



9-11 Mart 2023

5

# Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

Radisson Blu Hotel, Çeşme

Prof.Dr. Ferda Özkinay'ın Onuruna

**BİLDİRİ  
KİTABI**



#### BİLİMSEL SEKRETERYA

Doç. Dr. Ilgın Yıldırım Şimşir  
Uzm. Dr. Deniz Özalp Kızılay  
Uzm. Dr. Durdugül Ayyıldız Emecen  
(info@endokringenetik.com)

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

Organizasyon Sekreteryası

**MOTTO**  
www.motto.tc

0232 446 06 10  
info@motto.tc

**İÇİNDEKİLER;**

	<u>Sayfa</u>
Davet	3
Kurullar	4
Ana Konular	5
Bilimsel Program	6 - 9
Konuşmacı Metinleri	10 - 24
Sözel Bildiriler	25 - 45
Kısa Sözel Bildiriler	46 - 59
Poster Bildiriler	60 - 104

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

Değerli Meslektaşlarımız,

Pandemi sürecinin 2023 yılında sona ereceğini umut ederek, **5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu’ nu 9-11 Mart 2023** tarihinde **Çeşme- İzmir**’de yapıyoruz.

Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı ve Erişkin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı’nın birlikte düzenlediği bu sempozyumda, her zamanki gibi genetik ve endokrin alanlarındaki en güncel bilgiler multidisipliner olarak ele alınacaktır.

Konularında yıldızlaşmış ulusal bilim insanlarımızın yanı sıra uluslararası konuşmacıların da yer aldığı oturumlar ile sempozyumumuzu zenginleştireceğiz. Ayrıca programda, önemli çalışmalar ve olguların aktarılacağı sözlü sunumlar ve posterler yer alacaktır.

Amacımız, bilgi paylaşımında bulunurken, bütün pozitif enerjimiz ve heyecanımızla, keyifli bir sempozyum yaşamaktır. Güzel İzmir’ imizde sizleri bir kez daha ağırlamaktan onur ve mutluluk duyacağız.

Sempozyum Başkanları

***Prof. Dr. Ferda Özkınay***

***Prof. Dr. Şükran Darcan***

***Prof. Dr. Füsun Saygılı***

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

**Başkanlar**

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

**Düzenleyenler**

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

**Düzenleme Kurulu**

Prof. Dr. Şevki Çetinkalp  
Prof. Dr. Özgür Çoğulu  
Prof. Dr. Ruhsar Damla Gökşen Şimşek  
Doç. Dr. Tahir Atik  
Doç. Dr. Samim Özen  
Doç. Dr. Pınar Banu Şarer Yürekli  
Doç. Dr. Esra Işık

**Bilimsel Sekreterya**

Doç. Dr. Ilgın Yıldırım Şimşir  
Uzm. Dr. Deniz Özalp Kızılay  
Uzm. Dr. Durdugül Ayyıldız Emecen

### **Ana Konular**

- Epigenetik mekanizmalar ve endokrin hastalıklar
- Konjenital büyüme hormonu - IGF-1 aksı bozukluklarında genetik mekanizmalar, erişkin yaş yansımaları ve tedavisi
- Büyüme hormonu eksikliği dışındaki genetik hastalıklarda büyüme hormonu tedavisi
- SGA’da epigenetik faktörler ve büyüme hormonu tedavisi
- Kemik metabolizması bozukları ve genetik
- Kalsiyum metabolizması bozukları ve genetik
- Yağ ve enerji metabolizması bozukluklarında genetik
- Adrenal bez hastalıkları ve genetik
- Cinsiyet gelişim bozukluklarının tanısı ve yönetiminde genetiğin katkısı
- Su metabolizması bozukluklarında genetik
- Puberte bozuklukları ve genetik
- Otoimmün poliglandüler sendromların genetiği
- Overin genetik patolojileri
- Genetik temelli tedaviler ve genetik tanı yöntemlerinde yeni gelişmeler
- Cushing sendromunda genetik belirteçler ve izlemde kullanımı
- Diyabet ve obezitede toplum genetiği, poligenik risk skorlaması
- Hipolipidemilerin genetiği
- Diyabetin kronik komplikasyonlarında genetiğin rolü



“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”



9-11 Mart 2023

# 5 Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

Radisson Blu Hotel, Çeşme

Prof.Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna

**BİLİMSEL  
PROGRAM**



**BİLİMSEL SEKRETERYA**

Doç. Dr. Ilgın Yıldırım Şimsir  
Uzm. Dr. Deniz Özalp Kızılay  
Uzm. Dr. Durdugül Ayyıldız Emecen  
(info@endokringenetik.com)

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

Organizasyon Sekreteryası

**MOTTO**  
www.motto.tc

0232 446 06 10  
info@motto.tc

# 5 Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna



9-11 Mart 2023

Radisson Blu Hotel, Çeşme

## BİLİMSEL PROGRAM

09.03.2023 - Perşembe

13:00 - 17.45 | KURS  
Endokrin Hastalıklarda Klinikten Genetiğe, Genetikten Kliniğe

10.03.2023 - Cuma

09:00 - 09:30 | AÇILIŞ

09:30 - 10:00 | **Konferans-1:**  
*Oturum Başkanları: Füsün SAYGILI, Şükran DARCAN*  
Epigenetik Mekanizmalar ve Endokrin Hastalıklar  
Konuşmacı: **Ferda ÖZKINAY**

10:00 - 11:15 | **Panel-1**  
**Over Yetmezliği ve Folikülogenez Defektlerinin Genetiği**  
*Oturum Başkanları: Özgür ÇOGULU, Fırat BAYRAKTAR*  
Gonadal Yetmezliğin Klinik Yansımaları  
**Banu ŞARER YÜREKLİ**  
Gonad ve Folikülogenez Gelişim Patolojileri  
**Leyla AKIN**  
Polikistik Over Sendromunun Genetik Temelleri  
**Munis DÜNDAR**

11:15 - 11:45 | Kahve Arası

11:45 - 13:00 | **Panel-2**  
**SGA’ da Epigenetik Faktörler ve Büyüme Hormonu Tedavisi**  
*Oturum Başkanları: Şükran DARCAN, Koray BODUROĞLU*  
SGA Etiyolojisinde Epigenetik Faktörler  
**Özlem GİRAY BOZKAYA**  
SGA’lı Olgularda Büyüme Hormonu Tedavisi  
**Feyza DARENDELİLER**  
SGA’nın Erişkin Dönem Etkileri  
**Nilüfer ÖZDEMİR**

13:00 - 14:00 | Öğle Yemeği

13:15 - 14:00 | Poster Bildirileri Oturumu

### 1. GRUP

Oturum Başkanları:  
**Melek Yıldız, Esra Işık**

### 2. GRUP

Oturum Başkanları:  
**Şehime Temel, Sezer Acar**



“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”

14:00 - 15:35

**Panel-3**

**Kemik Metabolizması ve Genetik**

Oturum Başkanları: **Behzat ÖZKAN, Ercan MIHÇI**

Çocukluk Çağı Kırılgan Kemik Hastalıklarında Genetik Mekanizmaları

**Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER**

Çocukluk Çağı Klinik Yansımaları (Osteogenezis Imperfekta, Primer Osteoporoz, Metabolik Osteoporoz)

**Serap TURAN**

Erişkinde Kırılgan Kemik Hastalıklarında Genetik Mekanizmaları (Osteoporozun Monogenik ve Poligenik Nedenleri)

**Sevcan TUĞ BOZDOĞAN**

Erişkin Dönem Klinik Yansımaları

**Refik TANAKOL**

15:35 - 16:10

**Konferans-2:**

Oturum Başkanları: **Zeynep ŞIKLAR, Eda UTİNE**

Hipofosfatemik Rikets Yönetimi Güncel Durum

Konuşmacı: **Korcan DEMİR**

16:10 - 16:45

**Kahve Arası**

16:45 - 17:30

**Konferans-3:**

Oturum Başkanları: **Ayhan ABACI, Özlem DOĞAN**

Bardet Biedl Sendromu ve Tedavi Yaklaşımları

Konuşmacı: **Samim ÖZEN**

17:30 - 18:45

**SALON 1**

SÖZEL SUNUMLAR

Oturum Başkanları:

**Erdal EREN, Ayşegül YILMAZ**

**SALON 2**

SÖZEL SUNUMLAR

Oturum Başkanları:

**Cengiz KARA, Semra GÜRİSOY**

**11.03.2023 - Cumartesi**

08:00 - 08:30

Akılcı İlaç Kullanımı

**Deniz ÖZALP KIZILAY**

08:30 - 09:00

**Konferans-4:**

Oturum Başkanları: **Barış AKINCI, Ferda ÖZKINAY**

Endokrin Hastalıklarda Gen Tedavileri

Konuşmacı: **Tahir ATİK**

09:00 - 09:55

**Panel-4**

**Ailesel Akromegali Klinik ve Genetik Özellikleri**

Oturum Başkanları: **Selçuk DAĞDELEN, Şehime TEMEL**

Klinik Özellikler

**Sema ÇİFTÇİ**

Genetik Yaklaşım

**Aslı SUBAŞIOĞLU**

09:55 - 10:05

**Kahve Arası**

10:05 - 11:05

**SALON 1**

SÖZEL SUNUMLAR

Oturum Başkanları:

**Tahir ATİK, Samim ÖZEN**

**SALON 2**

SÖZEL SUNUMLAR

Oturum Başkanları:

**Damla GÖKŞEN, Esra IŞIK**



“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”

11:05 - 12:00

**Panel-5**  
**Tek Gen Hastalığına Bağlı Diyabet Tanı ve Tedavisinde**  
**Yenilikler**

Oturum Başkanları: **Şevki ÇETİNKALP, Fatih EZGÜ**

Klinik Yaklaşım  
**Damla GÖKŞEN**  
Genetik Yaklaşım  
**Hüseyin ONAY**

12:00 - 12:45

UYDU SEMPOZYUMU  
Prader-Willi Sendromunda Genetik Tanıdan Tedaviye

Oturum Başkanları: **Ece BÖBER, Esra KILIÇ**

Genetik Yaklaşım  
**Esra IŞIK**  
Klinik Yaklaşım ve Tedavi  
**Olcay EVLİYAOĞLU**

**SANDOZ** A Novartis  
Division

12:45 - 13:45

**Öğle Yemeği**

13:00 - 13:45

Poster Bildirileri Oturumu

**3. GRUP**

Oturum Başkanları:  
**Elvan Bayramoğlu - Özlem**  
**Akgün Doğan**

**4. GRUP**

Oturum Başkanları:  
**Nilüfer Özdemir- Hatice**  
**Mutlu Albayrak**

13:45 - 14:30

**Konferans-5:**

Oturum Başkanları: **Nazlı GÖNÇ, Banu Nur GÜZEL**

Yağ Dokusu - Leptin Melanokortin Yolağı Bozuklukları  
Konuşmacılar: **Belma HALİLOĞLU, Ilgın ŞİMŞİR**

14:30 - 15:00

**Kahve Arası**

15:00 - 15:30

**Konferans-6:**

Oturum Başkanları: **Yasemin ALANAY, Feyza DARENDELİLER**

Akondroplazi ve Güncel Gelişmeler  
Klinik ve Genetik Yaklaşım  
**Valerie Cormier-DAIRE**

15:30 - 16:45

**Panel-6**  
**Hiperkalsemi: Genetik ve Klinik Yaklaşım**

Oturum Başkanları: **Nursel ELÇİOĞLU, Zeliha HEKİMSOY**

Hiperkalsemiye Genetik Yaklaşım  
**Hatice MUTLU**  
Tedavi Seçenekleri - Akut  
**Deniz ÖZALP KIZILAY**  
Tedavi Seçenekleri - Hastalığa Özgün  
**Utku Erdem SOYALTIN**

16:45 - 17:00

**KAPANIŞ**



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

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

## **• Konuşmacı Metinleri**

## Prader - Willi Sendromu’nda Klinik Yaklaşım ve Tedavi

Olca Evliyaoglu

Prader Willi Sendromu (PWS) ilk kez 1956 yılında Prader, Labhart ve Willi tarafından obezite, mental retardasyon, kriptorşidizm, kısa boy ve hayatın ilk yıllarında görülen gelişme geriliği olarak tanımlanmıştır. O zamandan itibaren PWS hakkındaki bilgi giderek artmış, sorunun hipotalamik gelişim bozukluğundan kaynaklandığı anlaşılmıştır. Endokrin işlev bozukluğu, yeme bozuklukları, davranış sorunları ve disotonomi gibi birçok PWS özel bulgular hipotalamik gelişim bozukluğu ile ilişkilidir. İnsidansı 1/15 000-30 000 arasında bildirilmektedir.

İlk tanımlanan insan genomik baskılanma bozukluğudur. Olguların yaklaşık %70 ‘inde paternal 15q11-q13 bölgesinde geniş delesyon, %25 ‘nde maternal uniparenteral dizomi, %5’inden az olguda imprinting bozukluğu tanımlanmıştır.

Hastalık yenidoğan döneminde ciddi hipotoni ile tanınabilir. Yenidoğan döneminde açıklanamayan hipotoni varlığında mutlaka akla PWS gelmelidir. Hastalığın klinik seyri yaşlara göre değişkenlik gösterir (tablo). Yüz dismorfisi ve akromicra yenidoğan döneminde farkedilebilir. Yüzdeki dismorfik bulgular badem göz, ince üst dudak, uzun filtrum, dar bifrontal çap, tren rayı şeklinde kulak şeklinde tanımlanabilir. Genital hipoplazi sıklıkla bulunur özellikle kızlarda bu bulgu atlanabilir. Erkeklerde kriptorşidizm yaygın görülür. Kısa boy, mental motor gerilik, öğrenme güçlüğü, davranış sorunları ve otizm spectrum bozuklukları diğer bulgularıdır. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde hipotoni beslenme azlığına ve gelişim geriliğine neden olur. Çocukluk döneminde iştah artar ve obezite belirgin olur. Erişkin dönemde hiperfaji çocuklukta kadar ciddi olmayabilir.

Hipogonadizm, büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidizm, tip 2 DM, santal adrenal yetmezlik, puberte prekoz, prematür adrenarş ve davranışsal sorunlar çeşitli oranlarda görülür. Oksitosin ve ghrelin işlev bozuklukları bildirilmiştir.

Genotip fenotip ilişkisi bildirilmiştir; delesyonu olanlarda uyku problemleri ve kendine zarar verme davranışları daha fazla görülür.

Prader Willi Sendromu bir süregelen gen sendromudur. Bu nedenle bu bölgede var olan birçok gen patofizyolojiden sorumludur. PWS’lu olguların çoğunda 20 paternal anlatımlı gen eksiktir. Özellikle *SNORD116* delesyonları PWS nin patofizyolojik bulgularının oluşumunda etkili görünmektedir. *SNORD116* ‘nun diurnal sirkadian ritm üzerinde ekili olduğu ve eksikliğinin diurnal metilasyonu bozduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan *SNORD116* eksikliğinin orexin nöronlarının kaybına neden olduğu ve orexin/MCH oranının azalmasının uyku halini attırtığı gösterilmiştir. Bu bulgu PWS daki uzun REM uykusunu açıklamaktadır.

Genetic olarak PWS tanısı konulan olgularda büyüme hormone tedavisi önerilir. Çocuklarda tedavi öncesi uyarı testleri yapmak gerekmez. Büyüme hormon tedavisi sadece boyun uzaması üzerine değil vücut kompozisyonunun düzelmesi ve kognitif işlevlerin gelişimi için de etkili bulunmuştur. Büyüme hormonu tedavisi öncesi olgu çoklu disiplinler tarafından

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

değerlendirilmelidir. PWS lu olgular ciddi obezite, hipotalamik disfonksiyon ve solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle apneye yatkındırlar. Büyüme hormonu tedavisi lenfoid doku büyümesi yaparak apneyi daha da arttırabilir. Bu nedenle tedavi öncesi tüm olgulara santral ve obstruktif apne değerlendirilmesi için polisomnografi yapılmalıdır. Başka ciddi hastalığı , ciddi obezitesi, ciddi solunum bozukluğu, aktif malignitesi, aktif proliferative veya ciddi nonproliferatif diyabetik retinopatisi, ilaca hipersensivitesi ve aktif psikozu olanlarda büyüme hormonu tedavisi verilmemelidir.

Olguların beslenme yönetimi yapılmalıdır. Bazal metabolik hızları düşük olduğu için o yaş için hesaplanan enerji miktarının %80’i verilmeli ve vitamin ve mineral takviyeleri eklenmelidir. Programlanmış fiziksel hareket tedavi planı içinde olmalıdır.

Bunların dışında, nörotransmitterları, gastrointestinal enzimleri ve hormonları etkileyen çeşitli ilaçlar denenmektedirler ancak hiçbirinin çocuklarda güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. Gelecekte epigenetik tedaviler etkili olabilir. Patofizyolojisinin aydınlatılması daha fazla tedavi olanaklarını ortaya çıkaracaktır.

Tablo Beslenme dönmeleri

<b>Faz 0</b>	<b>Fetal hareketler az ve büyüme kısıtlaması</b>	<b>Fetal dönem</b>
Faz 1a	Hipotonik ve büyüme gelişme geriliği	0-9 ay
Faz 1b	Beslenmeye başlar ve büyüme eğrisi boyunca düzgün büyür	9-25 ay
Faz 2a	Ağırlık artar,iştah veya kalori artışı olmaksızın	2-4 yaş
Faz 2b	Ağırlık artışı yemeği isteği ile birlikte	4-8 yaş
Faz 3	Hiperfaji gelişimi, yemek isteği ve tokluk hissinin yokluğu	8 yaş
Faz 4	Durdurılmayan iştahın azalması ve tok hissetme	Erişkin



*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

Erken tanı ve büyüme hormonu tedavisi vücut kompozisyonunu, mental durumu ve sosyalizasyonu arttırmıştır. Halen etkinliği kanıtlanmış tedavi büyüme hormonu tedavisidir.

