik dismorfik yüz özellikleri ve gelişme geriliği ile karakterize nadir bir kromozomal bozukluktur. WS ile ilişkili bölgenin 3q25 olduğu tahmin edilmekle birlikte neden olan gen bilinmemektedir. Amaç: Burada 3q23q25.1 bölgesinde delesyon saptanan bir hastanın klinik ve moleküler özelliklerinin tartışılması amaçlanmıştır. Olgu: 14 yaşında kız hasta Dandy-Walker malformasyonu, hafif zihinsel yetersizlik, orantılı boy kısalığı, bilateral işitme kaybı ve dismorfik bulgular nedeniyle değerlendirildi. Hastanın prenatal dönemde yapılan ultrasonografik incelemelerde 20. haftada hidrosefalisinin tespit edildiği ve postnatal 18 aylıkken ventrikülostomi yapıldığı öğrenildi. Fizik incelemesinde boy: 147 cm (-2,26 SD), vücut ağırlığı: 59 kg (0,78 SD), baş çevresi: 56 cm (0,61 SD), dismorfik yüz bulguları (geniş ve yüksek alın, sinofris, strabismus, yukarı eğimli palpebral aralık, uzun kirpikler, bulböz burun ucu, dolgun alt dudak), el ve ayaklarda brakidaktili, fetal padler ve her iki ayakta sandal gap mevcuttu. Etiyolojiye yönelik yapılan kromozomal mikrodizin analizinde 3q23q25.1 bölgesinde 12,2 Mb büyüklüğünde delesyon (arr[GRCh38]3q23q25.1(139,476,062_151,627,505)x1) saptandı. Hastada saptanan delesyonun ClinVar veri tabanında "patojenik" olarak tanımlandığı, daha önce sağlıklı popülasyonda bildirilmediği ve delesyon saptanan bölgede 86 adet OMIM geninin yer aldığı görüldü. Bu bölgenin delesyonlarında; gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik, işitme kaybı, kısa boy, dismorfik bulgular ve Dandy-Walker malformasyonu gibi santral sinir sistemi anomalileri bildirilmiştir. Ayrıca, 3. kromozom uzun kolunun delesyonları WS olarak da adlandırılmaktadır. Hastamızdaki delesyon bölgesi literatürde WS aday genleri olarak bildirilen TM4SF1, CPB1, CPA3, AGTR1, WWTR1, ZIC1 ve ZIC4 genlerini içermektedir. Sonuç ve Öneriler: Zihinsel yetersizlik, dismorfik bulgular ve işitme kaybı ile başvuran hastalarda özellikle Dandy-Walker malformasyonu varlığında WS ayırıcı tanılar arasında akılda tutulmalıdır. WS'nin moleküler özelliklerini aydınlatmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** 3q23q25.1 delesyonu, Wisconsin Sendromu, Dandy-Walker malformasyonu, gelişme geriliği, mikrodizin analizi.