## **Kırılğan Kemik Hastalığında Genetik Mekanizmalar**

**Prof. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

06100, Ankara, Türkiye

Kırılğan kemik hastalığı genetik etiyojisi oldukça heterojen bir grup hastalıktır. Osteogenezis imperfekta (OI) kırılğan kemik hastalığı nedenleri arasında önemli bir hastalık grubunu temsil eder. OI, kolajen ilişkili bir kemik displazidir ve klinikte kemik kırıkları, büyüme geriliği ve kemik deformiteleri görülür. İnsidansı 15.000-20.000 canlı doğumda birdir. OI fenotipik değişkenlik ve genetik heterojenite ile karakterizedir. Çok eski tarihlerden beri bilinen bir hastalık olan OI'nin genetik etiyojisi 1980'lerden itibaren aydınlatılmaya başlanmıştır. OI etiyojisinde aydınlatılan ilk gen mutasyonu Tip I kolajen genidir. Tip I kollajen kemik, cilt ve tendon ekstrasellüler matriksinin ana protein bileşenidir. Osteoblast, dermal fibroblast ve tenositler tarafından üretilir. Kollajen triple heliks yapısı son derece basit olsa da tip I prokollajen biyosentezi oldukça karmaşıktır. Diğer gen mutasyonları, özellikle otozomal resesif OI'den sorumlu gen mutasyonları, özellikle 2006 yılından itibaren tespit edilmeye başlanmıştır. Otozomal resesif OI'de ilk saptanan gen mutasyonu CRTAP gen mutasyonudur. Bu gen kolajen modifikasyonundan sorumlu bir genidir.

Sillence sınıflamasına göre dört tipi bulunan OI, patogenetik sınıflamaya göre en az 6 farklı gruptan oluşmaktadır. Sillence sınıflamasına göre Tip I Hafif form, Tip II Perinatal ölümcül form, Tip III Progresif deformite ile giden form ve Tip IV ise Orta formdur. Patogenetik olarak ise; 1) Kolajen yapısı ve işlenmesindeki bozukluklar (COL1A1, COL1A2), 2) Prokollajen işlenmesindeki bozukluklar (COL1A1, COL1A2, BMP1), 3) Kemik mineralizasyon bozuklukları (IFITM5, SERPINF1), 4) Kolajen modifikasyon bozuklukları (CRTAP, LEPRE1, Peptidylprolyl isomerase B, TMEM38B), 5) Kolajen katlanması ve çapraz bağ oluşumundaki bozukluklar (SERPINH1, KDELR2, FKBP10, PLOD2), 6) Osteoblast fonksiyon ve farklılaşmasındaki bozukluklar (SP7, WNT1, CREB3L1, SPARC, MBTPS2) ve 7) Sınıflandırılmamış bozukluklar (FAM46A, MESD, CCDC134) olarak sınıflandırılabilir. OI etiyojisinde en sık olarak COL1A1 ve COL1A2 gen mutasyonları yer alsa da bu iki gen dışında bugün için bildiğimiz 20 gen daha vardır. Bunun yanısıra genetik etiyojisi hala aydınlatılmamış OI'li hastalar vardır. Gen dizileme yöntemlerinde yaşanan gelişmeler ışığında ilgili gen sayısının önümüzdeki zamanlarda daha da artacağını tahmin etmek güç değildir.

Klasik OI tiplerinde (Sillence Tip I-IV) fenotipik değişkenlik belirgindir. Özellikle yapısal kolajen tip I varlığında fenotipik değişkenlik oldukça belirgindir. Kolajen tip I geninde glisin yer değiştirme, splice site, delesyon veya insersiyon gibi değişiklikler görülebilir. Yapısal olarak anormal kolajenler heliks katlanmasını geciktirirler ve overmodifikasyona neden olurlar. OI fenotipik değişkenlik açısından değerlendirildiğinde; gen, mutasyon tipi, pozisyon ve yerine geçen aa'in özellikleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Propeptide cleavage bölgelerindeki mutasyonlar spesifik fenotiplere neden olurlar. Örnek olarak helikal bölge ve C-propeptide domain mutasyonları klasik OI'ye neden olurken C-propeptidase cleavage site mutasyonları Yüksek kemik kütleli OI'ye neden olurlar. Bunun yanısıra N-anchor domain mutasyonları OI/EDS'ye, N-propeptidase cleavage site mutasyonları

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

EDS Tip VIIA/B’ye neden olurlar. BMP1 ve ADAMTS2 proteinleri sırasıyla C-propeptidase cleavage ve N-propeptidase cleavage işlemlerinden sorumludur. Homozigot, bileşik heterozigot BMP1 mutasyonları şiddetli Oİ’de tanımlanmıştır. BMP1 geni Bone morphogenetic protein-1 (BMP1) ve mammalian Tolloid (mTLD) proteinlerini kodlar (metalloproteaz). Homozigot *bmp1 null* fareler embriyonik dönemde ölürlür. BMP1’in en önemli aktivitesi Procollagen C-proteinase aktivitesidir. Tip I kolajen dışında prokolajen tip I, II, ve III’ün C-terminal propeptidleri için de bu gen fonksiyon gösterir. Bunun yanısıra BMP1’in *lysyl oxidase* aktivasyonu, decorin, biglycan, osteoglycin gibi lösinden zengin proteoglikanların ve Dentin matrix protein 1’in işlenmesi ve TGFβ1 yolağının aktivasyonu gibi fonksiyonları vardır. TGFβ hücre çoğalması, çeşitli dokularda hatların belirlenmesi ve farklılaşmada önemli rolü vardır. Proteoglikanların biyoaktivitesini kolajen fibrillerle birlikte düzenler. Oİ’de artmış TGFβ1 yolağının aktivasyonu otozomal resesif (*Crtp<sup>-/-</sup>*) ve otozomal dominant (*Colla2<sup>tm1.1M<sup>cbr</sup></sup>*) fare modelinde gösterilmiştir. Oİ’de tedavi olarak anti TGFβ1 (TGFβ nötralize edici antikor gibi) çalışmalarına devam edilmektedir. Son zamanlarda TGFβ yolağında etkileşim içinde olduğu düşünülen FAM46A geninin homozigot mutasyonlarının yeni tip bir Oİ’den sorumlu olduğu bildirilmiştir. Tip V Oİ’de IFITM5 mutasyonları sorumludur. IFITM5 BRIL (bone restricted ifitm like protein) adlı bir proteini kodlar. BRIL’in gelişmekte olan kemik ve osteoblastta kuvvetli ifadesi vardır. BRIL ve SERPINF1 kemik mineralizasyonunda önemli rol oynarlar. BRIL, SERPINF1 transkripsiyonunun düzenlenmesinde önemlidir. Osteoblast farklılaşması ve mineralizasyonunda önemlidir. BRIL ifadesi erken mineralizasyonda artar, mineralizasyon ilerledikçe azalır. Tip V Oİ’de fenotipik değişkenlik belirgindir. Hiperplastik kallus, interosseöz membran kalsifikasyonu, ön kol grafisinde yoğun metafizyel band ve radial başta dislokasyon sık rastlanan bulgulardandır. Burada da tip I kolajen ifadesi, sekresyonu ve matrikse katılımı azalmıştır. Mineralizasyon yüksektir. Trabeküler kemik kütlesi (BV/TV) azalmış, osteosit sayısı ve büyüklüğü, osteoblast maturasyon belirteçleri (osteopontin, ALP, integrin binding sialoprotein) artmıştır.

IFITM5/BRIL (c.119C>T); p.Ser40Leu mutasyonu ise prenatal başlangıçlı şiddetli Oİ hastalarında saptanmıştır. Palmitoilasyon bozulur ve BRIL Golgi aparatında tutulur. Klinik olarak, Tip V Oİ’den daha şiddetlidir. SERPINF1 ve PEDF’nin transkripsiyonu azalır. Bu forma «Atipik Tip VI» da denilebilir. Tip V’in radyolojik bulguları yoktur. Kemik histolojisi tip VI’ya benzer. Homozigot veya bileşik heterozigot SERPINF1 mutasyonları Oİ Tip VI’ya yol açar. Bu hastalar doğumda tanı almazlar (>1 yaş). SERPINF1 geni PEDF (pigment epithelium derived factor) adlı proteini kodlar. Bu protein bir glikoproteindir ve potent anti-angiogenik faktördür (VEGF inhibe eder). Tip I kollajene bağlanır. Sklerostin, matrix extracellular fosfoglukoprotein, DMP1 ifadesini azaltır, kanonikal WNT yolağını inhibe eder. Osteogenezi artırır, adipogenezi inhibe eder. Ayırtettirici özellikler arasında; serumda yüksek ALP düzeyi, PEDF’nin saptanmaması, kemik dokusunda; artmış mineralize olmamış osteoid ve balık pulu şeklinde lameller görünüm, artmış osteoid ve mineralizasyon lag zamanı yer alır. *Serpinf1* *-/-* farede BV/TV azalmış, osteoid artmıştır.

Oİ Tip XIV’de TMEM38B mutasyonları sorumludur. Kurucu mutasyon ilk defa İsrail ve Suudi Arabistanlı hastalarda saptanmıştır. Null mutasyonlar söz konusudur. Fenotipik değişkenlik vardır. Bu genin kodladığı TRIC-B bir trimerik ER membran katyon kanalıdır. Ca<sup>++</sup> inositol trifosfat aracılı salınımı ile senkronize çalışır. Transmembran K<sup>+</sup> akımını düzenler. ER membranı boyunca elektronötralitye Ca<sup>++</sup> salınımını koordine ederek idame ettirir. Kemikte anahtar görevi vardır. Mutasyonunda; CyPB, lysyl hidroksilaz azalır, ER Ca<sup>++</sup> akımı bozulur. Kolajen sentezinde global disregülasyon ve kolajen salınımında azalma vardır. TRICB

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

eksikliğinde ER’den sitoplazmaya Ca<sup>++</sup> akımının azalması & ER stresde PERK4 yolağının artması sonucunda tip I kolajen sentezinde pek çok basamakta disregülasyon meydana gelir. Kolajen helikal lysine hidroksilasyon %20-30 azalır, LH1 artar. Diğer Oİ’lerden farklı şekilde azalmış BV/TV bulgusu yüksek kemik turnover ile ilgili değildir. Düşük kemik rezorpsiyonu ve azalmış-normal osteoblast sayısı vardır. Kemik hipermineralizasyonu yoktur.

Şaperon moleküller özellikle triple heliks stabilizasyonu, lokal katlanmama, lateral agregasyon ve fibril oluşumunun önlenmesinde önemlidir. Bazı şaperon molekülleri arasında yer alan PDI, BiP, HSP47, prolyly 4 hidroksilaz düzgün zincirlerin dahil edilmesine ve moleküllerin kolajen triple heliks şeklinde katlanmasına yardım ederler. Zincirler bir kez katlandıktan sonra daha fazla posttranslasyonel modifikasyona maruz kalmazlar. SERPINH1 mutasyonları Oİ Tip X’a, FKBP10 mutasyonları Oİ Tip XI’e, LH2 mutasyonları Bruck sendromu 2’ye neden olur. ER Protein retention receptor 2 bir başka Oİ sebebidir. C-terminal KDEL motifinin KDEL reseptörleri tarafından ph’ya bağlı tanımayı kullanarak ER’de yerleşik proteinlerin Golgi’nin asidik ortamından nötr ph ER’ye geri kazanılmasını kolaylaştırır. Hastalarda tip I prokolajen, hücre içi FKBP65 ve HSP47 azalmıştır. HSP47’nin kolajen fonksiyonu ve düzenlenmesindeki bilinen ilişkisi ve KDELR2 hastalarındaki gösterilen kolajen defekti nedeniyle yeni bir OR Oİ nedenidir. Bugüne kadar 6 hastada tanımlanmıştır. Biallelik varyantlar (homozigot, bileşik heterozigot) neden olabilir. Çoklu kırık, uzun kemiklerde eğrilik, göğüs deformitesi vardır.

Wnt/ $\beta$ -catenin yolağı kemik gelişiminde önemli bir düzenleyicidir. Osteoblast farklılaşmasında rolü vardır. WNT1 ligandı Frizzled receptor ve LRP5/6 co-reseptörlere bağlanır, yıkım kompleksini inhibe ederek  $\beta$  cateninini stabilize eder.  $\beta$  catenin çekirdeğe gider ve WNT hedef genlerini aktive eder. Wnt koreseptör LRP5 fonksiyon kaybı ve fonksiyon kazanımı mutasyonları düşük ve yüksek kemik kütlesi fenotipine neden olur. Heterozigot WNT1 mutasyonları erken başlangıçlı osteoporoz, homozigot mutasyonlar ise Oİ Tip XV nedenidir. WNT1 mutasyonunda Wnt/ $\beta$ -catenin yolağın aktivasyonu azalır . Homozigot nonsense ve çerçeve kayması mutasyonları ya NMD ya da trunke Wnt1 proteini ile sonuçlanır. Homozigot mutasyonu olan hastalarda (yarısında) nörolojik bulgular (ZY, gelişme geriliği, SSS yapısal anomalileri, pitozis) vardır. Sklera beyaz-gri-mavi ve Dİ yoktur. Oİ için atipik şekilde BMDD normal, kemik histolojisi düşük kemik "turn over" ile uyumludur. Mezenkimal öncü hücrelerden gelen Wnt1 sinyalleri ile osteoblast farklılaşması ve kemik oluşumu indüklenirken kemik rezorpsiyonu azalır

Bir başka Oİ nedeni CREB3L1’deki mutasyonlardır. Homozigot genomik delesyon şiddetli Oİ olan Türk ailesinde tanımlanmıştır. Bu gen bir transkripsiyon faktörü olan OASIS’i kodlar. OASIS ER’deki stres ile aktive olur, golgi membrana gider ve RIP tarafından kesilir. N-terminal sitoplazmik domaini bırakır, çekirdeğe transloke olur, hedef gen transkripsiyonu gerçekleşir. Heterozigot mutasyonlar hafif klinik ile, homozigot mutasyonlar ağır klinik ile ilişkilidir. Kemik oluşumundaki önemi OASIS -/- fare modeli ile ortaya çıkarılmıştır. Osteopenik kemikler, trabeküler kalınlık düşük, BV/TV düşük, spontan kırık, büyüme geriliği, kemik dokuda tip I kollajen azalır (ciltte değil), azalmış mineral yoğunluğu, matriks yetmezliğinin nedeni OASIS’in Colla1 promoter UPR element benzeri diziye bağlanamamasıdır. OASIS defektinde osteoblastlarda genişlemiş ER, prokolajen alfa 1(I) ve osteokalsin birikimi vardır. Osteopeni, tip I kolajen ifadesinde azalma, genişlemiş ER’ler osteoblast spesifik OASIS aşırı ifadesiyle kurtarılır. Büyüme geriliği uygulanan büyüme hormonu tedavisi sonrasında düzelir. Bu antitede büyüme hormonu/Insulin-like growth factor 1 aksı bozulmuş olabilir. Hücre sel kolajen sekretuar makinesi için OASIS önemlidir. Bunların



*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

dışında bazı sınıflandırılmayan Oİ’ler de vardır (MESD, CCDC134 gen defektleri gibi). Sonuç olarak kırılğan kemik hastalıkları arasında osteogenezis imperfekta oldukça önemli bir grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Genetik etiyojisi oldukça heterojendir. Ülkemizde otozomal resesif Oİ, literatürde bildirilenden daha siktir. Moleküler yolakların ortaya çıkarılması ve patogenetik mekanizmaların anlaşılması tedavi seçeneklerinin oluşturulmasına imkan sağlayacaktır

## **Kemik Metabolizması ve Genetik Erişkin Dönem Klinik Yansımaları**

**Prof. Dr. Refik Tanakol**

Osteoporoz kemik yapım ve yıkımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanan ve sık rastlanan metabolik bir kemik hastalığıdır. Kemiğin mikromimari yapısında meydana gelen bozulma ve kemiğin mineral yoğunluğundaki azalma sonucunda kemiğin dayanıklılığı azalarak kırıklar meydana gelmektedir. Zirve kemik kitlesine ulaşım kadar kemik kaybının hızı da genlerin kontrolü altındadır.

**DORUK KEMİK KİTLESİ:** İkizlerde yapılan çalışmalar doruk kemik kitlesine ulaşılmasında genetik faktörlerin %85 oranında etkili olduğunu göstermektedir. Araştırılan çeşitli polimorfizmler arasında D vitamini reseptörü, kollajen, sitokinler, nörotransmitterler, büyüme faktörleri, östrojen reseptörü yer almaktadır. Ancak vaka serilerinin küçük olması sebebiyle sonuçlar çelişkilidir. Genetik faktörler kadar hormonal, çevresel, gelişimsel etkileşimler de önemlidir. Örneğin beslenme, kalsiyum alımı, endokrin faktörler (seks steroidleri, kalsitriol, IGF-I gibi), vücut kitle indeksi, egzersiz, çocukluk veya adolesan çağda araya giren çeşitli hastalıklar maksimum kemik kazanımını etkilemektedir. Östrojen kız ve erkek çocuklarda hem kemiğin yeniden yapılanmasını hem de epifiz kapanmasını sağlayarak doruk kemik kitlesini etkilemektedir. İkizlerde yapılan çalışmalar doruk kemik kitlesinin genetik faktörler tarafından belirlendiğini göstermektedir. Aile çalışmaları da aynı doğrultudadır. Radius kemik mineral yoğunluğu (KMY) bakımından anne-kız arasındaki heredite katsayısı 0.72 bulunmuştur. Bunun yanı sıra çeşitli çalışmalar serum kalsiyumunun ve hatta kalsiyum fraksiyonlarının (proteine bağlı, serbest ve ultrafiltrabl) bile genetik olarak belirlendiğini göstermektedir. Kalsiyum alımı, fiziksel egzersiz gibi çevresel faktörler genotip ile etkileşime girerek toplumdaki KMY değişkenliğini meydana getirmektedirler. Diğer bir deyimle bir kişinin kalsiyum alarak ve egzersiz yaparak kemik mineral yoğunluğunu artırması, o kişinin genotipi ile sınırlıdır. Kalsiyum alımı pubertenin ilk 4 evresinde kemik kitlesini artırabilmekte, bundan sonra zirve kemik kitlesinde bir değişiklik yapmamaktadır. Çocukluk ve puberte dönemlerinde yetersiz protein alımı, kemik üzerinde olumsuz etki yapar. Düşük protein alımı halinde büyüme hormonu rezistansı ortaya çıkmakta, IGF-I düzeyleri azalmaktadır. IGF-I, osteoblastları uyararak kemik yapımını artırdığı gibi, epifiz plağında kondrosit proliferasyonu ve farklılaşması yaratarak longitudinal büyümeyi de sağlamaktadır. IGF-I eksikliği hem doruk kemik kitlesine erişimi, hem de boy uzamasını bozar. Doğum sonrasında aksiyel ve apendiküler kemik kitlesi bakımından kız-erkek farkı yoktur ve puberteye kadar da öyle kalır. Puberte sırasında boy uzama hızını destekleyebilmek ve kemik kitlesini artırabilmek için vücutta önemli metabolik değişiklikler ortaya çıkar. Özellikle inorganik fosfor retansiyonunun artması ve 1,25(OH)2D3 vitamininin düzeyinin yükselmesi gereklidir. Her ikisini de sağlayan IGF-I olup, IGF-I seviyeleri puberte ortasında doruğuna çıkar. Puberteye kadar kız-erkek çocuklar arasında kemik kitlesi bakımından fark yokken, bu dönemde iki cins arasında kemik iriliğinden kaynaklanan bir fark ortaya çıkmaya başlar. Erkek çocuklarda pubertenin biraz daha uzun sürmesi de fark yaratmaktadır. Vertebra ve femur boynunda kemik kazanımı, büyüme hızının en fazla arttığı döneme rastlamaktadır (kızlarda 11-12, erkeklerde 13-14 yaş). Kızlarda 17-20 yaş civarında lomber vertebra, femur metafizi ve femur boynunda kemik artışı durur. Erkeklerde ise bu yaşlarda kemik kazanımı azalmakla birlikte devam eder. Pubertenin evre 5 dönemine gelindiğinde bile erkeklerde kemik kazanımı devam eder. Bir toplumda aynı yaş ve cinsteki kişilerde kemik mineral yoğunluğu (KMY) geniş bir farklılaşma göstermektedir. Anne-baba ortalama KMY değerleri çocuğun vertebra ve femur KMY değerlerini belirlemede %46-

62 oranında rol oynamaktadır. Doruk kemik kütlelerinin kazanılmasını sağlayan genler olabildiği gibi, kemik kitlesinin kaybına yol açan genler de bulunabilir. Vitamin D reseptör gen (VDR) polimorfizmi bazı toplumlarda KMY üzerinde etkili gözükmektedir.

**ARTMIŞ REZORPSİYON:** Doruk kemik kitlesine ulaşma yaşı üçüncü dekattır. Bundan sonraki 3 dekad boyunca kemik kaybı olmaktadır. Kemik kaybı, kemik yapım-yıkım dengesinin, sıklıkla kemik yıkımı lehine değişmesinden kaynaklanır. Menopozda hızlı kemik kaybının asıl nedeni östrojen eksikliğinden dolayı osteoklast sayısının artmasıdır. Menopozun ilk 5-10 yılı kemik kaybının en hızlı olduğu dönemdir. Bundan sonra kemik mineral yoğunluğu azalması biraz yavaşlamakla birlikte bütün bir yaşam süresince devam eder. Kadınlarda menopoz sonrasında kemik kaybı, daha çok trabeküler olmak üzere, hızlanır. Yaşla birlikte vertebraların etrafını çevreleyen plaklar incelmekte ve trabeküllerin birbirleriyle bağlantıları azalmaktadır. Yaşlanma ile horizontal trabeküller, vertikal olanlardan daha fazla azalmaktadır. Trabeküllerin perforasyonu ve kaybı ile kemik mikro-mimarisinde geri dönüşümsüz hasar meydana gelir. Östrojen eksikliğinde yeniden yapılanma bölgelerinde artış görülür. Süngersi kemik kaybı, başlıca trabeküllerin incelmeleri şeklinde ortaya çıkmakta; trabeküller normal şekilleri olan plaka formlarını kaybederek, çubuk şeklini almaktadırlar. Bu arada trabeküller arasındaki devamlılık kaybolarak kopmalar meydana gelmektedir. Kortikal kemikte ise endosteal rezorpsiyon sonucu korteks incelmektedir. Bütün bu değişikliklerin sonucunda kemik göreceli olarak zayıflar ve kırık riski artar. Kemik rezorpsiyonunun artmasını hızlandıran osteoklastlarla ilgili lokal faktörler önemlidir. Östrojen ve PTH lokal faktörlerin üretimini uyularak kemiği etkileyebilirler. Sitokinler, prostaglandinler, büyüme faktörleri sistemik hormonların kontrolü altındadırlar. İskelet sisteminin değişik bölgelerinde farklı oranda kemik kayıplarının olması lokal faktörlerin önemini ortaya koymaktadır. Sıçanlarda ovariyektomi sonrası kemik kaybı IL-1 ve TNF- $\alpha$  reseptörlerinin monoklonal antikörlerle bloke edilmesiyle önlenir. Biyolojik olarak IL-1 reseptörü olmayan farelerde osteoporoz gelişmemektedir. Östrojen eksikliğinde PGE2 artmakta, östrojen tedavisi ile eski düzeylerine dönmektedir. Kemik iliği hücreleri ve osteoblastlar tarafından üretilen RANK-RANKL ve osteoprotegerin osteoporoz patogeneğinde önemli rol almaktadır. Osteoklastlar, hemopoetik sistemden kökenlerini almakta, granülosit-makrofaj kolonisini yapan üniteler ve monosit/makrofajlardan türemektedirler. Bu sebeple makrofaj koloni stimulan faktörün (M-CSF) aşırı ekspresyonu osteoporozla sonlanabilir. Farklılaşmada en temel düzenleyici, nükleer faktör- $\kappa$ B ligand (RANK-L) olup, bu faktör membrana bağlı TNF ailesindedir. RANK-L ekzojen olarak verildiğinde osteoklast apoptozisi inhibe edilmekte, osteoklastogenezis uyarılmakta, osteoklastlarda TRAP (tartrat rezistan asit fosfataz) aktivitesi artmaktadır. RANKL’in immun sistem ile kemik hücreleri arasındaki ilişkiyi regüle ettiğine dair bazı veriler vardır. RANK-L aktivitesi, osteoprotegerin denilen bir reseptör tarafından bloke edilir. Osteoprotegerin, RANK-L için RANK ile yarışmaya girer. Osteoprotegerin, östrojen eksikliğinin neden olduğu kemik kaybını önler. TGF- $\beta$  osteoprotegerin sekresyonunu hızlandırmakta, buna karşılık glukokortikoidler inhibe etmektedirler. RANK-L için spesifik reseptör RANK’dır. RANK osteoklastogenezis için kesinlikle gereklidir. RANK, TNFR-ilişkili faktörlerle (TRAF) bir kaskad oluşturarak NF- $\kappa$ B ve protein kinaz JNK’yi aktifler. Bu sistemde hücre farklılaşmasını indükleyen diğer araçlar PTH, TNF- $\alpha$ , PGE2, IL-1, IL-11, eriyebilir IL-6 reseptör varlığında IL-6’dır. Buna karşılık TGF- $\beta$  osteoklast oluşumunu baskılamaktadır. Osteoklastogeneziste IL-6’nın özel bir yeri vardır. IL-6, RANK-RANKL sisteminden bağımsız çalışmaktadır. Osteoklastogenezis, majör yol olarak NF $\kappa$ B bağımlı yollardan RANK-L ve RANK aracılığı ile veya NF $\kappa$ B’den bağımsız olarak IL-6 ve gp 130 aktivasyonu ile meydana gelmektedir. Östrojen ve TGF- $\beta$  osteoblastlardan OPG sentezini artırmaktadırlar. Östrojen, RANK-L üzerine olan süpresyonunu TGF- $\beta$  aracılığı ile yapmaktadır. M-CSF’nin osteoklastogenezis üzerindeki permisif etkisi de östrojen aracılığı ile bloke edilmektedir. Şu halde östrojen eksikliğinin bu

sistem üzerine olan etkileri çok önemlidir. Prostaglandinler kemik rezorpsiyonunu artırır ve bunlar içinde en güçlüleri E serisinden olanlardır. Bir yandan da prostaglandinler, endosteal ve periosteal kemik yapımını da artırabilirler. Kollajen sentezinin inhibisyonu prostaglandinlerin F serisi ile görülür. F serisi prostaglandinler, intrasellüler kalsiyumu artırarak, fosfolipaz C’yi ve protein kinaz-C yolunu aktive etmektedirler. Prostaglandin F<sub>2</sub>α’nın bir etkisi de endojen prostaglandin üretimini artırmasıdır. Mekanik travmalar, osteoblastlar ve osteositlerin yaptığı ağın arasında bulunan içi sıvı dolu kanalikülüler üzerinde basınç etkisi yaratmaktadır. Buna cevap olarak prostaglandinler salgılanmaktadır. Bu etki araziidonik asit salgılanması ile başlamakta ve siklooksijenaz enzimi aracılığı ile şiddetlendirilmektedir. İmmobilizasyonun başlangıcındaki kemik kaybı indometasin ile önlenemezse de daha sonra meydana gelen kemik formasyon hızındaki azalma nonsteroid antiinflatuvar ilaçlarla önlenemez. Bilakis daha sonraki aşamalarda kemik formasyonu prostaglandinler ile uyarılmaktadır.

**AZALMIŞ FORMASYON:** Puberte ve genç erişkinde kemik rezorpsiyonunun fazla olmasına rağmen kemik kitlesi giderek artar. Bunun sebebi kemik yapımının yıkımdan fazla olmasındandır. Buna karşılık yaşın ilerlemesi ile birlikte kemik yapımı azalmakta, trabeküllerin ortalama duvar kalınlığı incelmektedir. Ağır osteoporozu olan vakaların çoğunda kemik yapımının azalması en önemli bulgudur. Kemik kaybının mekanizmasının anlaşılmasında ve bunun tedavisinde son yıllarda önemli değişiklikler olmağa başlamış, dikkatler osteoklasttan, osteoblastlar ve osteositlere kaymağa başlamıştır. Osteoblast formasyonunda “wnt” sinyalinin önemi büyüktür. Wnt proteinleri, osteoblastta bulunan “frizzled” reseptör ve onun ko-reseptörü olan LRP-5’e (low density lipoprotein related protein- 5) bağlanmakta, wnt sinyal yolağı böylelikle başlatılmaktadır. Wnt sinyalizasyonu ile hücre içinde β-katenin birikmekte ve osteoblastogenesis başlatılmaktadır. Osteositte salgılanan SOST geninin bir ürünü olan sclerostin ve eriyebilir protein “Dickkopf” (Dkk) ise wnt yolağını bloke edebilmektedirler. β katenin, nükleus içine girmekte ve TCF (T cell faktör) ve LEF (lenfosit enhancer binding faktör) ile bağlanmaktadır. Bundan sonra hedef genler aktive olmaktadır. Bu hedefler arasında protein kinaz C, Rho, c-Jun N terminal kinaz (JNK) bulunmaktadır. Sekrete edilen eriyebilir frizzled-ile ilgili proteinler tuzak reseptör olarak davranmakta, wnt’in frizzled reseptörlere bağlanmasını önlemektedirler. Bunun yanı sıra axin, GSK-3β (glikojen sentaz kinaz), adenomatozis polipozis coli (APC) gibi proteinler wnt’in metabolizmasını hızlandırarak, wnt antagonisti gibi davranmaktadırlar. LRP-5 ‘de meydana gelen aktive edici mutasyonlar yüksek kemik yoğunluğuna sebep olmakta, aksine fonksiyon kaybettirici mutasyonlar osteoporoz-psödoglioma sendromuna yol açmaktadırlar. SOST geninin fonksiyon kaybettirici mutasyonları, Van Buchem hastalığı ve sklerostosis gibi çok yüksek kemik yoğunluklu hastalıklarla sonlanmaktadır. Wnt/β-katenin yol ağının aktif olması, multipotent mezenkimal hücrelerin, adiposite dönüşmesini engelleyerek, osteoblast yapımını uyarılmaktadır. Bunun aksine PPAR-γ (peroksisomal proliferatör aktive reseptör) uyarılırsa osteoblast yerine adipositler oluşmaktadır. Tiazolidinedion grubu ilaçların (troglitazon, rosiglitazon, pioglitazon) yaptığı kemik kaybı PPAR-γ uyarısı aracılığı ile olmaktadır. β-katenin ayrıca, osteoprotegerin yapımını artırarak RANK-L ile reseptörünün bağlanmasını önlemekte, bu yolla osteoklast oluşumunu azaltılmaktadır.

BMP’ler kemik ve ekstremitelerin gelişiminde önemli role sahiptirler. BMP-2 (bone morphogenetic protein) lokal faktörler arasında en önemli olanlardan birisidir. BMP-2 ve BMP-7 insanda kırıkların iyileştirilmesi ve kemik defektlerinin kapatılması amacıyla denenmektedir. Fraktür tamiri sırasında BMP-2 ve BMP-4 osteoblastlardan salgılanmakta ve göreceli olarak kendi reseptörleri olan BMPR-1A ve BMPR-1B’ye bağlanmaktadırlar. In vitro olarak BMP’ler osteoblast ve kondrosit farklılaşmasını uyarırken, myojenik farklılaşmayı baskırlarlar. FGF’ler iskelet gelişiminde ve kemik formasyonunda rol alan çok önemli bir protein ailesidir. Bunlar FGF reseptörlerine (FGFR) bağlanırlar. FGFR’ler değişik kesimlere uğrayarak ekstrasellüler



immunoglobulin benzeri yapılara dönüşürler. Ekzojen olarak uygulandığında FGF’ler fraktür tamir sürecinde yararlı etki göstererek kallus formasyonunu hızlandırırlar. Sıçanlara FGF-1 ve FGF-2 sistematik olarak uygulanırsa kemik formasyonu artmaktadır. İn vitro olarak, FGF’ler osteoblastik seri hücreleri için mitojeniktir. Bunlar bilinen en spesifik ve potent anjiojenik faktörlerdir. FGF’ler gibi VEGF’ler de sülfatlanmış proteoglikanlara bağlanır ve hipoksiye bir cevap olarak “upregüle” olurlar. Osteoblastlar tarafından VEGF sentez edilebilmesi, osteogenesisste angiogenezin rolünü göstermektedir.

### KEMİK MİNERAL YOĞUNLUK ÖLÇÜMÜ, SEKONDER OSTEOPOROZU DIŞLAMAK İÇİN YAPILMASI GEREKLİ LABORATUVAR TETKİKLERİ VE KEMİK DÖNGÜ BELİRTEÇLERİ

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre hastanın kemik mineral yoğunluğu (KMY) aynı yaş ve cinsiyetteki normal kişilerin KMY’si ile karşılaştırılır. Hastanın belirlenen T skoru o kişinin normal genç topluma göre kaç standart sapma (SD) yukarıda veya aşağıda olduğunu belirler. Normal KMY denildiği zaman T skorunun +2,5 ile -1 SD arasında olduğu anlaşılır. Osteopeni, T skorun -1 ile -2,5 arasında olduğunu, osteoporoz ise T skorunun -2.5 veya daha az olduğunu gösterir. Ağır osteoporoz ise hem T skorunun -2,5 dan az olması hem de birlikte frajilite fraktürünün bulunması olarak tanımlanmaktadır. Torakal ve lumbosakral vertebraların lateral ve anteroposterior grafileri çekilmelidir. Radyografilerde en önemli bulgu vertebralarda deformitelerdir. “Balık vertebrası” şeklindeki görünüm ilerlemiş osteoporoz bulgusudur. Kompresyon fraktürlerinin olup olmadığı incelenmelidir. Primer osteoporoz tanısı konulmadan önce sekonder osteoporoz nedenlerinin dışlanması gereklidir. Bunun için geniş klinik ve laboratuvar ayırıcı tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Hemoglobin, lökosit ve lökosit formülü, sedimentasyon hızı gibi tetkikler habis hastalıkları ekarte etmek için gereklidir. Tam idrar tahlili, asit-baz değerlendirmesi, kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, intakt parathormon (PTH), açlık kan şekeri, kreatinin, AST, ALT,  $\gamma$  GT, serum ve / veya idrar elektroforezi, serum 25OHD vitamin düzeyleri, TSH, serbest T4, T3, LH, FSH, prolaktin, plazma testosteron veya östradiol düzeyleri, idrar kortizolü veya bir gecelik 1 mg deksametazon süpresyon testi, 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı araştırılabilir. Biyokimyasal kemik yapım-yıkım belirteçleri, uygulanan tedaviye cevabı, 3-6 ay gibi kısa bir zamanda göstermeleri bakımından önemlidirler. Bunun yanı sıra yüksek kemik döngüsü, kısa zamanda büyük kemik kaybına yol açacağından, kırık için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca kemik döngü göstergeleri, tedavi şeklinin belirlenmesinde de yardımcı olurlar.

Kemik yıkım belirteçleri: Açlık kalsiyum / kreatinin oranı, TRAP (tartrat rezistan alkali fosfataz), idrarda hidroksiprolin, piridinolin, deoksihidroksiprolin, NTX (N-telopeptid),  $\beta$ -CTX ( $\beta$ -crosslaps), ICTP (tip I kolajenin çapraz bağlı telopeptidinin C-terminali)

Kemik yapım belirteçleri: Osteokalsin, kemik kökenli alkali fosfataz, PICP (prokollajen Tip I C terminal propeptidi), PINP (prokollajen Tip I N terminal propeptidi) olarak özetlenebilir.

Bütün testler yapıldıktan ve klinik bulgular değerlendirildikten sonra dahi bazan osteoporozun sebebini bulmak mümkün olmamaktadır. İnflamatuvar ve habis hastalıklar gibi aşık osteoporoz sebebi durumlar dışlandıktan sonra bazı genetik hastalıkların varlığından şüphelenmek gerekmektedir. Mavi sklera, aşırı eklem gevşekliği gibi bazı bulgular mevcut olmasa bile genetik incelemelerin yapılması gerekmektedir. Özellikle ailede hikayesinde kırıkların bulunması, hastanın yaşına göre çok büyük kemik kaybının olması, tekrarlayan frajilite fraktürleri, yapılan tedaviye yeterli yanıt alınamaması genetik testlerin yapılmasını gerektirir.

## **Osteoporozun Monogenik Ve Poligenik Nedenleri**

**Prof. Dr. Sevcan Tuğ Bozdoğan**

Ç.Ü.T.F. Tıbbi Genetik AD ve Ç.Ü. AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi)

Osteoporoz tüm dünyada görülen prevelansı ve mortalitesi yüksek olan bir iskelet hastalığıdır. Kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmuş olmasına bağlı olarak düşük kemik kütlesi ve azalmış kemik mineral yoğunluğu görülür. Azalmış kemik kalitesi kemiğin gücünü - direncini azaltır ve düşük enerjili travmalarda uzun kemiklerde ve vertebralarda kırıklara yol acar.

Osteoporozun toplumda prevelansı yaklaşık %11’dir. Özellikle menopoz sonrası kadınları ve yaşlı bireyleri etkilemektedir. Tüm dünyada yaklaşık 200 milyon kadını etkilemektedir. Batı toplumlarında post menapozal dönemde olan kadınların yaklaşık % 30’u (her 3 kadından biri) erkelerin ise %20’si osteoporozdandan etkilenmektedir.