## P-19 Extl3 İlişkili Nörogelişimsel Anomali, İmmun Yetmezlik ve İskelet Displazisi Fenotipi

**Nazlı Büşra Açıkgöz**[1], Gizem Ürel Demir[1], Pelin Özlem Şimşek Kiper[1], Gülen Eda Utine[1], Koray Boduroğlu[1]
1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Giriş: Spondilo-epi-metafizyel displazi (SEMD), epifiz ve metafizin birlikte etkilendiği bir iskelet displazisi alt grubudur. "EXTL3 ilişkili nörogelişimsel anomalilerle birlikte olan immün- iskelet displazisi" ise SEMD grubunda yer alır. Kromozom 8p21 üzerinde bulunan EXTL3 gen bölgesini içeren mutasyonlar literatürde iskelet displazisi, nörogelişimsel gecikme ve immün yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir. Amaç: EXTL3 geninde homozigot mutasyon saptanan bir hastanın klinik, radyolojik ve moleküler özelliklerinin tartışılması amaçlanmıştır. Olgu: 1 aylık erkek hasta rizomelik kısalık ve dismorfik bulgular nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 3200 gram (-1,73 SD), baş çevresi: 35 cm (-1,97 SD), boy: 49 cm (-1,8 SD), ön fontanel 4x5 cm, kaba yüz görünümü, dismorfik yüz bulguları (dolikosefali, basık burun kökü, uzun ve silik filtrum, mikroretrognati), derin palmar ve plantar çizgilenme, parmaklarda distal tapering ve 1. parmakta kamptodaktili, rizomelik kısalık, dirseklerde daha belirgin olmak üzere diz ve dirseklerde ekstansiyon kısıtlılığı, pektus ekskavatum ve sağ inguinal herni mevcuttu. Radyografik incelemede; platispondili, küçük ve kareleşmiş iliak kanatlar, rizomelik kısalık, brakidaktili ve metatarsal ve metakarpal kemiklerde kısalık saptandı. Ekokardiyografide geniş PDA ve geniş ASD; abdominal ultrasonografide karaciğerde kistler ve sol adrenal bezde kalınlık artışı saptandı. Etiyolojiye yönelik yapılan tüm ekzom dizi analizinde EXTL3 geninde daha önce literatürde bildirilmemiş homozigot c.1349G>A; p.(Arg450Gln) mutasyonu tespit edildi. Hastada saptanan mutasyonun ACMG'ye göre "klinik önemi bilinmeyen değişiklik" olarak sınıflandırıldığı ve sağlıklı popülasyon veri tabanlarında bildirilmediği görüldü. EXTL3 ilişkili nörogelişimsel anomalilerle birlikte olan immün- iskelet displazisi tanısı koyulan hasta 5 aylıkken pnömoni nedeniyle eksitus oldu. Sonuç ve Öneriler: EXTL3 geninde yer alan homozigot ve bileşik heterozigot mutasyonlar; orantısız boy kısalığı, iskelet anomalileri, dismorfik yüz bulguları, ciddi trakeal darlık, karaciğer kistleri, santral sinir sistemi gelişim anomalileri ve immün yetmezlik ile giden "nörogelişimsel anomalilerle birlikte olan immün-iskelet displazisi" fenotipine yol açmaktadır. SEMD, gelişme geriliği ve immün yetmezlik varlığında EXTL3 mutasyonu açısından değerlendirme yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** EXTL3, immün yetmezlik, nörogelişimsel anomali, iskelet displazisi, tüm ekzom dizileme.

## P-20 Eklem Hareketlerinde Kısıtlılık ve Parmak Ucunda Yürümesi Olan Bir Olgu: Myhre Sendromu

**Suzan Süncak**[1], Özlem Özsoy[2], Ceren Yılmaz Uzman[3], Şerife Öztürk Yılmaz[1], Ayşe İpek Polat[4], Filiz Hazan[5], Semra Gürsoy[1], Özlem Giray Bozkaya[1]

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı

2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

3 S.b.ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü

4 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

5 S.b.ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

GİRİŞ: Myhre sendromu kardiyovasküler, respiratuar, gastrointestinal ile kas-iskelet sistemi ve cildi etkileyen multisistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Olgularda ilerleyici ve proliferatif fibrozis görülebilir. Fibrozis spontan ya da travmayla veya invaziv medikal işlemlerle meydana gelebilir. Karakteristik yüz özellikleri hastalar büyüdükçe daha belirgin hale gelir. Tipik yüz bulguları arasında kısa palpebral fissürler, derin yerleşimli gözler, maksiller hipoplazi, kısa filtrum, küçük ağız ve prognatizm sayılabilir. Biz de bu çalışmada, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilecek bulguların gelişimi nedeniyle erken tanının önem kazandığı Myhre Sendromlu bir olgu sunduk. OLGU: 10 yaşında erkek hasta tarafımıza parmak ucunda yürüme ve dizlerde fleksiyon kontraktürü saptanması nedeniyle yönlendirildi. Anne baba arasında 3. kuzen evliliği olan olgu, prenatal sorunsuz gebelikten miadında sezaryen ile 2250 gr olarak doğmuştu. Postnatal 3. ayda ventriküler septal defekt nedeniyle opere edilmişti. Motor gelişim basamaklarında gerilik yoktu. Ders başarısındaki düşüklük nedeniyle 8 yaşında özgül öğrenme güçlüğü tanısı aldı. Olgunun ağırlığı 40 kg (0,67 sds), boyu 132 cm (-1,4 sds) ve baş çevresi 52 cm (-1,2 sds) idi. Dismorfik bulguları arasında upslanting ve kısa palpebral fissürler, dar palpebral aralık, derin yerleşimli gözler, geniş burun ucu, kısa filtrum, ince üst dudak, küçük ağız, prognatizm, maksiller hipoplazi, küçük ve geriye yerleşimli kulaklar ve ayaklarda 4-5. parmaklarda brakidaktili, el parmaklarında da kontraktür yer almaktaydı. Ayrıca; el ve dirsek eklemlerinde ekstansiyon kısıtlılığı, diz ekleminde eklem mobilitesinde azalma, bilateral aşilde spastisite, pes cavus fizik muayenede dikkati çeken diğer bulgular arasındaydı. Olgunun kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral frontal subkortikal beyaz cevherde en büyüğü 3 mm, sol pariyetal cevherde 6 mm T2 sinyal artışları mevcuttu. Göz bakısında astigmatizm saptandı. İşitme testinde sağ kulakta hafif işitme kaybı mevcuttu. Olgunun tipik yüz görünümü ve klinik bulguları doğrultusunda SMAD4 geni Sanger sekans analizi yapıldığında, genin 12. ekzonunda c.1498A>G (p.I500V) patojenik mutasyonu heterozigot olarak saptandı. SONUÇ: SMAD4 doku rejenerasyonu, hücre diferansiyasyonu, embriyonik gelişim ve immün sistem regülasyonunda önemli rol oynayan TGFβ/BMP sinyal yolağının mediyatörüdür. Myhre sendromu tanısı alan olgularda yaşamı tehdit edici kardiyak ve solunum sistemi patolojileri gelişebilmekte, özellikle travma ile fibrozis tetiklenebilmektedir. Bu nedenle; dismorfik bulguları olan hastalarda özellikle işitme kaybı, parmak ucunda yürüme ve eklem mobilitesinin azalması gibi bulgular saptandığında Myhre sendromu da akla getirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Bağ Doku Hastalığı, Eklem Kontraktürü, İşitme Kaybı