Etkilenmiş kadınların %50’sinin, erkeklerin %15’inin hayatları boyunca en az 1 kere kemik kırığı yaşayacağı öngörülmektedir. Osteoporoz, genellikle kemik fraktürleri olduktan sonra farkedilir. Bu fraktürler yaşam standartlarını oldukça düşüren ve topluma maliyeti yüksek olan sorunlardır.

Osteoporoz gelişimi çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Asıl konumuz genetik nedenler olmakla beraber etkisi iyi bilinen genetik dışı faktörler; yaş, yaşam tarzı, sigara, alkol, vücut kitle indeksi, malnutrisyon, alınan medikasyondur. Genetik yapının osteoporozu dolaylı olarak etkilediği durumlar ise cinsiyet, östrojen düşüklüğü, D vitamini eksikliği, hipogonadizm, PTH düzeyi ve büyüme hormonu eksikliğidir. Hayat tarzı değişiklikleri genetik yapıdan bağımsız olarak osteoporoz riskini azaltmaktadır

Kemik, %90 kollajen (tip1) ve geri kalanı kollajen dış proteinlerden ve hücreden ve ayrıca çoğunluğu kalsiyum hidroksiapatit olan inorganik minerallerden oluşan bir bağ dokudur. Bu yapı kemik yapıya kişinin ağırlığını taşıyacak güç ve kırıklara direnç sağlar. Kemikler her ne kadar sessiz görünseler de yaşam boyu büyür, yeniden şekillenir veya yenilenir. Kemik turnover denilen mekanizma ile kemik yıkımı ve kemik yapımı dengeli devam etmekte ve hasar gören kemik dokusu rezorbe edilir ve sağlıklı- güçlü kemik dokusu yerine konur. Çocukluk çağında osteoblastik aktivite ön plandayken maksimum kemik kütlesine ulaştıktan sonra bir süre stabil kalır ve sonra yaş ilerledikçe rezorbsiyon ön plana geçer. İkiz çalışmalarına göre genetik faktörler kemik kütlesi ve bileşimini %50-80 oranında etkilemektedir. Genom boyu SNP veya diğer değişiklikleri saptamaya dayanan GWAS ile osteoporoz genetiğini aydınlatmaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar ile kemik mineral yoğunluğunu belirlemede etkili olan pek çok gen tanımlanmıştır.

Toplumda sık görülen osteoporoz tipi, yaşın ilerlemesi ile ortaya çıkan, çevresel faktörlerin etkili olduğu, multigenik kalıtılan ve kalıtım kalıbı çok iyi bilinmeyen tipi olarak tanımlanırken mendeliyen kalıtıma uyan osteoporoz tipleri genellikle başka bulguların da görüldüğü daha sendromik olarak tanımlanan gruptadır.

İleri yaşta ortaya çıkan osteoporoz için güvenilirliği yüksek, tanı koydurucu bir gen grubu ya da paneli günümüzde yaygın değildir. Sendromik olanlar için başka bulguların yol göstermesi ve hastalık etyolojisinin genelde tek gene dayalı olması nedeniyle çoğunlukla çocukluk çağında

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

tanı onmaktadır. Ancak ileri yaşta görülen osteoporozun büyük kısmında genetik komponent güçlü olmakla beraber multigenik olması ve mekanizmaların kompleks olması ve ayrıca çevresel faktörlerin de etkili olması nedeniyle genetik test henüz çok fazla kullanıma girememiştir. Ancak bu alanda da genetik gelişmelerin çok hızlı olduğu ve kısa sürede rutin uygulamaya girme olasılığı akılda tutulmalıdır.

## **Hiperkalsemide Akut Tedavi Seçenekleri**

### **Deniz Özalp Kızılay**

Hiperkalsemi, serum iyonize kalsiyum konsantrasyonunun yaşa göre normal aralığın üzerinde olmasıdır. Toplam serum kalsiyum konsantrasyonu, hem serum protein seviyesini hem de serum pH'ını yansıtır; bu nedenle hiperkalsemiden şüphelenildiğinde hem total hem de iyonize kalsiyum konsantrasyonları birarada değerlendirilmelidir. Total serum kalsiyumu 10.5-12 mg/dL arasında olduğunda hafif, 12- 14 mg/dL aralığında orta 14 mg/dL'yi aştığında da şiddetli hiperkalsemiden söz edilir. Çocuklarda hiperkalsemi nadirdir. Bununla birlikte, etiyojisi yaşa özgü olarak çeşitlidir ve birçoğunun altında yatan bir genetik temel vardır.

Yetişkinlikte en sık nedenler malignite ve primer hiperparatiroidizmdir. Hiperkalsemi sıklıkla son organ hasarına yol açan ciddi bir durumdur. En uygun tedaviyi sağlamak için, doğru tanı önemlidir. Paratiroid hormonu (PTH) seviyelerine göre hiperkalsemi nedenlerini belirlemek pratik bir yaklaşım sağlar.

Normal kas ve sinir fonksiyonu, kemik kalitesi ve kan pıhtılaşması için hücre dışı kalsiyum homeostazı gereklidir. Genel olarak, hiperkalsemi sinir ve kas aktivitesinde azalmaya yol açar. Klasik hiperkalsemi semptomları, serum kalsiyum konsantrasyonları **12 mg/dL** sınırı aşıldığında veya kısa sürede, hızlı bir artış meydana geldiğinde daha belirgin hale gelir.

Hiperkalsemi şiddetli olduğunda (toplam serum kalsiyumu >14 mg/dL) veya kardiyak, renal, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi semptom ve bulguları olduğunda, acil müdahale uygundur. Akut gelişen hiperkalsemide konfüzyon, poliüri, polidipsi, anoreksi, kusma ve kas güçsüzlüğünü gibi semptomlar ön planda iken. Kronik hiperkalsemide nefrokalsinoz, kemik demineralizasyonu ve ağrı daha sık gözlenir. Bir hasta ilk hiperkalsemi epizodu ile başvurduğunda, hastanın öyküsü ve fizik muayenesi ayrıntılı değerlendirilmelidir. Hastalar genellikle şiddetli hiperkalsemi ile ilişkili antidiüretik hormona renal direnç nedeniyle sıklıkla poliüriktir ve anoreksi nedeniyle dehidratedir. Kalsiyumun vazokonstrüktif etkisi nedeniyle, hipertansiyon gözlenir. Hiperkalsemi ayrıca S-T segmentini kısaltır ve kalp bloğuna ve nihayetinde asistole yol açabilir. Yaşamı tehdit eden acil durumdur, bu nedenle tedavi önemlidir.

Hiperkalsemi tedavisinde, öncelikle iv hidrasyona başlayarak intravasküler hacmin sağlanması amaçlanmalıdır, ilk 24-48 saat boyunca 3000 ml/M<sup>2</sup>'de izotonik salin şeklinde yeterli hidrasyon sağlamaktır. Hem serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürmeyi hem de mümkünse altta yatan hastalığı tedavi etmeyi amaçlamalıyız.

Serum kalsiyumunu düşürecek etkili tedaviler; üriner kalsiyum atılımını arttıran (iv hidrasyon (%0.9 NaCl) – loop diüretikleri (furosemid – bumetanid)), kemik rezorpsiyonunu azaltan (bifosfonatlar (pamidronat / zoledronik asit), kalsitonin, denosumab), bağırsak kalsiyum emilimini azaltan (glukokortikoidler) ve PTH salgısını azaltan (kalsimimetik ajan (Sinakalset)) tedavi seçenekleridir.

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

## **•Sözel Bildiriler**

**S-01 Yeni Nesil Dizileme Yöntemi Ile Mody Olgularımızın Değerlendirilmesi: Tek Merkez Klinik Deneyimi**

**Engin Altundağ<sup>1</sup>**, Leyla Akın<sup>2</sup>, Ayşegül Yılmaz<sup>3</sup>, Hasan Murat Aydın<sup>2</sup>

1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bd

3 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bd

Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti (MODY) genellikle ergenlik ya da genç erişkin dönemde tanı konulan otoimmün olmayan Diyabetes Mellitus hastalıklarının kalıtsal formudur. MODY ilişkili OMIM’de ve Genereviews’te tanımlı 14 tip ve ilişkili 14 gen mevcuttur (MODY1 HNF4A, MODY2 GCK, MODY3 HNF1A, MODY4 PDX1, MODY5 HNF1B, MODY6 NEUROD1, MODY7 KLF11, MODY8 CEL, MODY9 PAX4, MODY10 INS, MODY11 BLK, MODY12 ABCC8, MODY13 KCNJ11, MODY14 APPL1). Genel olarak otozomal dominant formda kalıtılmaktadır. Irklara ve toplumlara göre değişiklik göstermekle birlikte, çocuklarda prevalansı 1/23000’dir. En sık GCK mutasyonları görülmektedir ve toplumdaki sıklığı ise 1/1000’e kadar çıkmaktadır. Bu çalışmamızda yeni nesil dizileme analizi ile hedeflenmiş MODY gen paneli yapılmış, patojenik/ olası patojenik varyant saptanmış 18 olgunun mutasyon dağılımı, saptanan varyantların klinik özellikli sunulmuştur. Materyal-Metot Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji bölümü tarafından Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalına 2018-2022 yılları arasında konsulte edilen ve MODY ilişkili 14 genin bulunduğu MODY hedeflenmiş gen panelinde mutasyon saptanan 18 olgu çalışmaya alınmıştır. ACMG 2015 Guideline kriterlerine göre patojenik ya da olası patojenik ve/veya HGMDpro databazında hastalık ilişkili varyantlar raporlanmıştır. Klinik ve tedavi yöntemlerine dair veriler hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Bulgular Çalışmaya alınan 18 olgunun 17’sinde MODY öntanısı mevcuttu. Bir olgu kardeşinde patojenik mutasyon (ABCC8) saptanması üzerine segregasyon analizi için değerlendirmeye alındı. Olguların %67(12/18)’sinde GCK geninde, %17(3/18)’sinde ABCC8 geninde, %11(2/18)’inde HNF1A geninde, %6(1/18)’inde HNF4A ve PAX4 genlerinde varyantları saptanmış olup, 5 gende 14 farklı varyant saptanmıştır. GCK geninde 4 olguda F419Sfs\*9 heterozigot varyant olmak üzere toplamda 9 farklı mutasyon saptanmıştır. Bir olguda ise hem GCK varyantı hem de ABCC8 varyantı birlikteliği (bigenik?) mevcuttu. PAX4 geninde R39Q heterozigot varyantı saptanan bir olgu Tip1 DM ön tanısıyla poliklinikte değerlendirilmekle birlikte gerekli tetkikler tamamlanamadan takibi bırakmıştır. Çalışmamızda GCK geninde iki (E435\*, L415P) ve HNF1A geninde bir (L383Afs\*32) adet olmak üzere, üç farklı novel mutasyon saptanmıştır. Klinik olarak 17 olguda MODY tanısı konulmuştur. Olguların 5’i insülin tedavisi almaktadır. İnsülin tedavisi alan iki olguda HNF1A geninde L383Afs\*32 (c.1146\_1156delCCTGACAGCAC) heterozigot, birer olguda ABCC8 geninde R248\* (c.742C>T) heterozigot, GCK geni M393T(c.1178T>C) heterozigot ve PAX4 geninde R39Q heterozigot varyantı mevcuttur. GCK geninde ve HNF4A geninde varyant saptanan bir olgu tanı öncesi metformin kullanmış, 12 olgu ise tedavisiz takibe alınmıştır. Sonuç Literatürde HNF1A(%21-64) ve GCK (%8-63)en sık mutasyon görülen genler olarak belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda ise GCK geni varyant oranı(%67) literatürle uyumlu iken, HNF1A geninde saptanan varyant oranı(%6) literatürün çok altında saptanmıştır. Sonuç olarak; çalışmamızda 14 farklı mutasyon saptanmış, ikisi GCK geninde, biri HNF1A geninde olmak üzere üç farklı novel mutasyon tespit edilmiş, saptanan mutasyonların ve ilgili genlerin MODY ile ilişkisi ve klinik özellikleri tartışılmış, mutasyon dağılımının literatürle farklılıkları ortaya konmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** MODY, GCK, HNF1A

## S-02 Lipodistrofi Sendromlarında Yeni Nesil Dizi Analizi’nin Etkinliği

Tahir Atik<sup>1</sup>, Enise Avcı Durmuşalioğlu<sup>1</sup>, **Türkan Turkut Tan**<sup>1</sup>, Ilgın Şimşir Yıldırım<sup>2</sup>, Banu Pınar Şarer Yürekli<sup>2</sup>, Samim Özen<sup>3</sup>, Deniz Özalp Kızılay<sup>3</sup>, Özlem Nalbantoğlu<sup>4</sup>, Behzat Özkan<sup>5</sup>, Fatma Yavuzylmaz<sup>6</sup>, Funda Feryal Taş<sup>7</sup>, Feriştah Ferda Özkınay<sup>1</sup>

1 Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

2 Ege Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

3 Ege Üniversitesi Çocuk Endokrin ve Diyabet Bilim Dalı

4 Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin ve Diyabet Bilim Dalı

5 Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin ve Diyabet Bilim Dalı

6 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin ve Diyabet Bilim Dalı

7 Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin ve Diyabet Bilim Dalı

Giriş – Amaç: Lipodistrofik sendromlar (LS), adipoz dokunun doğumsal ya da kazanılmış eksikliği ile karakterize, klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Bu sendromlarda morbidite ve mortalite için belirleyici olan metabolik komplikasyonlar önemlidir. Lipodistrofiler; konjenital jeneralize lipodistrofi, ailesel parsiyel lipodistrofi, edinilmiş jeneralize lipodistrofi ve edinilmiş parsiyel lipodistrofi olmak üzere dört ana gruba ayrılmıştır. Monogenik lipodistrofiler, hem ailesel parsiyel lipodistrofi, hem de konjenital jeneralize lipodistrofi alt tiplerini içerir. Bugüne kadar otuzdan fazla genin, LS'nin monogenik formlarına sebep olduğu bilinmektedir. Bu sınıflandırmaya paralel olarak, LS'nin nozolojisi, progeroid bozukluklar ve otoinflatuvar sendromlar gibi multisistemik belirtileri olan artan sayıda antite ile giderek zenginleştirilmiştir. Özellikle, bazı genler bu klinik alt grupların birçoğunda yer alır. 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, lipodistrofi için yeni nesil dizi analizi ile değerlendirilmek üzere gönderilen olguları klinik bulgularının ve genetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yöntem: Eylül 2021 – Kasım 2022 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı’na 21 genden (AGPAT2, AKT2, BANF1, BSCL2, CAV1, CAVIN1, CIDEC, FBN1, LIPE, LMNA, LMNB1, LMNB2, PCYT1A, PIK3R1, PLIN1, POLD1, POLR3A, PPARG, TBC1D4, WRN, ZMPSTE24) oluşan lipodistrofi yeni nesil dizi analizi paneli çalışılması için yönlendirilen 55 hastanın klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları değerlendirilmiştir. Bulgular: Çalışmada değerlendirilen hastaların %85’i (n=47) kadın, %15’i (n=8) erkek ve yaş ortalaması 44’tü. Hastaların, klinik verileri incelendiğinde, %47’sinin (n=26) lipodistrofi ön tanısıyla gönderildiği, bunların %42’sinde (n=11) jeneralize lipodistrofi, %58’inde (n=16) parsiyel lipodistrofi düşünüldüğü tespit edildi. Lipodistrofi yeni nesil dizi analizi yapılan hastaların %53’ünde (n=29) ön tanı olarak belirtilmese de, lipodistrofi sendromlarının metabolik komplikasyonları sebebiyle yönlendirildiği tespit edildi. Tüm hastalar klinik olarak değerlendirildiğinde, %58’inde (n=32) diabetes mellitus, %9’unda (n=5) insülin direnci, %40’ında (n=22) hipertrigliseridemi, %14,5’inde (n=8) hepatosteatoz mevcuttu. Lipodistrofi paneli analizi sonucunda, hastaların %69’unda (n=38) klinikle ilişkili olabilecek bir varyant saptanmadı. Hastaların %30’unda (n=17) 9 gende (POLR3A, BSCL2, LMNA, FBN1, LMNB2, TBC1D4, LIPE, PLIN1, WRN) 18 farklı varyant saptandı. Bu varyantlardan 10’u daha önce literatürde bildirilmemişti. ACMG 2015 kriterlerine göre 1 varyant patojenik, 4 varyant olası patojenik, 13 varyant klinik önemi bilinmeyen varyant olarak sınıflandırılmaktaydı. Sonuç: Lipodistrofi sendromları hem klinik hem de genetik düzeyde çok



*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

heterojen bir hastalık grubu oluşturur. Yeni nesil dizi analizi yöntemleriyle çoklu gen panellerinin kullanımının artması, lipodistrofi sendromlarının tanı oranını arttırmıştır. Altta yatan genetik nedenin belirlenmesi; sağlıklı bir genetik danışma ve hastalığın prognozu ile ilgili öngörü sağlamanın yanında, patofizyolojinin anlaşılması ve tedavi potansiyelinin araştırılması için olanak yaratır.

**Anahtar Kelimeler:** lipodistrofi , yeni nesil dizi analizi , BSCL2

### S-03 Tek Gen Hastalığına Bağlı Sendromik Olmayan Obez Olguların Klinik ve Genetik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

**Deniz Özalp Kızılay<sup>1</sup>**, Asude Durmaz<sup>2</sup>, Emrullah Arslan<sup>1</sup>, Arzu Jalilova<sup>1</sup>, Hanife Gül Balkı<sup>1</sup>, Ayça Aykut<sup>2</sup>, Damla Gökşen<sup>1</sup>, Şükran Darcan<sup>1</sup>, Samim Özen<sup>1</sup>  
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı  
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Ciddi ve erken başlangıçlı obezite formları, genellikle enerji homeostazını etkileyen leptin-melanokortin yolu ile ilişkili tek gen varyantlarından kaynaklanır. Kliniğimizde tek gen hastalığına bağlı obezite tanısı ile takip edilen olguların, klinik özelliklerinin, moleküler genetik analiz sonuçlarının ve obezite ilişkili komorbiditelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Metod: 2003-2022 yılları arasında izlenen, erken başlangıçlı (6 yaş altı), şiddetli (VKİ SDS >2,5) obezite varlığı, ebeveynlerden en az birinde obezite varlığı veya ebeveynler arasında akrabalık öyküsü kriterlerinden en az ikisini karşılayan ve sendromik bulgusu olmayan çocukların hedeflenmiş yeni nesil dizi analiz paneli (Clinical Exome Solution v2 – SOPHiA GENETICS) sonuçları incelendi. Varyant saptanan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik, klinik ve genetik özellikleri kaydedildi. Saptanan varyantların patojeniteleri “American College of Medical Genetics and Genomics “ (ACMG) 2015 kriterleri doğrultusunda belirlendi. Bulgular: On biri MC4R, beşi POMC, ikisi LEPR, biri LEP ve biri CARTPT geninde varyant saptanan toplam 20 olgu değerlendirildi. 12’si (%60) erkek, 8’i (%40) kız, ortanca yaşları 14.5 (4.5-23.6), başvuru yaşları 6.6 (0-17.5) idi. Olguların %50’sinin ailesinde obezite öyküsü ve %45’inin ebeveynleri arasında akraba evliliği vardı. Olguların vücut kütle indeksi (VKİ) SDS ortanca değeri 3.25 (1.8-10.1), 95. persantile göre VKİ ortanca değeri %143.8 (101-311) idi. Sekiz (%40) olguda hepatosteatoz (HS), 3(%15) olguda hipertansiyon (HT), 3 olguda dislipidemi saptandı. MC4R’de varyant saptanan olgularda eşlik eden; hipotiroidi (primer, santral, Hashimoto tiroiditi), uzun boy, ektopik nörohipofiz ve psikiyatrik bozukluk öyküsü, L-tiroksin, metformin, antihipertansif, antidepresan ilaç kullanımı vardı. POMC eksikliği olanlarda adrenal yetmezlik, santral hipotiroidi, kolestaz, epilepsi ve psikiyatrik bozukluk öyküsü, hidrokortizon, L-tiroksin, metformin, antihipertansif, ursodeoksikolik asit, anti epileptik, antidepresan ilaç kullanımı vardı. LEPR’ de varyant saptananlarda hipogonadotropik hipogonadizm ve subklinik hipotiroidi öyküsü, metformin, L-tiroksin, antihipertansif ilaç kullanımı vardı. LEP’ de varyant saptanan hastanın 6 yaşında VKİ’i 34.4, VKİ SDS’ si 4.67, ve 95. persantile göre VKİ’i %186 iken, metraleptin tedavisi ile 10,8 yaşında VKİ,i 18.8’e, VKİ SDS’ si 0.32’e düştüğü görüldü. CARTPT’ de varyant saptanan hastanın ailesinde çok sayıda bireyde şiddetli obezite öyküsü vardı. Tartışma ve Sonuç: Monogenik obezite nedenlerinin aydınlatılması eşlik edebilecek santral adrenal yetmezlik, hipotiroidi ve hipogonadotropik hipogonadizm gibi ek hastalıkların tanı ve tedavisi açısından önemlidir. Hastaların eşlik edebilecek psikiyatrik bozukluklar açısından da değerlendirilmesi önemlidir. Erken genetik değerlendirme, tedavi edilebilir obezitenin tanımlanmasına ve kişiselleştirilmiş yönetim oluşturarak sonunda olumlu sonuçlara ulaşabilecek zamanında müdahale sağlanmasına olanak tanır. Leptin eksikliği nedeniyle metraleptin kullanan hastanın normal ağırlığa ulaşması, genetik obezitesi olan hastaların tanısının, yeni tedavilerin kullanımı açısından kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir. POMC ve LEPR eksikliği olan hastalarımızda, selektif MC4R agonisti olan setmelanotid tedavisi başlanması planlandı.

**Anahtar Kelimeler:** Tek gen hastalığına bağlı obezite, sendromik olmayan, çocuk, leptin-melanokortin yolu

#### S-04 Sendromik Obezite Tanılı Olguların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

**Deniz Özalp Kızılay<sup>1</sup>**, Hanife Gül Balkı<sup>1</sup>, Emrullah Arslan<sup>1</sup>, Türkan Turkut Tan<sup>2</sup>, Arzu Jalilova<sup>1</sup>, Esra Işık<sup>2</sup>, Damla Gökşen<sup>1</sup>, Şükran Darcan<sup>1</sup>, Samim Özen<sup>1</sup>

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı

Giriş: Sendromik obezite farklı gen ya da kromozom bozukluklarıyla ortaya çıkar. Obeziteye dismorfik bulgular, mental retardasyon, organ anomalileri ve gelişimsel anomaliler eşlik eder. Bu çalışmada, kliniğimizde sendromik obezite tanısı ile izlenen olguların değerlendirilmesi planlanmıştır. Metod: Sendromik obezite tanısı ile 2003-2022 yılları arasında izlenen olguların demografik, klinik ve biyokimyasal verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların dismorfik bulguları, organ anomalileri ve obezite ilişkili komorbiditeleri kaydedildi. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 20 olgunun 6’sı PWS, 8’i BBS, 1’i AS idi. İki olguda CPE’de, birer olguda SETD2, MAGEL2, SMAD4 genlerinde hastalıkla ilişkili varyant mevcuttu. Olguların 8(%40)’ı kız, 12(%60)’ı erkek, ortanca yaşları 11.9 (3-21.1) ve başvuru yaşları 4 (1-13.5) idi. Olguların %25’nin ailesinde obezite öyküsü ve %50’sinin ebeveyları arasında akrabalık vardı. Olguların vücut kütle indeksi (VKİ) SDS ortanca değeri 2.6 (-0.72-4.9) idi. On dört (%70) olguda hiperfaji vardı. Prader-Willi Sendromu olan olgularda eşlik eden hepatosteatoz, hipogonadizm, kardiyomyopati, triküspit yetmezliği, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve epilepsi öyküsü saptandı. Bardet-Biedl Sendromu olanlarda retinitis pigmentoza, optik atrofi, grade 1 hidronefroz, kolelitiazis, hepatosteatoz ve hipertansiyon öyküsü vardı, bir olgunun fenilketonüri tanısı mevcuttu. Alström Sendromu tanılı olguda, optik atrofi, sensörinöral işitme kaybı, hepatosteatoz, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve hipergonadotropik hipogonadizm saptandı.. CPE geninde varyant saptanan, BDV Sendromu olarak değerlendirilen iki olguda santral hipotiroidi ve bir olguda hipoksik iskemik ensefalopati öyküsü vardı. SETD2 geninde varyant saptanan, Luscan-Lumish Sendromu olarak değerlendirilen olguda otizm tanısı mevcuttu. MAGEL2 geninde varyant saptanan, Schaaf-Yang Sendromu olarak değerlendirilen olguda DEHB, tip 2 diyabet, hepatosteatoz vardı. SMAD4 geninde varyant saptanan, Mhyre sendromu olarak değerlendirilen olguda puberte prekoks ve hepatosteatoz mevcuttu. Sonuç: Obezite nedeniyle başvuran hastalar, sendromik obezite ayırıcı tanısı için, ek dismorfik özellikleri, oftalmolojik, dental, işitme, kardiyak, renal, gonadal, nörolojik, mental/entellektüel fonksiyonları yönünden de değerlendirilmelidir. Tanının doğrulanması ve aileye genetik danışmanlık hizmeti verilebilmesi için genetik tanı yöntemlerinden yararlanılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Sendromik Obezite, Çocuk, Genetik

## **S-05 Williams-Beuren Sendromlu 9 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi**

**Hayriye Nermin Keçeci**<sup>1</sup>, Fayize Maden Bedel<sup>1</sup>, Hüseyin Çaksen<sup>1</sup>

1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Konya

**Amaç:** Williams-Beuren Sendromu (WBS), ayırt edici yüz özellikleri, kardiyovasküler hastalık, bağ dokusu anormallikleri, zihinsel yetersizlik, benzersiz kişilik özellikleri, büyüme ve endokrin anormallikler ile seyreden genetik bir hastalıktır. Kromozom 7q11.23 bölgesinin 1.5-1.8 Mb’lık delesyonu sonucu oluşur ve kopan bölge yaklaşık 26-28 gen içerir. Bu çalışmada amacımız, WBS tanısı alan 9 olguyu inceleyerek seyrek görülen bu hastalığın klinik özellikleri paylaşılmaktadır. **Yöntem:** Haziran 2020- Ocak 2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Çocuk Genetik polikliniğinde WBS tanısı olan 9 olgu klinik ve genetik bulguları ile değerlendirildi. **Bulgular:** Hastaların K/E:1/2 idi ve ortalama tanı alma yaşları 3.3 yıldır. İlk klinik bulgusu hastaların %44,4’ünde üfürümken, %44,4’ünde gelişimsel gerilik, %11,1’inde konjenital hipotiroidiydi. Bu bulguların yanı sıra dismorfik yüz özellikleri (peri yüzü) hastaların %88,8’inde mevcuttu. %66,6’sında intrauterin gelişme geriliği tespit edilmiş olup hepsinde postnatal gelişimsel gerilik vardı. Hastaların sekizinde fluorasan-in-situ hibridizasyon ile, birinde mikroarray ile 7q11.23 bölgesindeki delesyon tespit edildi. Hastalarımızda konjenital kalp hastalığı oranı %77,7 olarak bulundu. %33,3’ünde supravavüler aort stenozu ve %44,4’ünde pulmoner stenoz saptandı. Hastaların %44,4’ünde konjenital hipotiroidi, %44,4’ünde hiperkalsemi, %22,2’sine obezite, %11,1’inde puberte prekoks tespit edildi. %44,4’ünde strabismus ve %33,3’ünde hipermetropi vardı. %55,5’inde inguinal herni, %11,1’inde hiatal herni tespit edildi. Eklem kısıtlılığı hastaların %44,4’ünde izlenirken, %44,4’sinde eklemler gevşek olarak değerlendirildi. **Sonuç:** Williams-Beuren Sendromu birçok sistemi ilgilendiren genetik bir hastalık olup, hastaların erken tanısı hayati önem taşıyan tedaviye yönelik girişimlere ve gerekli destek tedavinin erken başlanmasına olanak sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Williams-Beuren Sendromu, 7q11.23, delesyon, dismorfik yüz

## S-06 Heterozigot Cyp21A2 Varyantlarını Taşıyan Olguların Klinik Özelliklerinin Tanımlanması

**Gözde Akın Kağızmanlı**<sup>1</sup>, Özge Besci<sup>1</sup>, Kübra Yüksek Acinikli<sup>1</sup>, Korcan Demir<sup>1</sup>, Ece Böber<sup>1</sup>, Hüseyin Onay<sup>2</sup>, Ayhan Abacı<sup>1</sup>

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

2 Multigen Genetik Hastalık Değerlendirme Merkezi Çocuk Genetik Hastalıkları

Giriş: Otozomal resesif kalıtılan 21-hidroksilaz eksikliği (21-OHE), konjenital adrenal hiperplazi (KAH)’nin en sık nedenidir. CYP21A2 geninde heterozigot varyant taşıyıcı olgular nadir de olsa semptomatik olabilmektedirler. Bu olgularda, 21-OH enzim aktivitesinin etkilenme derecesine bağlı olarak hiperandrojenizme özgü (hirsutizm, erken pubarş, menstrüel düzensizlik, v.b) klinik bulgular gözlenebilmektedir. Bu çalışmada, kliniğimize hiperandrojenizm bulguları ile başvuran ve genetik analizlerinde CYP21A2 geninde heterozigot varyant saptanan hastaların klinik, laboratuvar ve moleküler özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gereç ve yöntemler: 2009- 2020 yılları arasında kliniğimize hiperandrojenizm bulguları ile başvuran ve genetik analizlerinde CYP21A2 geninde heterozigot varyant saptanan 10 olgunun demografik, klinik, biyokimyasal ve genetik özellikleri geriye yönelik kayıt edildi. Tanımlayıcı istatistiksel yöntem kullanıldı. Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 10 olgunun (7 olgu kız, 2 olgu pubertal) ortanca başvuru yaşı 7,9 (6,4-10,0) yıldır. Olguların en sık başvuru nedenleri pubik ve aksiller kıllanma iken, hızlı uzama diğer başvuru nedenlerindendir. Tüm olguların ebeveynleri arasında akrabalık saptanmadı. Fizik muayenede, kız olgularda kliteromegali, erkek olgularda makrogenitalya yoktu. Biyokimyasal değerlendirmede; ortanca serum FSH düzeyi 2,0 (0,4-4,4) mIU/L, LH 0,2 (0,1-1,5) mIU/L, 17-hidroksiprogesteron 3,7 (1,8-8,7) ng/mL, androstenedion 1,0 (0,4-2,3) ng/mL, DHEA-S 101,5 (30,3-211,0) ug/dL olarak bulundu. ACTH uyarı testi sonrasında 60. dakikada değerlendirilen ortanca 17-hidroksiprogesteron düzeyi 20,5 (11,4-37,6) ng/mL olarak saptandı. Altı olguya hidrokortizon (HK) tedavisi [ortanca doz; 9 (7-12) mg/m<sup>2</sup>/gün] başlandı. Olgulardan CYP21A2 gen mutasyon analizi istendi. Revers dot blot yöntemiyle yapılan taramalar sonucunda dört olguda heterozigot V281L, üç olguda heterozigot IG2, diğer üç olguda sırasıyla heterozigot Q318X, P453S ve L289F (HGMD veritabanında klinik önemi bilinmeyen) varyantları saptandı. Üç olguda MLPA analizi gerçekleştirildi. Heterozigot Q318X varyantı olan olgunun MLPA analizinde CYP21A2 geni ekzon 1-7 duplikasyonu saptandı ve izleminde HK tedavisine devam edildi. Heterozigot I2G varyantı olan bir diğer olgunun MLPA analizinde karşı allelde patojenik varyant ve delesyon saptanmadı, izleminde kademeli olarak azaltılan HK tedavisi kesildi. Bir olguda ise klinik önemi bilinmeyen L289F varyantı tespit edilmesi üzerine yapılan MLPA analizinde delesyon-duplikasyon saptanmadı. Sonuç: Erken pubarş şikayeti ile başvuran bazal ve uyarılmış 17-OH progesteron düzeyleri yüksek saptanan olgularda (i) CYP21A2’nin moleküler genetik analizler sonucunda homozigot varyant saptanmayan olgularda öncelikli olarak MLPA, (ii) MLPA’da patojenik varyant saptanmayan heterozigot olgularda segregasyon analiz yapılmalı (iii) ve derin intronik veya henüz tanımlanmamış promotor bölge mutasyonların olabileceği akılda tutulmalıdır. Sonuç olarak; klinik bulguları olan ve CYP21A2 geninde heterozigot varyant saptanan olgularda ileri genetik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperandrojenizm; CYP21A2; heterozigot taşıyıcı; 17-hidroksiprogesteron.

**S-07 Prkar1A Varyantı İlişkili Primer Pigmente Nodüler Adrenokortikal Hastalık (Ppnad)’Lı Üç Olgu ve Carney Kompleksinde Yeni Bir Fenotip: Lenfoma**

**Kübra Yüksek Acinikli**<sup>1</sup>, Sezer Acar<sup>2</sup>, Ahu Paketçi<sup>3</sup>, Özgür Kırbıyık<sup>4</sup>, Mert Erbaş<sup>5</sup>, Özge Besci<sup>1</sup>, Gözde Akın Kağızmanlı<sup>1</sup>, Deniz Kızmazoğlu<sup>6</sup>, Oktay Ulusoy<sup>7</sup>, Erdener Özer<sup>8</sup>, Kutsal Yörükoğlu<sup>8</sup>, Ayhan Abacı<sup>1</sup>, Handan Gülerüz<sup>9</sup>, Ece Böber<sup>1</sup>, Korcan Demir<sup>1</sup>

1 Çocuk Endokrinoloji, dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

2 Manisa Şehir Hastanesi

3 Bahçelievler Medipol Hastanesi

4 Tıbbi Genetik, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

5 Çocuk Endokrinoloji, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

6 Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

7 Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

8 Tıbbi Patoloji, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

9 Çocuk Radyoloji Bilim Dalı, dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

Giriş ACTH bağımsız nodüler adrenokortikal hiperplazi çocuklarda Cushing sendromunun (CS) nadir bir sebebidir. Mikronodüler adrenal hiperplazinin en sık nedeni olan primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (PPNAD), genellikle protein kinaz A (PKA) düzenleyici alt birim tip IA (PRKAR1A) kodlayan gen varyantları sonucunda meydana gelir ve %60-70 oranında Carney kompleksinin bir bileşenidir. Literatürde ülkemizden PPNAD ile ilgili bir yayına rastlanmamıştır. Burada, PPNAD tanısı sonrası PRKAR1A varyantı saptanan, yeni genotipik ve fenotipik özellikleri bulunan üç olgu irdelenmiştir. Olgular çalışmaya iki farklı aileden üç kız olgu (Olgu 1: 11 yaş, Olgu 2: 16 yaş, Olgu 3: 12 yaş) dahil edildi. Olgular cushingoid yüz görünümü, abdominal obezite ve hirsütizm kliniği ile başvurdu. Olgu 2 ve 3’te ek olarak hipertansiyon mevcuttu. Hiperkortizolemi tarama testleri CS ile uyumlu (1 mg deksametazon supresyon testlerinde baskılanamayan kortizol değerleri, 24 saatlik yüksek idrar kortizol düzeyleri) ve ACTH değerleri baskılı idi. Adrenal görüntülemelerinde bilateral nodüler adrenal hiperplazi saptandı ve bilateral adrenaektomi sonucunda histopatolojik incelemeler PPNAD ile uyumlu bulundu; olgu 1’de mikronodüler hiperplazi, akraba oldukları sonradan öğrenilen olgu 2 ve 3’te ise nadir bir görülme şekli olan makronodüler hiperplazi saptandı. Postoperatif dönemde komplikasyon izlenmeyen olgulara hidrokortizon ve fludrokortizon tedavisi başlandı. Tüm olgularda PRKAR1A gen analizi yapıldı. Olgu 1’de literatürde bildirilmemiş ancak HGMD’de Carney kompleksi ile ilişkilendirilmiş heterozigot IVS4+5G>A varyantı, olgu 2 ve 3’te ise literatürde tanımlanan, olası patojenik c.349G>T (p.V117F) varyantı saptandı. Carney kompleksinin diğer bulgularına yönelik klinik ve radyolojik incelemeler normaldi. Olgu 1’de CS tanısından yaklaşık üç yıl sonra, Carney kompleksi hayvan modelinde yatkınlığı gösterilmiş olan ama insanlarda daha önce hiç bildirilmemiş Hodgkin lenfoma gelişti. Olgu 2-3’ün ise CS kliniğindeki yetişkin bir akrabasında da bilateral makronodüler adrenal hiperplazi ve aynı varyantın saptandığı öğrenildi. Sonuç Bulgularımız PRKAR1A varyantı ilişkili PPNAD’nin genotip-fenotip spektrumunu genişletmektedir. PPNAD’li çocuk olgularda makronodüler hiperplazi de gözlenebilir. Daha önce Carney kompleksi tümör sendromu fare modelinde gösterilmiş olan lenfoma yatkınlığı insanlarda da görülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Cushing hastalığı, kanser, miksoma, lentigo