## P-21 Entelektüel Yetersizlik ve Obezitenin Nadir Bir Nedeni: Arid1B Gen Delesyonu

**Serife Öztürk Yılmaz**[1], Suzan Süncak[1], Merve Saka Güvenç[2], Semra Gürsoy[1], Özlem Giray Bozkaya[1]
1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı
2 İzmir Sbü Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

GİRİŞ: ARID1B geni ilişkili bozukluklar, entelektüel yetersizlik ve/veya nonspesifik dismorfik bulgular ile klasik Coffin-Siris sendromunu (CSS, OMIM:614556) içeren bir klinik süreklilik oluşturmaktadır. CCS; hipoplastik beşinci parmak ve tırnaklar, hafiften ağıra değişen derecelerde gelişim geriliği, hipotoni, hirsutizm, kaba yüz görünümü, kalın kaşlar, belirgin kirpikler, geniş ağız, geniş filtrum gibi bulgular ile karakterizedir. Ayrıca hastalarda kardiyak, gastrointestinal, genitoüriner ve santral sinir sistemi anomalileri ile beslenme zorlukları, büyüme geriliği, görme ve işitme bozuklukları da saptanabilmektedir. ARID1B geni, kromozom 6q25 bölgesinde lokalizedir. Primer bir kromatin yeniden şekillendirici gibi görev yapmaktadır. Gen transkripsiyonunu ve protein-protein etkileşimini regüle eder. Aynı zamanda, tümör supresör olarak da görev alır. OLGU: 15 yaş erkek hasta dismorfik bulgular, entelektüel yetersizlik ve obezite nedeni ile polikliniğimizden takip edilmekteydi. Doğum ağırlığı 2600 gram (-2.01 sds) olan hasta, 15 aylıkken bilateral inmemiş testis nedeni ile opere olmuştu. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Dismorfik bulguları arasında up-slanting palpebral fissürler, geniş burun köprüsü, kalın kaş yapısı, kaba yüz görünümü ve geniş filtrum dikkati çekmekteydi. Bilateral el 5. parmaklar hipoplazik ve klinodaktilik idi. Ağırlığı 93.4 kg (2.25 sds), boyu 153 cm (-2.71 sds) ve baş çevresi 55 cm (-1,27 sds) idi. Konuşma tek kelimelerle olmakla birlikte, alıcı dil gelişimi ifade edici dile göre daha iyi idi. Diğer sistem taramalarında bir özellik izlenmedi. Kromozom analizi ve Prader Willi Sendromu açısından yapılan genetik test sonuçlarında patoloji saptanmadı. Kromozomal mikroarray analizinde 6q25.3 bölgesinde yaklaşık olarak 1.3 Mb boyutunda ARID1B geninin tamamını içeren heterozigot de novo bir delesyon saptandı. SONUÇ: ARID1B geni ilişkili bozukluklar farklı fenotiplerin görülebileceği bir spektrum olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların önemli bir kısmından sekans anormallikleri sorumlu iken, genin bir kısmını ya da tamamını içeren delesyonlar da hastalarda saptanabilmektedir. Biz de bu hastayı hem ARID1B geni ilişkili fenotiplere hem de kromozomal mikroarray analizinin tanıdaki önemine dikkat çekmek için sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** ARID1B, Coffin Siris, Gelişim Geriliği

## P-22 Thumpd1 Geninde Novel Varyant Saptanan Nadir Bir Olgu

**Şerife Öztürk Yılmaz**[1], Suzan Süncak*[1], Ali Gülen[2], Beria Sönmez[1], Semra Gürsoy[1], Özlem Giray Bozkaya[1]
1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı
2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bd