**S-08 Konjenital Adrenal Hiperplazi Dışı Tek Gen Hastalığına Bağlı Primer Adrenal Yetmezlik Olgularının Genetik ve Klinik Özellikleri**

**Emrullah Arslan**<sup>1</sup>, Aslı Ece Solmaz<sup>2</sup>, Deniz Özalp Kızılay<sup>1</sup>, Haluk Akın<sup>2</sup>, Hanife Gül Balkı<sup>1</sup>, Arzu Jalilova<sup>1</sup>, Ruhsar Damla Gökşen<sup>1</sup>, Şükran Darcan<sup>1</sup>, Samim Özen<sup>1</sup>

1 Ege Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı

2 Ege Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

**Amaç:** Primer adrenal yetmezlik, acil tanı ve tedavi gerektiren potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Çocuklarda en sık neden konjenital adrenal hiperplazidir (KAH). KAH dışında primer adrenal yetmezliğin birçok genetik nedeni olabilir. Bu genetik etiyolojilerin sıklığı hala bilinmemektedir. Altta yatan genetik nedeni saptamak spesifik tanı koymanın yanında tedaviyi belirleme ve aileye genetik danışma sağlanması açısından önemlidir. **Yöntem:** Kliniğimizden 2008-2022 arasında KAH dışı primer adrenal yetmezlik tanısı ile izlenen hastalar klinik ve genetik özellikleri ile değerlendirildi. Daha önce moleküler nedeni ortaya konmamış olgular çalışmaya dahil edildi. Genetik inceleme hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi (NGS) ile yapıldı ve saptanan varyantlar Amerikan Medikal Genetik ve Genomik (ACGM) kriterlerine göre patojenite açısından sınıflandırıldı. **Sonuçlar:** Çalışma kriterleri karşılayan 8 olgu ile yapıldı. Olguların ikisinde MC2R geninde homozigot olası patojenik (c.383G>A, c.379\_383del) varyant bulundu. İki olguda ABCD1 geninde hemizigot patojenik (c.411G>C) varyant saptandı. İki olguda NR0B1 geninde biri olası patojenik diğeri patojenik (c.898G>C, c.1258C>T) heterozigot iki varyant bulundu. Bir olguda MRAP1 geninde homozigot patojenik (c.106+1del) varyant, bir olguda ise AIRE geninde homozigot patojenik varyant (c.274C>T) saptandı. Olguların klinik özellikleri; MC2R’de varyant saptanan bir olgu yenidoğan döneminde skrotal hiperpigmentasyon nedeniyle başvurdu, diğeri ise kardeşinin yenidoğan döneminde adrenal yetmezlik tanısı olması nedeni ile için yapılan taramada ACTH>1250 pg/ml saptandığı için tetkik edildi. NR0B1 geninde varyant saptanan bir olgu 2.5 aylıkken uzamış sarılık nedeniyle, diğeri ise yenidoğan döneminde beslenmeme, sepsis ön tanılarıyla tetkik edilirken tanı aldı. MRAP1 geninde varyant saptanan olgu yenidoğan döneminde ise hipokalsemi, hiperbilürubinemi nedeniyle Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji Bilim Dalı tarafından tetkik edilirken hipoglisemi fark edilmesi üzerine etiyoloji araştırılırken adrenal yetmezlik tanı aldı. ABCD1 geninde varyant saptanan ilk olgu 10 yaşında kusma ve genel durum bozukluğu nedeniyle; 2. dereceden kuzeni olan ikinci olgumuz 9 yaşındaki olgu ise cilt renginde koyulaşma yakınmaları başvurdu. AIRE geninde varyant saptanan olgu ise hipoparatiroidi nedeniyle izlemde 3 yaşında tanı aldı. **Sonuç:** Çocuklarda ve gençlerde primer adrenal yetmezlik genellikle genetik bir temele sahiptir. Spesifik etiyolojinin oluşturulması ailelere danışmanlık sağlanması, semptomlar ortaya çıkmadan önce tanının konulması, kişiselleştirilmiş tedavi (örn. mineralokortikoid replasmanı) ve eşlik eden sorunları örn. (nörolojik, fertilité) öngörmeyi sağlayacağı için önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Primer adrenal yetmezlik, KAH dışı sebepler, MC2R, NR0B1



## S-09 Germline Ret Mutasyonu Saptanan Olgularda Genotip, Fenotip ve Segregasyon Analizi

**Biray Ertürk<sup>1</sup>**, Özgür Yüzer<sup>1</sup>, Tamer Aydın<sup>1</sup>  
1 Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Giriş: RET onkogeni tirozin kinaz reseptör ailesinden bir reseptörü kodlar ve aktive edici mutasyonlarının endokrin sistem tümörleri başta olmak üzere farklı neoplastik süreçlerde rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada, RET ilişkili olabilecek neoplazmların varlığı nedeniyle genetik danışmaya yönlendirilen ve RET germline mutasyon analizi yapılmış olan olgulardaki klinik ve moleküler özelliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yöntem: Çalışmaya RET geni dizi analizi endikasyonu olup, analiz edilmiş ardışık 45 olgu alınmıştır. Olgulara ait klinik ve moleküler özellikler geriye dönük olarak değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Ayrıca 5 ailenin segregasyon analizi bulguları değerlendirilmiştir. Bulgular: Mutasyon varlığı 15 olguda tüm gen dizi analizi (TGDA), 22 olguda RET geninin hotspot bölgelerini içeren Ekzon 8,10,11,13,14,15,16 sanger dizi analizi ile araştırılmıştı. Geri kalan 7 olguda ise yalnızca indeks vakada var olduğu bilinen RET mutasyonunun durumu sanger dizi analizi ile incelenmişti. Olguların yaş ortancası  $45 \pm 19$  (yaş aralığı 1-76) ve ortanca hastalık başlangıç yaşı  $19 \pm 13,9$  idi. İndeks vaka olduğu belirlenebilen 5 olgunun yaş ortalaması 39’du. Germline RET mutasyonu saptanan olgular anlamlı düzeyde daha gençti (median  $28 \pm 19,83$ ’e  $51 \pm 20$ ,  $p=0,001$ ). Çoğu olguda ( $n=30$ ) germline RET mutasyonu saptanmazken germline mutasyon saptanan olgularda en sık mutasyon RET(NM\_020975.6):c.1900T>A (p.Cys634Ser) ( $n=10$ , 4 farklı aileden) idi. Diğer mutasyonlar ise RET(NM\_020975.6):c.2671T>G(p.Ser891Ala) ( $n=3$ , aynı aileden), RET(NM\_020975.6):c.2410G>A(p.Val804Met) ( $n=1$ ) ve RET(NM\_020975):c.388A>G(p.Thr130Ala) ( $n=1$ ) varyantı idi. c.1900T>A mutasyonu olan olgularda hastalık başlangıç yaşı daha düşük olma eğilimindeydi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (median  $17 \pm 14,4$ ’e  $28 \pm 18,60$ ,  $p=0,002$ ). En sık tanı medüller tiroid karsinomu (MTC) ( $n=30$ ) olup diğer sık görülen neoplazmlar feokromasitoma ( $n=11$ ) ve paratiroid adenomu ( $n=8$ ) idi. Dört olgu Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2A (MEN2A) olarak değerlendirilmişti. Bu olguların üçünde heterozigot c.1900T>A, diğerinde ise heterozigot c.2410G>A mutasyonu vardı. MEN2A tablosu yalnızca germline mutant vakalarda mevcuttu ( $p=0,003$ ) ve MEN2A varlığı ve MTC varlığı heterozigot c.1900T>A mutasyonu ile anlamlı düzeyde ilişkiliydi ( $p=0,008$  ve  $p=0,011$ ). Ayrıca, germline heterozigot c.388A>G varyantı olan 1 olgu tiroidin Hurthle hücreli neoplazmı ve yumuşak doku sarkomu tanısı almıştı. MTC germline mutasyonu olan, feokromasitoma ise mutasyonu olmayan olgularda daha sıkı ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). 5 indeks vakanın aile segregasyonu analiz edildiğinde, 11 tane birinci derece akrabasının 8’inde indeks vakalara ait mutasyonun saptandığı tespit edildi. Mutasyon saptanan 2 olguda henüz klinik gelişmemişti. Tartışma: Germline RET mutasyonu olan olgularda, tahmin edilebileceği gibi, daha erken yaşta neoplazi gelişimi olmakta ve klinik tablo daha erken belirmektedir. Öte yandan, RET mutasyonu ile ilişkilendirilen neoplazm tanısı alan olguların büyük kısmının sporadik olduğu görülmektedir. Ancak çalışmamızda da görüldüğü üzere germline mutasyonların segregasyon analizi, otozomal dominant kalıtımı olan RET geni mutasyonlarının neden olduğu neoplastik sendromlarının çocukluk döneminden başlayan profilaksisi ve preimplantasyon genetik tanı (PGD) seçenekleri açısından yeni kuşaklar için önemi büyüktür. Yumuşak doku sarkomu olan olguda saptanan germline c.388A>G varyantı dışında saptanan mutasyonlar literatürde daha önce tanımlanmış ve hastalıkla ilişkilendirilmiş patojenik karakterde mutasyonlardı. c.388A>G ise henüz klinikle ilişkilendirilememiş, daha çok klinik araştırmaya ihtiyaç duyulan önemi

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

bilinmeyen varyant olarak değerlendirilmekteydi. Yine de RET geninin tüm ekzonlarının ve endokrin neoplazilerle ilişkilendirilmiş diğer genlerin de analiz edilebilmesi olguların klinik bulgularının genetik nedenlerini daha büyük ölçüde açığa kavuşturacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** RET, germline mutasyon, fenotip, medüller tiroid karsinomu, MEN2A

### S-10 Tsh Yüksekliği: Moleküler Nedenler Ne Kadar Sorumlu?

**Hanife Gül Balkı**<sup>1</sup>, Deniz Özalp Kızılay<sup>1</sup>, Erhan Parıltay<sup>2</sup>, Damla Gökşen<sup>1</sup>, Şükran Darcan<sup>1</sup>,  
Samim Özen<sup>1</sup>

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı

2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: TSH yüksekliğinin en sık nedeni iyot eksikliği olmak üzere ilaç kullanımı, sistemik hastalıklar ve altta yatan genetik nedenlerdir. Amaç: TSH yüksekliği nedeni ile başvuran ve L-Tiroksin tedavisi başlanan olgularda hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ile moleküler genetik etiyojinin araştırılması, genotip- fenotip ilişkisinin belirlenmesi ve olguların izlemi verilerinin sunulması amaçlanmıştır. Yöntem: Demografik, klinik özellikleri, laboratuvar değerleri (TSH, serbest T4), ilaç başlangıç ve kesme yaşları, ultrasonografik (USG) görüntüleme ve genetik analiz sonuçları geriye dönük değerlendirildi. TSH yüksekliğine neden olabilecek sendromik hastalığı, eşlik eden hastalığı ve ilaç kullanımı olanlar çalışmaya alınmadı. Hedeflenmiş yeni nesil dizi analiz paneli (Illumina TruSight One) il±± e klinik ekzom sekanslama yapılmış olan olgularda saptanan varyantların patojeniteleri ACMG kriterleri doğrultusunda belirlendi. Bulgular: Kırküç olgunun 28’si (%65) erkek, 15’i (%35) kız; ortalama başvuru yaşı 1,23± 2,88 yıldır. Taramadan başvuran 16 (%37) olgunun başvuru yaşı: 0,10±0,13 yıl, başvuru TSH 84,3±124 mU/L T4: 0,88±0,57 ng/dl ve 9 hastada (%56) disgenezi saptandı. Toplamda 43 olgunun 12’si disgenezi (%28), 31’i (%72) dishormonogenezis tanısı aldı. YD dönemi dışında rastlantısal TSH yüksekliği nedeni ile başvuran olguların başvuru yaşı 1,64±3,33 yıl başvuru TSH ve T4 değerleri 80,2±137,3 mU/L ve 0,96±0,40 ng/dl idi. Taramadan başvuran olgulardan 2 hastada ilaç 2,2±0,48 yaşta (%12,5), tarama dışı 4’ünde (%15) 2,79±1,60 yaşta kesildi. Taramadan gelen 7 olgu (%43) geçici hipotiroidi olarak değerlendirildi. Tüm olguların 5’inde (%12) TG, 4’ünde(%10) DUOX2, 3’ünde(%7) TSHR geninde heterozigot varyant saptandı. Tarama programından 1 hastada DUOX2, 1 hastada da TG geninde varyant saptandı. Tarama programından yönlendirilen 16 hastanın 14’ünde(%87), rastlantısal TSH yüksekliği ile başvuran 27 olgunun 17’sinde(%63) olmak üzere toplamda 31 (%72) olguda daha öncesinde hipotiroidi ile ilişkili olduğu bilinen 53 gende hastalık yapıcı bir varyant saptanmadı. Sonuç: Ülkemizde yüksek sıklıkta gözlenen TSH yüksekliğinin genetik etiyojisine yönelik yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu tür genetik heterojen hastalıklarda panel çalışmaları mutasyon saptama oranının yükseltilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu gruptaki etiyojik nedenleri göstermek için ileri araştırmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** genetik, hipotiroidi, yeni nesil dizi analizi, klinik ekzom sekanslama

## S-11 Büyüme Hormon Eksikliği İle İzlenen 12 Hastanın Klinik, Nöroradyolojik ve Moleküler Genetik Özellikleri

Akçahan Akalın<sup>1</sup>, Şervan Özalkak<sup>1</sup>, Ruken Yıldırım<sup>1</sup>  
1 Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi

**Özet:** Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ve somatostatin, pulsatil büyüme hormonu (GH) sekresyonunu düzenleyen hipotalamik peptidlerdir (1). GHRH, GH sentezini ve salınımını uyarırken, somatostatin, GH salınımını inhibe eder. GHRH'nun GHRH reseptörüne (GHRH-R) bağlanması, sinyal kaskadını aktive ederek hücrel proliferasyon, GH sentezi ve sekresyonu ile sonuçlanır. Bu yolakta görev alan büyüme hormon salgılatıcı hormon reseptörü (GHRH-R) ve büyüme hormon reseptörü 1 (GH1) genindeki mutasyonlar, izole büyüme hormonu eksikliğinin (İBHE) nadir bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Amaç: Büyüme hormon eksikliği tanısı konulan 12 hastanın klinik özellikleri, nöroradyolojik bulguları ve moleküler genetik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Metot: Aralarında akrabalık olan 5 farklı aileden izole büyüme hormonu eksikliği ile takip edilen ve yeni nesil dizileme yöntemi ile GHRHR ve GH1 genlerinde biallelik hastalık yapıcı varyant tespit edilen 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik bulguları, aile öyküsü, akrabalık öyküsü ve nöroradyolojik görüntüleri retrospektif olarak hastane kayıtlarından elde edildi. Dokuz hastada GHRHR geninde, 3 hastada GH1 geninde biallelik varyant tespit edildi. Varyantların protein yapısı üzerindeki etkisi, SIFT, MutationTaster, PolyPhen-2 gibi çeşitli in silico tahmin araçları kullanılarak değerlendirildi. Hipofiz bezinin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRI) sadece bir hastada ön hipofiz hipoplazisinin olduğu gösterildi. 4 ailede birden fazla sayıda etkilenmiş birey saptandı. Hastaların ilk tanı anındaki yaş ortalaması  $7.55 \pm 4.25$  yıl; boy ortalaması  $95.34 \pm 24.48$  cm olarak hesaplandı. Sonuç: Ciddi büyüme geriliği ve pozitif aile öyküsü olan hastalarda GH1 ve GHRHR'deki varyantların taranması önerilmektedir. Özellikle akraba evliliği oranının yüksek olduğu bölgelerde benzer fenotiplere sahip birden fazla kişi olabileceği akılda tutulmalı ve bu açıdan aile taraması yapılmalıdır. Kaynaklar 1. Alatzoglou, K. S., Turton, J. P., Kelberman, D., Clayton, P. E., Mehta, A., Buchanan, C., ... & Dattani, M. T. (2009). Expanding the spectrum of mutations in GH1 and GHRHR: genetic screening in a large cohort of patients with congenital isolated growth hormone deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(9), 3191-3199. 2. Cohen, E., Belkacem, S., Fedala, S., Collot, N., Khallouf, E., Dastot, F., ... & Legendre, M. (2019). Contribution of functionally assessed GHRHR mutations to idiopathic isolated growth hormone deficiency in patients without GH1 mutations. *Human Mutation*, 40(11), 2033-2043.