GİRİŞ: Kovalent tRNA modifikasyonları, tRNA stabilitesi, katlanması ile büyüme, gelişme ve stres tepkileri gibi hücresel süreçlerde çok yönlü rol oynamaktadır. Bu modifikasyonların düzenlenmesinde rol oynayan genlerin mutasyonları da geniş bir yelpazede kognitif ve nörogelişimsel bozukluklara neden olmaktadır. Bu genlerden biri olan THUMPD1 geni, tRNA N4-asetilsitidin modifikasyonunun düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Genin homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyonları konuşma geriliği ve farklı göz anomalilerinin eşlik ettiği nadir görülen nörogelişimsel bir bozukluğa neden olmaktadır. Burada; dismorfik bulguları ve gelişme geriliği nedeni ile yapılan moleküler analizde THUMPD1 geninde varyant saptanan bir olgu sunulmuştur. OLGU: 16 yaş kız hasta entelektüel yetersizlik ve dismorfik fasyal bulguları nedeni ile yönlendirildi. Anne baba arasında 1. kuzen evliliği olan hastanın doğum ağırlığı 28 gestasyonel haftada 1450 gram (1.77 sds )idi. Fizik muayenesinde geniş kare alın, frontal bossing, seyrek kaşlar, yukarı çekik gözler, geniş burun kökü, geniş ve düz filtrum, bulböz burun, düşük kulaklar dikkat çekmekteydi. Hastanın öyküsünde tekrarlayan febril konvülziyon öyküsü mevcuttu. Göz muayenesinde strabismus saptandı. Bilateral sensörinöral işitme kaybı nedeniyleNkoklear implant uygulanmıştı.Konuşma geriliği nedeniyle konuşma terapisi almaktaydı. Ekokardiyografi ve kraniyel görüntülemelerinde özellik yoktu. Direkt grafi incelemelerinde sol el 4. parmak orta ve distal falansı ile sol el 5. parmak orta falansının aplazisi görüldü. Multipl konjenital anomalileri, dismorfik bulguları ve entelektüel yetersizlik nedeni ile hastaya tüm ekzom sekanslama yapıldı. THUMPD1 geninde homozigot c.311delG (p.Gly104ValfsTer9) varyantı saptandı. Daha önce literatürde bildirimi olmayan varyant, in silico veri tabanlarında ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak değerlendirildi. Aile analizinde anne ve babanın aynı varyantı heterozigot olarak taşıdığı gösterildi. SONUÇ: THUMPD1 geninin biallelik fonksiyon kaybettirici varyantları tRNA modifikasyonuna müdahale ederek nörogelişimin normal seyrini etkilemektedir. Sendromik entelektüel yetersizliğin oldukça nadir bir nedeni olan THUMPD1 geninde saptadığımız novel varyant ve hastamızda saptadığımız iskelet bulguları daha önce literatürde tariflenmemişti. Biz de bu çalışmamızla gerek genotip, gerekse fenotipik bulgular açısından literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** THUMPD1, Gelişim geriliği, NEDSOA

## P-23 İnfantil Dönemde Nadiren Tanı Alan Bir Sendrom: Gorlin-Goltz Sendromu

**Duygu Gamze Aracı**[1], Gökcen Karamık[2], Nuray Öztürk[2], Öznur Yılmaz Bayer[2], Özden Altıok Clark[1], Aslı Toylu[1], Ercan Mıhçı[2], Banu Nur[2]
1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad, Çocuk Genetik Hastalıkları Bd

Giriş: Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu olarak da bilinen Gorlin-Goltz sendromu, yüksek düzeyde penetrasyon ve değişken ekspresyon gösteren, otozomal dominant yolla kalıtılan ve nadir görülen bir multisistemik hastalıktır. Çenedeki odontojenik keratokistler, çoklu bazal hücreli nevüs karsinomları ve iskelet anormallikleri ile karakterizedir. Bu sendrom normal yaşam süresine sahip ve ağır anomalisi bulunmayan olgularla beraber, çoklu malformasyonlar ve zihinsel gerilikle çok daha şiddetli bir formda da ortaya çıkabilir. Sendromla bağlantılı olan PTCH1 isimli gen, 9 numaralı kromozomun uzun kolunda (q22.3-q31) bulunur. Bu gen tarafından kodlanan PTC1 isimli protein ise embriyogenez, karsinojenez, doku tamiri ve homeostaz gibi birçok süreçte yer almaktadır. Amaç: Polikliniğimize skolyoz, yarık dudak ve makrosefalisi nedeniyle yönlendirilen ve yapılan klinik ekzom dizileme ile Gorlin-Goltz sendromu tanısı alan bir olgunun sunulması amaçlanmıştır. Olgu: Çocuk genetik polikliniğimizde olgu değerlendirildi. Prenatal dönemde polihidroamniyoz, makrosefali, ventrikülomegali, hidrosefali, korpus kallozum agenezisi, yarık dudak, vertebra-kosta anomalisi bulunması sebebiyle yapılan amniyon sıvısından kromozom analizi sonucu normaldi. Polikliniğimize ilk başvurusu sırasında 2 aylık olan olgumuzun anne ve babası arasında akrabalık bulunmamakta ve sağlıklı bir erkek kardeşi bulunmaktaydı. Olguya yapılan klinik ekzom analizi sonucunda hastalık bulgularını açıklayan PTCH1 geninde (NM_000264) c.2062C>T (p.Gln688Ter) varyantı heterozigot olarak saptandı.(dbSNP: rs1554695039) Bu stop kodunu varyantı, ACMG kriterlerine göre de ''patojenik'' olarak sınıflandırılmaktadır. Sonuç ve öneriler: Hastada yer alan frontal bossing, kosta ve vertebra anomalileri, yarık damak-dudak, korpus kallozum agenezisi, skolyoz gibi bulgular bu sendromla uyumlu bulunmuştur. Literatürde infantil dönemde tanı alan az hasta bulunmaktadır, dolayısıyla daha ileri yaşlarda ortaya çıkan ve sendromun karakterize özelliklerinden kabul edilen çenede odontojenik kistler, bazal hücreli karsinom gibi bulguların henüz hastanın kliniğine yansımamış olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gorlin-Goltz sendromu

## P-24 Psödohipoaldosteronizm Tanılı Olguda Scnn1B Geninde Novel Homozigot Varyant

**Feyza Altunbaş Yalabık**[1], Elif Ceren Oruç[2], Nuray Öztürk[3], Gökçen Karamık[3], Öznur Yılmaz Bayer[3], Mesut Parlak[4], Hale Ünver Tuhan[4], Özden Altıok Clark[1], Ercan Mıhçı[3], Banu Nur[3]

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Antalya
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı
4 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Psödohipoaldosteronizm (PHA) mineralokortikoid hormonlarına karşı hedef organlarda direnç gelişmesi sonucu ortaya çıkan bir grup hastalığı ifade eder. Böbrek veya adrenal yetmezlik olmaksızın ciddi tuz kaybı ile karakterizedir. PHA'nın üç farklı klinik sendromu bulunur: Tip 1, Tip 2 ve Tip 3. Ortak bulgular arasında hiperkalemi, hiponatremi ve metabolik asidoz yer alır. PHA Tip 1, yenidoğan döneminde başlar. Plazma renin aktivitesi ve aldosteron seviyeleri çok yüksektir. Otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım gösteren 2 tipi vardır. Otozomal resesif PHA1'de yüksek doz tuz desteği gereklidir ve semptomlar ömür boyu tekrarlar. Otozomal dominant PHA1'de düşük doz tuz desteği gereklidir ve genellikle hastalık hayatın ilk yılında iyileşir. Olgumuz 10 ay 21 günlük kız hasta miad doğumu takiben 7 gün sonra, elektrolit imbalansı nedeniyle 45 gün yoğun bakım desteği olup, psödohipoaldosteronizm tanısı ile takip edilmekteydi. Soygeçmişinde anne ve baba arasında akraba evliliği olup 1,5 yaşında olan erkek kardeşinde bilinen sağlık problemi bulunmamaktaydı. Yöntem: Olgudan PHA ilişkili hedef genler yeni nesil dizileme yöntemiyle incelendi. Bulgular: Olguda SCNN1B geni 8 ekzonunda, c.1234dup (p.Glu412Glyfs*39) varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Bu değişim toplum genetiği çalışmalarında bildirilmemiştir. Nükleotid duplikasyon varyantı ACMG (American College of Medical Genetics) kriterlerine göre ''olasılıkla patojenik'' varyant olarak sınıflandırılmaktadır. Tartışma ve Sonuç: SCNN1B geni, epitelyal sodyum kanalı beta alt birimini kodlar. Epitelyal sodyum kanalları (ENaC) birçok organda epitel dokular üzerinde sıvı ve elektrolit taşımasını kontrol eder. Epitel üzerinde sodyum emiliminin hız kısıtlayıcı basamağı olarak yer alır. Bu kanallar, alfa, beta ve gama olmak üzere 3 alt birimden oluşan heteromerik komplekslerdir. SCNN1B genindeki patojenik varyant Psödohipoaldosteronizm tip 1 (PHA1) ve Liddle sendromu ile ilişkilendirilmiştir. SCNN1B geninde saptanan homozigot varyantın protein fonksiyonlarını etkileyeceği öngörülmektedir. Olgumuzda saptanan SCNN1B geni 1234. nükleotid duplikasyon varyantı, literatürde ilk kez rapor edilmektedir. Hastaların klinik belirtileri ve genetik değişikliklerin literatüre eklenmesi, bu tür şikayetlere sahip hastalara daha etkili klinik teşhis ve genetik danışmanlık sağlama konusunda fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Psödohipoaldosteronizm, yeni nesil dizileme