**Anahtar Kelimeler:** GHRHR, GH1, boy kısalığı

## S-12 Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (Sga) Olan Çocukların Klinik, Genetik ve Tedavi Özelliklerinin Değerlendirmesi

**Arzu Jalilova**<sup>1</sup>, Hanife Gül Balkı<sup>1</sup>, Enise Avcı Durmuşalioğlu<sup>2</sup>, Emrullah Arslan<sup>1</sup>, Deniz Özalp Kızılay<sup>1</sup>, Samim Özen<sup>1</sup>, Damla Gökşen<sup>1</sup>, Tahir Atik<sup>2</sup>, Şükran Darcan<sup>1</sup>  
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı  
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

**Giriş:** Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) olan çocuklarda boy kısalığı pediatrik endokrinoloğa sık başvuru nedenidir ve birçok nedeni olmakla birlikte genetik nedenleri de tanımlanmıştır. **Amaç:** Büyüme hormon (BH) tedavisi alan genetik tanısı olan ve olmayan SGA çocuklarda klinik, genetik ve tedavi özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık. **Yöntem:** 2012 ve 2022 arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde büyüme hormonu tedavisi alan 50 SGA olgunun verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların dermografik, antropometrik, klinik ve genetik özellikleri kaydedildi. Tüm incelemeler nonparametrik testlerle yapıldı, incelenen parametrelerin ortanca (minimum-maksimum) değerleri verildi. **Bulgular:** Çalışmaya 14 genetik tanı alan (altı Turner sendromu, üç Noonan sendromu, iki Silver Russel, üç olgu 3 M sendromu), 36 genetik tanısı olmayan toplam 50 olgu alındı. Olguların % 50’i kız; %28’i doğum ağırlığı <-3 SDS; başvuru yaşları 8.1(0- 15yaş ), boy SDS’leri -3.1(-5.1; -1.9), kemik yaşları 6.7 (1-13) yıl, hedef boy SDS: -1.3 (-3.4; +1) BH başlanma sırasında boy SDS -3.0 (-5.6; -2.0), tedavi başlangıcının 1.senesinde boy SDS: -2.7 (-5.4; -1.7), 2.senesinde 2.3 (-5.3; -1), 3.senesinde 2.2 (-4.4; +0.8) idi. TY-KY ile 3. sene tedavi yanıtı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunamadı (p= 0.599). <-3 SDS doğum ağırlığına sahip olgularla <-2 SDS doğum ağırlığına sahip olgular karşılaştırıldığında 3.sene tedavi yanıtında (p= 0.892) ve başvuru yaşı ile 3. sene tedavi arasındaki ilişkide anlamlı bir fark bulunamadı (p= 0.824). Olgular genetik tanısı olan ve olmayan SGA gruplarına ayrılarak incelendiğinde gruplar arasında tanı anında boy SDS değerleri arasında istatistiksel anlamlı olmasa da fark olduğu gözlemlendi. Genetik tanısı olmayan SGA grubunda başlangıç boy SDS’si daha iyi (-3.0 (-5; -2.1) , tanısı olan SGA grubu: -3.2 (-5; -2.3); tanı yaşı, genetik tanısı olanlarda daha erken (genetik tanısı olan SGA grubu 6.5 yıl (0.6-13.5); tanı almayan grupta 8.7 yıl 0-15.8) saptandı. BH tedavisi altında 3. sene değerlendirmesinde boy SDS tanısı olmayan grupta -2.1( -4.06;+ 0.76), tanısı olan SGA grubunda: -2,4 (-4.4; -1.10) şeklinde olup 2 grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. 50 olgudan toplam 27 olguya genetik test yapıldığı (%54), 14 olguda genetik varyant saptandığı görüldü (varyant saptanma olasılığı %52). **Sonuç:** Büyüme hormon tedavisi alan boy kısalığı olgularında, öyküde SGA saptanıyorsa bu olgularda ileri genetik analizler yapılmalıdır. Sendromik olan olgular daha ağır klinik bulgularla karşımıza gelebilir. Büyüme hormon tedavisinin boy kazancı üzerine katkısı vardır. Büyümeyi yakalamayan çocukların genetik açıdan araştırılması, tanı dışında, eşlik edebilecek eşlik eden sorunlar açısından değerlendirilmesi ve genetik danışmanlık verilmesi açısından oldukça önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** SGA, genetik, büyüme hormon

### **S-13 Hipogonadotropik Hipogonadizm’De Jag1/notch1 İlişkisi**

**Leman Damla Kotan**<sup>1</sup>, İhsan Turan<sup>1</sup>, Mevra Çay<sup>1</sup>, Şükriye Tuğçe Çelebi Kazgan<sup>1</sup>, Ayşe Merve Çimen<sup>1</sup>, Can Celiloğlu<sup>1</sup>, Bilgin Yüksel<sup>1</sup>, A. Kemal Topaloğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Adana, Türkiye.

<sup>2</sup> Massachusetts General Hospital For Children, Division Of Pediatric Endocrinology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Usa.

Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) eksikliğinin neden olduğu pübertal yetmezlik ile karakterize, nadir görülen genetik bir hastalıktır. Günümüze kadar GnRH nöronlarının gelişimini, göçünü ve işlevini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen 50’den fazla gen bildirilmiştir. Buna karşın kalıtsal vakaların halen yarısının açıklanabiliyor olması, henüz belirlenemeyen mekanizmalar için çok sayıda geni ön plana çıkartmıştır. Önemli adayların dahil olduğu NOTCH sinyalizasyonu, nöronal farklılaşmada rol alan ve evrimsel olarak korunmuş bir mekanizmadır. Hayvan deneyleri ile Jag1/Notch1 sinyalinin GnRH gelişiminde rol oynadığına dair kanıtlar sunulmuş ve yolağın komponentlerinden JAG1 ve NOTCH1’in missense varyantları normosmik HH hastalarında bildirilmiştir. Bu doğrultuda JAG1 ve NOTCH1 genlerini, birbirinden bağımsız 300 HH hastasının WES verilerinde taradık. Alelik frekansı 1/1000’den yüksek, in silico analizlerde zarar verici olarak desteklenmeyen ve mevcut WES tabanlı segregasyon verisi ile uyumsuz varyantları eledik. Türk Varyomu’nda bildirilmemiş, gnomAD’de nadir görülen ve CADD skoru 20’nin üstünde olan değişimlerin oranını kohortumuzda JAG1 1/300, NOTCH1 5/300 olarak saptadık. Verilerimiz, literatür ile uyumu şekilde NOTCH sinyalizasyonunda bozulmaya neden olabilecek potansiyeldeki zarar verici nadir değişimlerin hastalık patogeneze katkıda bulunabileceğini ilk planda destekler niteliktedir. Buna dayanarak JAG1/NOTCH1 reseptör-ligand çifti varyantları, HH için güçlü adaylar olarak belirlenmiş ve ileri çalışma aşamaları planlanmıştır. \*Bu çalışma Çukurova Üniversitesi BAP no:15106 tarafından desteklenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipogonadotropik Hipogonadizm, NOTCH sinyalizasyonu



### S-14 Hipogonadotroik Hipogonadizmli Olgular: Tek Merkez Deneyimi

Ayşe Derya Buluş<sup>1</sup>, **Yüksel Yaşartekin**<sup>1</sup>, Ahmet Cevdet Ceylan<sup>2</sup>

1 Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş Normal ergenlik gelişimi, hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımına ve etkisine bağlıdır. Hipotalamik GnRH'nin kusurlu salgılanması veya etkisinin neden olduğu izole hipogonadotropik hipogonadizm (IHH), pubertal gelişim ve infertilitede bozulma olarak ortaya çıkan nadir bir genetik hastalıktır. Hipogonadotropik hipogonadizm ile birlikte hiposmi veya anosmi görüldüğünde durum Kallmann sendromu (KS) olarak adlandırılır. Method Ocak 2012 - Aralık 2022 tarihleri arasında Çocuk Endokrinolojisi Bölümü'ne başvuran 9 kişi analiz edildi. Sonuçlar Klinik özellikler: İncelenen yedi (n=9) olgunun dördü KS idi. Dokuz hastadan ikisi erkekti. Tanı anında ortalama kronolojik yaş 14.5 idi ve 8 ile 18 arasında değişiyordu. Hiçbirinin akrabalık bağı yoktu. Bir vaka hariç. Tüm vakalar Tanner evre 1 ile başvurdu. Tüm erkek vakalarda penis boyu normaldi, hiçbirinde herhangi bir kriptorşidizm öyküsü yoktu. IHH grubundaki hiçbir vaka farklı fenotipik özelliklere sahip değildi. Anormal koku alma yapısının veya diğer beyin lezyonlarının varlığını saptamak için tüm vakalarda beyin MRG'si yapıldı. Dört hastada bilateral olfaktör bulbusların hipoplazisi bulundu. Bir olguda (HH5) anosmiye rağmen MRG'de olfaktör bulbuslarda hipoplazi yoktu. IHH'lı 4 hastada koku alma yapılarında herhangi bir anormallik gözlenmedi. Endokrinolojik profil: Tüm olgulara loproliid ile GnRH agonist stimülasyon testi uygulandı. Başlangıç LH ve FSH seviyeleri sırasıyla 0,55 mIU/ml (0,02–1,72 mIU/ml) ve 1,25 mIU/ml (0,07–2,36 mIU/ml) idi. Tepe LH 1,51±0,66 (0,5-2,8 mIU/ml) idi. Sonuçlar, GnRH stimülasyonu ile gonadotropin salgılanmasının prepubertal modellerini göstermektedir. Erkeklerde ortalama bazal testosteron seviyesi 11,4 ng/dL (8–19 ng/dL) idi. Erkek vakalarda testosteron seviyeleri ve estradiol seviyeleri kadınlarda yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş referans aralığından daha düşüktü. Diğer ön hipofiz hormon profilleri tüm vakalarda normaldi. Moleküler genetik analiz: Klinik ekzom dizileme sonuçları, dokuz vakada da moleküler kusurları gösterdi. Tespit edilen mutasyonlardan birinde (HH4) KISS1 geninde homozigot mutasyonu, geri kalanında ise heterozigot mutasyon vardı. Sonuç Bu çalışma, tek bir üçüncü basamak merkezden çok sayıda İHH hastalarında klinik, endokrinolojik ve genetik özellikleri analiz etmek ve bakış açısı kazandırmak amacıyla yapılmıştır. Tanı, uygun laboratuvar testleri ile kolaylıkla konabilir. HH' in dikkatli ve erken tanısı olumsuz fiziksel ve psikolojik sekelleri ortadan kaldırarak normal kemik kitlesinin korunmasına ve fertilitenin restorasyonuna olanak tanır .

**Anahtar Kelimeler:** anosmi, hipogonadotroik hipogonadizm, puberte tarda



## S-15 Hiperfosfotazya - Mental Retardasyon Sendromu Düşünülen Olgularda Tüm Ekzom Sekanslama ile Moleküler Etiyolojinin Belirlenmesi

**Selin Uzun Karaüzüm**<sup>1</sup>, Enise Avcı Durmuşalioğlu<sup>2</sup>, Esra Işık<sup>2</sup>, Tahir Atik<sup>2</sup>, Burcu Barutçuoğlu<sup>3</sup>, Havva Yazıcı<sup>4</sup>, Özgür Çoğulu<sup>2</sup>, Ferda Özkınay<sup>2</sup>  
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı  
3 Ege Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
4 Ege Üniversitesi Çocuk Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**GİRİŞ:** Hiperfosfatazya mental retardasyon sendromları (HPMRS) nadir görülen, otozomal resesif, alkalin fosfataz (ALP) yüksekliği ve çeşitli klinik bulgular görülen bir hastalık grubudur. Glikozilfosfatidilinozitol (GPI) biyosentez yolağındaki eksikliklerden kaynaklanan bu sendromda karakteristik yüz bulguları, gelişimsel gerilik ve birçok nörolojik anomali görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, global gelişim geriliği ve serum ALP düzeyi yaşa göre normal aralığın üzerinde olan, ön tanıda HPMRS düşünülen olgularda moleküler etiyojinin araştırılmasıdır. **GEREÇ ve YÖNTEM:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı’nda Ocak 2017- Aralık 2020 tarihleri arasında çalışılan ve ALP değeri 500 U/L ve üzerinde olan 0-18 yaş arasındaki tüm hastalar retrospektif olarak incelendi. Klinik bulguları HPMRS ile uyumlu olan 8 olgu çalışmaya alındı. Seçilen hastalar ayrıntılı öykü, özgeçmiş, soy geçmişi ve fizik muayene ile tekrar değerlendirildi. Çalışmaya alınan 8 olguya HPMRS açısından tüm ekzom dizileme (WES: Whole Exome Sequencing) çalışıldı. **BULGULAR:** Çalışmaya alınan 7 olgunun 2’si kız 5’i erkekti. Olguların bakılan ALP ortanca değeri 925,5 U/L’ydi (minimum: 527 U/L, maksimum: 1657 U/L). Yapılan WES sonucunda HPMRS4’ten sorumlu PGAP3 geninde bir olguda homozigot c.827C>T (p.Pro267LEu) varyantı saptandı. Bir olguda glikozilfosfatidilinozitol (GPI) ankor biyosentez yolağında yer alan bir gen olan PIGB’de homozigot c1447T>C (p.Trp483Arg) varyantı saptandı. Diğer 5 olguda HPMRS’dan sorumlu genlerde hastalık yapıcı varyant saptanmadı. Ancak 4 olguda, kliniklerini açıklayabilecek farklı genlerde varyantlar saptandı. Bu dört olgudan birinde Konjenital Glikolizasyon Defekti Tip 2F’den sorumlu olan SLC35A1 geninde homozigot c.673G>T (p.Val225Phe) ve Repenning Sendromuna neden olan PQBP1 geninde hemizigot c641G>A (p.Arg214Gln) varyantları görüldü. Bir diğer olguda ise GM1 Gangliosidozdan sorumlu GLB1 geninde homozigot c.569G>A (p.Gly190Asp) varyantı saptandı. Kliniği nörodejeneratif olarak ilerleyen diğer olguda ise Herediter Spastik Parapleji tip 54 ten sorumlu neden olan DDHD2 geninde homozigot c.1078delA (p.Ile360fs) ve Sanfilippo Tip B’den sorumlu NAGLU geninde homozigot c509G>T ( pGly170Val) varyantları saptandı. Dördüncü olgunun WES analizinde ise OMIM ‘de henüz bir fenotiple ilişkilendirilmemiş, ancak literatürde benzer fenotipteki bir olguda, başka bir varyantla bildirilen OXA1L geninde homozigot c.569\_571delGAG (p.Gly190del) varyantı saptandı. **SONUÇ:** Çalışmamızda; HPMRS'ler arasında beyaz ırkta en sık görülen tip 4 HPMRS olan bir olgu, glikozilinozitol fosfat biyosentez yolağında görevli PIGB geninde novel varyant olan bir olgu ve daha önce sadece bir çalışmada bahsedilen ve klinik spektrumu hakkında çok az bilgiye sahip olunan OXA1L geninde novel homozigot varyant saptanan bir olgu olması açısından oldukça önemlidir. Nadir görülen ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla kliniklerine dair önemli bulgular saptanan bu sendromlar gelişme geriliği ve ALP yüksekliği olan tüm olgularda akla gelmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** hiperfosfotazya mental retardasyon, tüm ekzom dizileme, yeni nesil dizi analizi

## S-16 İskelet Displazisi Ön Tanılı Olgularda Moleküler Etiyoloji ve Genetik Danışmanın Önemi

**Enise Avcı Durmuşalioğlu**<sup>1</sup>, Tahir Atik<sup>1</sup>, Esra Işık<sup>1</sup>, Başak Durmuş Özen<sup>1</sup>, Türkan Turkut Tan<sup>1</sup>, Ruken Yıldırım<sup>2</sup>, Filiz Mine Çizmecioglu Jones<sup>3</sup>, Sezer Acar<sup>4</sup>, Aslı Ece Solmaz<sup>5</sup>, Özlem Sangün<sup>6</sup>, Emine Çamtosun<sup>7</sup>, Sultan Aydın<sup>8</sup>, Şükran Darcan<sup>9</sup>, Ferda Özkınay<sup>1</sup>, Özgür Coğulu<sup>1</sup>

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

2 Diyarbakır Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi

3 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı

4 Manisa Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi

5 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı

6 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

7 İnönü Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

8 Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji

9 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Ve Diyabet Bilim Dalı

**Giriş:** İskelet displazileri, kemik ve/veya kıkırdak gelişiminin bozulduğu, klinik ve genetik olarak oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Tanı; klinik bulgular, radyolojik görüntüleme ve moleküler analiz sonuçları ile konur. Uluslararası İskelet Displazisi Derneği tarafından 2019 yılında yapılan son sınıflamada, 437 genin sorumlu olduğu 461 farklı iskelet displazisi bulunmaktadır. Bu sınıflamada yer alan iskelet displazileri dışında, pek çok tek gen hastalığı iskelet tutulumuna yol açabilmekte ve iskelet displazilerinin ayırıcı tanıları arasında yer almaktadır. Bu çalışmada, iskelet displazisi ön tanısıyla değerlendirilen ve yeni nesil dizi analiziyle moleküler etiyojisi belirlenmiş olgular sunularak, nadir iskelet displazilerinin ve iskelet tutulumuyla giden tek gen hastalıklarının klinik ve moleküler spektrumunun genişletilmesi ve bu olgularda genetik danışmanın önemine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Ekim 2021-Kasım 2022 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı’na iskelet displazisi ön tanısıyla moleküler analiz için yönlendirilen ve 91 genden oluşan iskelet displazisi çoklu gen paneli ya da klinik ekzom (Roche HyperCap DS CES kiti, 3892 gen) analizi sonucunda moleküler etiyojisi belirlenmiş 24 aileden 27 olgunun klinik ve radyolojik bulgularıyla moleküler analiz sonuçları değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Çalışmada 24 ailede, 20 gende (CCN6, CEP57, CLCN5, COL2A1, COMP, EVC, EVC2, EXT2, FBN2, FGFR3, FLNB, GNPTG, HSPG2, LTBP1, NF1, NPR2, OBSL1, PTPN11, RUNX2, SMO), 24 farklı hastalık yapıcı varyant saptanmıştır. Bu varyantlardan 15’i daha önce literatürde bildirilmiş olup 9 varyant ilk kez bu çalışmada sunulmaktadır. Her ikisi de iskelet displazili olan ve gebelik öncesi genetik danışma için değerlendirilen bir çiftten, anne adayını akondroplazi tanısı alırken, baba adayını ve etkilenmiş iki kardeşi, SMO genindeki biallelik hastalık yapıcı varyantlar sonucu ortaya çıkan Pallister-Hall-like sendrom tanısı almış ve sonrasında bu çiftin sağlıklı çocuk sahibi olabilmeleri için, preimplantasyon genetik tanı süreci başlatılmıştır. **Sonuç:** Yeni nesil dizi analizi yöntemlerinin kullanımının artmasıyla, iskelet tutulumuyla giden pek çok nadir hastalıkta, genetik tanı oranı artmıştır. Bu olgularda, moleküler etiyojinin belirlenmesi; daha iyi ve bireyselleştirilmiş bir klinik izlem sağlar, gelecekteki tıbbi bakım ve tedavi süreçlerine rehberlik edebilir ve sağlıklı bir genetik danışmayla, aynı hastalığın aile içindeki tekrar riskinin önüne geçebilir. Bu sonuçlar aynı zamanda nadir hastalıkların patofizyolojisinin aydınlatılmasına ve yeni tedavi seçeneklerinin araştırılmasına zemin hazırlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** iskelet displazisi, yeni nesil dizi analizi, genetik danışma