## P-25 Geç Tanı Almış Stuve-Wiedemann Sendromlu Bir Olgu

**Can Kayıhan**[1], Hatice Mutlu[2]
1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş: Stuve-Wiedemann sendromu (SWS), eklem kısıtlılıkları, disotonomi ve erken mortalite ile ilişkili eğrilmiş uzun kemiklerle karakterize nadir bir otozomal resesif iskelet displazisidir. Yaşamın ilk yılında ölüm, hipertermi, solunum yetmezliği ve beslenme güçlüğü nedeniyle gelişir. Her ne kadar başlangıçta ölümcül bir durum olarak tanımlansa da, literatürde ergen bireyler ve yetişkin bir hasta da dahil olmak üzere uzun süre hayatta kalan birçok kişi rapor edilmiştir. Uzun süre hayatta kalanlarda ilerleyici iskelet anormallikleri, uzun kemiklerin eğilmesi, ciddi omurga deformitesi, genişlemiş eklemler, osteoporoz, spontan kırıklar, patella luksasyonları ve lens opasitesi bildirilmiştir. İki farklı gendeki varyasyonlar: LIFR ve IL6ST, SWS'nin nedeni olarak tanımlanmıştır. Amaç: Bu raporda, osteogenezis imperfekta şüphesi ile takip edilen ve SWS tanısı alan 11 yaşında bir kız olgu sunulmuştur Olgu: El parmaklarında kontraktürlerle doğann hastanın 60 gün solunum yetmezliği nedeniyle küvözde bakım ve 1 yaşına kadar sık akciğer enfeksiyonu nedeniyle tekrarlayan hospitalizasyon öyküsü mevcuttu. 2 yaşında katarakt fark edilmiş, 5 yaşından sonra uzun kemiklerde defaatli kırıklar olmuştu. 2.5 yaşında yürümeye başlamış ancak 5 yaşından sonra yürüyemez hale gelmişti. Çoklu kırıkları nedeniyle başvurduğu Endokrinolog tarafından Osteogenezis İmperfekta şüphesi ile tarafımıza yönlendirilmişti. Muayenesinde boy, kilo ve baş çevresi -2SD altında, bilateral korneal opasite, bulböz burun, uzun filtrum, ince dudaklar, dişlerde çoklu çürükler, dil ucunda longitudinal yarık, belirgin çene, dirsek, el eklemleri, dizlerde ve ayak bileklerinde şişlik ve fleksiyon kontraktürü, femur ve tibiada bowing, uyluk ve tibia ekstansör cildi kaba ve ülsere kronik lezyonlar, sağ el baş parmak ve palmar bölge sola göre daha hipertrofik, sağ hallux valgus mevcut, cildi aşırı nemli idi. X-ray'de yaygın osteopeni, femur ve tibiada kronik fraktür sekeli ve osteolize sekonder deforme alanlar, sağ belirgin bilateral karpal kemiklerde osteolizis, metakarpal ve falankslarda ekspansiyon ve osteolitik alanlar görüldü. SWS ön tanısı ile yapılan LIFR dizi analizinde c.2074C>T(p.Arg692X) homozigot, patojenik bir varyant tespit edildi. Sonuç ve öneriler: Geç tanı alan olgumuz ilerlemiş osteopeni ve buna sekonder ağır kemik kırıkları ve deformiteler ile seyretmekte idi. SWS, erken dönemde yüksek mortalite riski yanı sıra geç dönem sağ kalımlarda hematopoietik, iskelet, nöronal ve bağışıklık sistemlerini içeren çok çeşitli klinik özellikler gösterebilir. Hastaların erken dönemde tanı alması hem mortaliteyi hem de morbiditeleri önlemek açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Stuve-Wiedemann Sendromu, İskelet displazisi, LIFR

## P-26 Nadir Bir Trombofili Olgusu: Serebral Venöz Trombozda F9 Gen Duplikasyonunun ve Artan Faktör Ix Aktivitesinin Rolü

**Türkan Turkut Tan**[1], Erhan Parıltay[2], Enise Avcı Durmuşalioğlu[1], Esra Işık[1], Özgür Çoğulu[1], Kaan Kavaklı[3], Tahir Atik[1]
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı
3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı

GİRİŞ-AMAÇ Serebral venöz tromboz (SVT), beyindeki venöz kanalların tıkanmasıyla karakterize, nadir görülen bir serebrovasküler hastalıktır. İnsidansı yılda 100.000'de 0.4-0.7'dir. SVT vakalarının çoğu neonatal dönemde ortaya çıkmakta ve toplam vakaların %40'ını oluşturmaktadır. Yenidoğanlarda genellikle prognoz daha kötü seyretmektedir. Genetik faktörler SVT gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Venöz tromboembolizmin genetik risk faktörleri arasında; antikoagülan proteinlerde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar, protrombotik faktörlerde fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar tanımlanmıştır. FIX geninde, pıhtılaşma aktivitesinin azalmasına yol açan birçok mutasyon tanımlanmış olmasına rağmen, artmış FIX seviyelerini açıklayan moleküler temeller büyük ölçüde keşfedilmemiş bir alan olarak kalmaktadır. Bu olgu sunumunda FIX gen duplikasyonuna ve buna bağlı FIX aktivitesinin artışına bağlı olarak gelişen bir neonatal SVT vakası sunmaktayız. Bu çalışmamızda pıhtılaşma faktörleri ile SVT riski arasındaki ilişkinin anlaşılması, trombofilinin genetik temeli hakkındaki bilgilerin genişletilmesi ve SVT yönetimi için hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. OLGU 33 yaşında annenin 1. gebeliğinden 1. yaşayan olarak 37 haftalık C/S ile 3000 gram doğan erkek bebek postnatal 10.gününde huzursuzluk ve emmeme yakınmalarıyla başvurdu. Fizik muayenede sarılık belirtileri dışında sistem muayeneleri normal idi. Laboratuvar parametreleri normal idi. Hasta yatışının ikinci gününde nöbet geçirdi. Yapılan Kranial manyetik rezonans (MR) venografide Süperior sagital sinüste trombüs ile uyumlu olabilecek dolum defekti izlendi. Trombofili panelinde mutasyon saptanmadı. Hasta yaklaşık 4 yaşındayken global gelişim geriliği ve dismorfik bulgular nedeniyle Çocuk Genetiği Anabilim Dalı'na başvurdu. Yapılan mikroarray analizinde, X kromozomunun uzun kolunda "muhtemelen benign" olarak bildirilen F9 genini tamamen kapsayan yaklaşık 554 kbazlık bir duplikasyon saptandı. F9 geninin duplikasyonuna bağlı olarak FIX aktivitesinin artmış olabileceği düşünüldü ve ölçülen FIX aktivitesi %220 (referans aralığı %70-120) olarak ölçüldü. Bu bulgular ışığında hastanın trombofili yatkınlığının F9 duplikasyonuna bağlı FIX aktivitesinde artış olduğu düşünüldü. Hastanın annesine yapılan mikroarray analizinde de aynı varyantın heterozigot olarak saptandığı ve FIX aktivitesinin arttığı belirlendi. Hastaya ve annesine oral aspirin başlandı. SONUÇ Olgumuz literatürde F9 genini de içeren X kromozom duplikasyonuna bağlı FIX aktivitesinin artması sonucu trombofiliye yatkınlık gösteren ilk vakadır. Yapılan mikroarray analizlerinde, 'muhtemelen benign' olarak kabul edilenler dahil olmak üzere tanımlanan CNV'ler dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Gelecekte, artmış FIX düzeylerine sebep olan genetik değişikliklere yönelik araştırmalar, venöz trombozun tedavisinde hedefe yönelik tedavi stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** F9, tromboz, microarray

## P-27 Dismorfik Yüz Bulguları, Mikrosefali ve Distal Ekstremite Anomalilerine ile Seyreden Nadir Bir Zihinsel Gerilik Nedeni: Otud6B

**Ceren Yılmaz Uzman**[1], Semra Gürsoy[2], Durdugül Emecen Ayyıldız[3], Filiz Hazan[4]
1 S.b.ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Bilim Dalı
3 S.b.ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik
4 S.b.ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik

Giriş: OTUD6B, ubikuitin ligazlarının etkisini ortadan kaldıran, ubikuitin bağlantılarını spesifik olarak parçalayan bir proteaz sınıfı olan fonksiyonel bir deubikuitinleştirici enzimi kodlayan, 8q21de lokalize 8 ekzonlu bir gendir. Bugüne kadar gelişimsel gerilik/zihinsel yetersizlik, dismorfik yüz bulguları ve distal ekstremite anomalileri olan 20 olguda OTUD6B geninde biallelik patojenik varyant tanımlanmıştır. Burada; gelişme geriliği, dismorfik yüz bulguları ve distal ekstremite anomalisi nedeni ile başvuran ve tüm ekzom dizileme ile OTUD6B geninde homozigot patojenik varyant saptanan bir kız olgu sunulmuştur Olgu: 14 aylık kız olgu; gelişme geriliği, mikrosefali, epilepsi ve konjenital kalp hastalığı nedeni ile tarafımıza yönlendirildi. Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği olan hasta, 40. gestasyonel haftasında 2770 gr olarak doğmuştu. Prenatal takiplerinde özellik yoktu. Motor gelişim basamaklarında gerilik olup henüz destekli oturması yoktu. Vücut ağırılığı 7(-2,36 SDS), boy 69 cm (-2,16 SDS), baş çevresi 43 cm (-2,2 SDS) olarak saptandı. Brakisefali,dar alın, sinorfi, upslanding palpebral aralık, dolgun burun ucu, uzun filtrum, ince dudak yapısı ve geniş distal falanksları mevcuttu. İşitme ve göz değerlendirmelerinde anormallik izlenmedi. Kranial magnetik rezonans incelemesi normal olan olgunun; ekokardiyografik değerlendirmesinde VSD, sekundum ASD ve pulmoner setnoz saptandı. KAryotip analizi:46,XX olan olgunun kromozomal mikroarray analizinde anlamlı kopya sayısı değişikliği saptanmadı. Multiple konjenital anomalisi ile gelişme gerilği olması ve spesifik bir klinik ön tanı bulunmaması nedeni ile hastaya tüm ekzom dizileme yapıldığında, OTUD6B geninde nonsense c.433C>T (p.Arg145Ter) değişimi homozigot olarak saptandı. Clinvar veritabanında daha önce patojenik olarak bildirilmiş olan bu varyant, ACMG verilerine göre patojenik olarak (PVS1, PP5, PM2) değerlendirildi. Sonuç: Klinik bulguların spesifik bir tanıyı düşündürmedği, ayırıcı tanıda farklı sendromların yer aldığı hastalarda tüm ekzom dizileme ile pek çok nadir hastalıkta moleküler tanı oranı artmış, tanı süresi kısalmış ve dual tanı ve ailelere doğru genetik danışmanlık imkanı sağlanmıştır. Bu olguyu sunarak OTUD6B ile ilişkili fenotipik spektrumu genişletmeyi ve klinik ve genetik heterojen hastalıklarda tüm ekzom dizilemenin tanıdaki önemini vurgulamak istedik

**Anahtar Kelimeler:** OTUD6B, mikrosefali, zihinsel gerilik

## P-28 Warburg-Cinotti Syndrome (Wcs): A Novel Ddr2 Gene Variant and Unprecedented Phenotype in the Youngest Reported Case

**Merve Çelenkoğlu Tombak**[1], Kadri Karaer[1]
1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Warburg-Cinotti Syndrome (WCS; OMIM no. 618175) was first described by Warburg as an combination of ectodermal dysplasia, impaired vision, hearing loss, skin and skeletal abnormalities, and oligospermia. Then in 2013, Cinotti et al. reported a patient with similar features. It is characterized by blepharophimosis, progressive vascularization of cornea, dystrophy of retina, conductive hearing loss, acro-osteolysis, and subcutaneous tissue loss in the face, hands, and feet. Including the patient presented in this report, only 7 individuals had been described as WCS and It's caused by an autosomal dominant mutation in the discoidin domain reseptor 2 (DDR2) gene. The DDR2 encodes a receptor tyrosine kinases (RTKs) that are activated by collagen in the extracellular matrix (ECM). DDR2 is mostly expressed in mesenchymal-derived fibroblasts, chondrocytes, osteoblasts, and other connective-tissue cells; that's why dysregulated DDR function has been associated with fibrosis, arthritis, and cancer. Here we report, a 6-year-old male with distinct facial dysmorphism (broad forehead, prominent metopic ridge, upslanting and broad palpebral fissures, medial thickening of the eyebrows, hypoplasia of the ala nasi, full chicks), dacrostenosis, acroosteolysis, cleft feet, bilateral sensorineural hearing loss, and increased tortuosity of limbal vessels. Considering the normal microarray results and the possible heterogenous etiology of this complex phenotype, WES was performed, which identified Uncertain Significance heterozygous variant c.1283T>C in the DDR2 gene, confirming a diagnosis of WCS. To the best of our knowledge, our patient is the first WCS patient carrying a novel variant at a different location other than the kinase domain. Here we present the youngest reported WCS case, has a novel clinical symptoms(cleft feet, dacryostenosis).

**Keywords:** Warburg Cinotti Syndrome Acro-osteolysis Blepharophimosis Progressive vascularization of cornea Dacrostenosis Cleft feet Bilateral sensorineural hearing loss DDR2 gene