## S-17 Rasopati Grubunda Noonan Sendromu Fenotipindeki Hastalarımızın Klinik ve Moleküler Bulguları

**Nagehan Bilgeç**<sup>1</sup>, Beray Selver Eklioğlu<sup>2</sup>, Mehmet Emre Atabek<sup>2</sup>

1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Genetik

2 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin

Giriş – Amaç: RAS MAPK yolağının düzensizliğinin sebep olduğu, fenotipik olarak örtüşen genetik bozukluklar olan 'RASopatiler' noonan sendromu (NS), kardiyofasiyokutanöz sendrom, costello sendromu, nörofibromatozis tip 1 (NF1), legius sendromu, çoklu lentijinli noonan sendromu (NSML), nörofibromatozis-noonan sendromu (NF-NS), loose anajen saçlı noonan benzeri sendrom ve kapiller malformasyon/arteriyovenöz malformasyon sendromunu içeren çoklu konjenital anomali hastalıklarının en büyük gruplarından birini oluşturmaktadır. NS fenotipi ağır bulgular varlığında erken teşhis edilebilirken, hafif dismorfik bulgular varlığında teşhis edilmeden kalabilmektedir. Bu çalışmada etyolojisi belirlenmiş rasopati grubundan NS, NSML ve NFNS olguları sunularak klinik bulguları ve moleküler spektrumu gözden geçirilmiştir. Yöntem: 2021-2022 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Genetik ve Çocuk Endokrin Polikliniğinde değerlendirip takibe alınan 10 hastanın klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları değerlendirilmiştir. Bulgular: Çalışmamızda değerlendirilen 10 hastanın 2si kız (%20), 8i erkekti (%80). Hastalarımızın kliniğimize başvuru semptomları lentijin ve cafe ola lekeleri (4 hasta, %40), <2SD altında boy kısalığı (4 hasta, %40), akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi sırasında farkedilen dismorfik yüz bulguları (1 hasta, %10 ), ayaklarda olan uyuşukluk ve ağrı nedeniyle yapılan elektromyelografide periferik nöropati (1 hasta, %10 ) ve kalp üfürümü (1 hasta, %10) idi. Moleküler analizlerinde PTPN11, LZTR1, NF1 genlerinde heterozigot varyantlar saptandı. Hastalarımızın 6' sı NS, 1'i NSML, 3' ü NF-NS tanısı aldı. Rasopati grubundaki olgularımızın %40' ında kardiyak anomali, %53' ünde genitoüriner anomali, %70 inde <2SD altında boy kısalığı, %40 ında öğrenme güçlüğü, %30' unda kırma kusuru, vardı. NS lu bir hastamızda ALL, bir hastamızda menenjiom, bir hastamızda periferik nöropati vardı. NS'li üç hasta büyüme hormon tedavisi almaktaydı. Sonuç: Rasopati grubu hastalıklarda erken ve doğru teşhis, prognoz üzerine etkisi olan malignite gelişimi ve kardiyak patolojiler açısından önem arz etmektedir. Bunlara göre uygulanacak tedaviler bireysel olarak planlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Rasopati, Noonan Sendromu, Çoklu Lentijinli Noonan Sendromu, Nörofibromatozis Noonan Sendromu

**S-18 A Case Of Waardenburg Syndrome Type 1 With Mody Type 2**

**Hüseyin Anıl Korkmaz<sup>1</sup>**

Waardenburg syndrome is known as a group of genetic conditions associated with hearing problems and pigmentary abnormalities of the hair, skin, and eyes. The association between Waardenburg syndrome and maturity onset diabetes of the young is rarely reported. To date, there is only one case report of Waardenburg syndrome with diabetes mellitus (DM) in the literature. A 9-year-old boy from consanguineous family was admitted to pediatric endocrine department because of fasting and postprandial hyperglycemia and he had no hypoglycemic events in postnatal history. In the medical history, it was learned that his aunt and uncle had fasting and postprandial hyperglycemia. His auxologic measurements were; height: 131.5 cm (10-25p), height SDS: -0.76, weight: 28.9 kg (25-50p), weight SDS: -0.29, body mass index: 16.72, body mass index SDS: 0.16. On his physical examination, the patient with a brilliant blue iris had dystopia canthorum, skin hypopigmentation, synophrys, broad nasal root, hypoplasia alae nasi and mild sensorineural hearing loss. When our patient was evaluated for Waardenburg syndrome clinical criteria, Waardenburg syndrome was diagnosed with Waardenburg Consortium (1). A known missense pathogenic variant c.143G>A (p.Gly48Asp) in exon 2 of PAX3 was found in the proband and his variant was transmitted from his mother. Blood glucose was 148 mg/dl (75-100), insulin was 19.1 IU/mL (2-18) and serum C-peptide level was 3.72 ng/mL (1.1-4.4). HbA1c value was 6.2%, anti insulin antibody was 0.01 U/mL (0-0.5U), anti-GAD was <1 U/mL (<1U/mL) and islet cell antibody was negative. As blood glucose levels of our patient were followed for five days, abnormal fasting and postprandial blood glucose levels were found. When our patient was evaluated for maturity onset diabetes of the young (MODY), MODY type 2 was diagnosed with heterozygote c.313delC (p.H105TfsX11) variant in glucokinase gene. Repaglinide (0.3 mg/kg/day) was started two times in a day for controlling blood glucose levels and blood glucose regulation was achieved. Fasting Blood glucose levels (130-140 mg/dl) and postprandial glucose levels (150- 180 mg/dl) was decreased normal fasting and postprandial blood glucose levels (80-138 mg/dl) after repaglinide treatment. We present a 9-year-old male patient with maturity onset diabetes of the young type 2 and Waardenburg syndrome whose genetic analysis revealed known pathogenic variant c.143G>A (p.Gly48Asp)(c.1603+2T>C) in PAX3 gene.

**Anahtar Kelimeler:** Waardenburg syndrome, glucokinase gene mutation, diabetes mellitus

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

## **• Kısa Sözel Bildiriler**

**KS-01 Çocuklarda Diyabetin Nadir Bir Nedeni: 17Q12 Delesyonuna Bağlı Mody5**

**Reyhan Deveci Sevim**<sup>1</sup>, Sebla Güneş<sup>1</sup>, Zehra Manav Yiğit<sup>2</sup>, Tolga Ünüvar<sup>1</sup>, Ahmet Anık<sup>1</sup>

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

2 Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**GİRİŞ** Embriyonik dönemde bağırsak, karaciğer, pankreas, böbrek, genitoüriner sistem gibi pek çok yapının organogenezisinde rol alan, epitelizasyonda görevli hepatosit nükleer faktör 1β (HNF1B) mutasyonları “renal kist ve diabet sendromu” olarak bilinen “Maturity-Onset Diabetes of the Young” (MODY5) hastalığına yol açar. Pankreas epitelizasyonunu bozarak hipoplaziye neden olur ve insülin eksikliğine neden olur. Aynı zamanda hepatik insülin direnci de oluşturarak diyabetin gelişmesine neden olur. Böbrekte yine epitelizasyon bozukluğuna neden olarak, en sık multikistik displastik böbrek olmak üzere çeşitli anatomik ve tübüler bozukluklara neden olabilir. Ayrıca hiperürisemi, gut, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, kolestaz, hipomagnezemi, hiperparatiroidi, otizm, kognitif bozukluklar, nörogelişimsel/nöropsikiyatrik bozukluklar, fasiyal dismorfizm, genitoüriner sistem anomalileri gibi pek çok ekstra pankreatik tutulumu neden olur. **OLGU:** On dört yaşındaki erkek hasta üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında hiperglisemi saptanması nedeniyle çocuk endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi. Diyabet semptomu olmayan hastanın 10 yaşında karın ağrısı nedeniyle çekilen karın ultrasonografisinde sol böbrekte grade 2 hidronefroz saptandığı ve çocuk nefroloji izlemine alındığı, izlemde önce sol böbrekte basit kortikal kist görüldüğü ve progresif olarak bilateral multikistik böbrek hastalığı geliştiği öğrenildi. Babası tip 2 diyabet tanısı ile metformin kullanmakta olan olgunun annesindeki böbrek taşı dışında ailede böbrek anomalisi olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde ağırlık -2,18 SDS, boy -0,32 SDS, vücut kitle indeksi -2,98 SDS, sistem bakıları olağan, puberte Tanner E3 saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde açlık glukoz 135 mg/dL, HbA1c: %6,0 , açlık insülin: 16,3 µU/mL, C peptit: 1,93 ng/mL, oral glukoz tolerans testi bozulmuş açlık glukozu ile uyumlu, anti-GAD, anti-insülin, adacık hücre antikorları negatif saptandı. İzlemde ürik asit yüksekliği (7,7 mg/dL) ve hipomagnezemi (1,31 mg/dL) gelişti. Karın MR görüntülemesinde pankreas korpus ve kuyruk kesimi izlenmedi, her iki böbrekte milimetrik boyutlu çok sayıda kistik lezyon saptandı. Genetik incelemede HNF1B gen bölgesini içine alan, 17q12 bölgesini kapsayan 1,535,526 bp’lik kayıp gözlemlendi (17:(34,815,551-36,351,076)x1). Ürik asit yüksekliği spontan gerileyen olgunun diyabetik diyet ile HbA1c’si %4,6’ya kadar geriledi. Magnezyum düzeyinde kademeli azalma olan hastaya magnezyum replasmanı başlandı. **SONUÇ** Çocuklarda HNF1B-MODY (MODY5) genellikle yavaş ilerleyen böbrek hasarı oluşturan multikistik böbrek hastalığına neden olur. Ancak bazı varyasyonları agresif seyrederek erken dönemde son dönem böbrek hastalığına ilerler. Hiperürisemi, hipomagnezemi, karaciğer enzimlerinde yükselme ve hiperglisemi ergen hastalarda oldukça yaygın görülür. Ancak genotip-fenotip korelasyonu zayıftır. Hiperglisemi ve böbrek hastalığı birlikteliği durumunda MODY5 akla gelmeli ve HNF1B mutasyonu mutlaka çalışılmalıdır. Ayrıca hastalar ekstrapankreatik organ tutulumları ve komorbiditeleri açısından yakından izlenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** MODY5, 17q12 del, HNF1B



### KS-02 Nadir Bir Mutasyon Akt2 ile 3 Olgu Sunumu

**Gözde Gürpınar<sup>1</sup>**, Esra Koçyiğit<sup>1</sup>, Fatih Kilci<sup>1</sup>, Hüseyin Onay<sup>2</sup>, Filiz Mine Çizmecioğlu Jones<sup>1</sup>

1 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı  
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, tıbbi Genetik Bilim Dalı

Giriş: AKT; hücre sinyali, büyümesinde rol oynayan glikojen sentezi ve insülinle uyarılan glikoz taşınmasında yer alan bir serin/treonin protein kinazdır. AKT2 mutasyonları olan hastalardaki lipodistrofinin, kusurlu adiposit farklılaşması ve post-reseptör insülin yolağından kaynaklandığı düşünülmektedir. Olgularda; ekstremiteleri etkileyen parsiyel yağ kaybı, ağır insülin direnci, metabolik anormallikler görülür. AKT2 heterozigot, fonksiyon kaybı mutasyonlar da insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir. Burada; novel AKT2 homozigot mutasyonları olan parsiyel lipodistrofi tanısı alan 2 kardeş olgu ve novel heterozigot AKT2 mutasyonu olan MODY tanısı alan 1 olgu sunulmuştur. Olgu 1: 23 yaş erkek olgu, 14 yaşında DM (Diyabetes Mellitus) tanısı almıştı, çoklu insülin tedavisi almaktaydı. Boyu 168 cm(-0,11 SDS), ağırlığı 50,8 kg(-2,68 SDS), VKİ 17 kg/m<sup>2</sup>(-3,01 SDS), ekstremitelerde deri altı yağ dokusu belirgin azalmıştı. Anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği olup; baba 60 yaşında, diyabet nedeniyle yaklaşık 30 yıldır oral antidiyabetik ve insülin tedavisi almakta, diyabetik ayak nedeni ile sağ ayağı ampute edilmişti. Anne 59 yaşında, açlık hiperglisemisi vardı. Babanın ebeveynleri diyabet tanısı ile izlenmiş, ex olmuşlar, iki kız kardeşi diyabet tanısı ile oral antidiyabetik ve insülin tedavisi almaktaydı. Glukoz:271 mg/dl, insülin:45 mU/L, c-peptit:1,25 ng/mL, HbA1c:%14,6, trigliserit:136 mg/dl, HDL:45 mg/dl, ALT:13 U/L, AST:14 U/L ve diyabet otoantikörleri negatifti. Ultrasonografisinde grade 1 hepatosteatozu olan, cilt altı yağ dokusu belirgin azalan olgudan lipodistrofi ön tanısı ile leptin düzeyi ve genetik analiz gönderildi. Leptin:0,44 ng/mL (0,5-7,9ng/mL), genetik analizinde de AKT2(NM\_001626.6) geninde homozigot c.709.3C>G varyant saptandı. Olgu 2: 16 yaşında kız olgu, 11 yaşında DM tanısı almıştı, çoklu insülin tedavisi almaktaydı. Olgu 1’in kardeşi olup; boyu 135,4cm (-4,72 SDS), ağırlığı 33kg (-5,41 SDS), VKi 18,2kg/m<sup>2</sup>(-2,24 SDS), muayenesinde akantozis nigrikans, geniş alın, mikrognati, retrognati, yüksek damak vardı; yüzünde yanaklarda yağ dokusu birikimi, alt ve üst ekstremitelerde deri altı yağ dokusu kaybı dikkat çekiciydi. Glukoz:221 mg/dl, insülin:45 mU/L, c-peptit:0,5 ng/mL, HbA1c:17,6, trigliserid:211 mg/dl, HDL:29 mg/dl, ALT:13 U/L, AST:14 U/L ve diyabet otoantikörleri negatifti, ultrasonografisinde grade 1 hepatosteatoz saptanan olgunun leptin değeri:2,57 ng/mL (0,5-7,9), genetik analizinde AKT2 (NM\_001626.6) homozigot c.709-3C>G saptandı. Olgu 3: 8 yaş 8 aylık kız olgu çok su içme çok idrar çıkma şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede boy 138,7 cm (1,71 SDS), ağırlık 38,4 kg(1,86 SDS), VKi 20kg/m<sup>2</sup>(1,44 SDS) idi. Öz-soygeçmişinde miadında doğduğu, anne-baba arasında akrabalık olmadığı, ailede diyabet tanısı ile tedavi alan bireyler olduğu öğrenildi. Glukoz:217 mg/dl, kan gazında ph:7,30, bikarbonat: 19,2 mmol/L, idrar keton pozitif, HbA1c:%10,2, insülin:5,77 mU/L, c-peptit:0,94 ng/mL, diyabet otoantikörleri negatif saptandı. İnsülin tedavisi başlandı. İnsülin otoantikörleri negatif olan, ailede 3 kuşak diyabet tanılı bireyler olan hastadan MODY paneli gönderildi, AKT2 geninde (NM\_001243027) heterozigot c.523-3C>G intronik mutasyon saptandı. Sonuç: AKT2 genindeki mutasyonlar parsiyel lipodistrofinin nadir bir nedenidir, günümüze kadar parsiyel lipodistrofi tanılı AKT2 heterozigot mutasyonu olan bir aile tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra AKT2 mutasyonu MODY, insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir. Bugüne kadar bildirilen 2 farklı geniş aileden bir çok birey olup VKİ’ler normal, hafif yüksek saptanmış, diyet,oral antidiyabetik, insülinle tedavi edilmişlerdir. Fakat bazı merkezler bu genin, MODY geni olarak kabul edilmesi için daha fazla veri gerektiğini belirtmektedirler. Biz de AKT2 genindeki



*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

mutasyonların olgularımızda olduğu gibi geniş bir klinik yelpazesi olduğunu; fakat daha fazla veriye ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** AKT2, lipodistrofi, Diyabet

### KS-03 Lipodistrofi Ayırıcı Tanısında Nadir Bir Hastalık: Genotipten Fenotipe Bloom Sendromu

**Enise Avcı Durmuşoğlu<sup>1</sup>**, Fatma Yavuzyılmaz<sup>2</sup>, İlknur Arslanoğlu<sup>2</sup>, Tahir Atik<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Lipodistrofik sendromlar; yağ dokusunun kısmi veya jeneralize eksikliği ve vücuttaki yağ dağılımının farklılığı ile karakterize, klinik ve genetik olarak oldukça heterojen, nadir bir hastalık grubudur. Yağ dokusunun disfonksiyonu; şiddetli insülin direnci, diyabet, hipertrigliseridemi ve karaciğerde lipid birikimi gibi ciddi metabolik anormalliklerle ilişkilidir. Monogenik lipodistrofi etiolojisinde bu güne kadar yaklaşık 30 genin yer aldığı saptanmakla birlikte, pek çok olgunun genetik etiolojisi henüz aydınlatılmamıştır. İnsülin direnci, diyabet, erken yaşlanma gibi sistemik tutulum yapan bazı tek gen hastalıkları da lipodistrofilerin ayırıcı tanısında yer almaktadır. Bloom sendromu; prenatal ve postnatal ciddi büyüme geriliği, fotosensitivite, immün bozukluklar, kansere yatkınlık ve insülin direnci ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan nadir bir DNA tamir defektidir. Bu çalışmada, lipodistrofi ön tanısıyla çalışılan hedefli gen paneli sonucunda, Bloom sendromundan sorumlu BLM geninde homozigot, patojenik bir varyant saptanan bir olgu sunularak, lipodistrofi ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken nadir bir hastalığa ve genotipten yola çıkılarak, geriye dönük fenotiplemenin tanı başarısına katkısına dikkat çekilmesi amaçlanmıştır. **Olgu:** Büyüme geriliği, cilt altı yağ dokusunun azlığı ve insülin direnci nedeniyle lipodistrofi ön tanısıyla moleküler analiz için yönlendirilen 11 yaşındaki erkek hastada, Roche HyperCap DS CES (3892 gen) kitiyle yapılan çalışmada, birinci basamak varyant filtrelemede değerlendirilen lipodistrofilerden sorumlu 21 gende (AGPAT2, AKT2, BANF1, BSCL2, CAV1, CAVIN1, CIDEC, FBN1, LIPE, LMNA, LMNB1, LMNB2, PCYT1A, PIK3R1, PLIN1, POLD1, POLR3A, PPARG, TBC1D4, WRN, ZMPSTE24) hastalık yapıcı varyant saptanmadı. Daha sonraki filtreleme aşamasında, BLM (NM\_000057.4) geninde, ACMG 2015 kriterlerine göre “olası patojenik” olarak sınıflandırılan, homozigot c.3535del (p.Thr1179LeufsTer3) varyantı saptandı. Geriye dönük fenotiplemeyle, 28. Gestasyon haftasında 800 gr vücut ağırlığında, 30 cm boyunda doğduğu, infant döneminden itibaren büyüme geriliğinin devam ettiği, nöromotor gelişiminin yaşlıtlarına göre geciktiği, karaciğer kist hidatiği nedeniyle opere olduğu, kronik öksürük nedeniyle sık sık hastahaneye yattığı ve öğrenme güçlüğü nedeniyle özel eğitim desteği aldığı öğrenildi. Anne babası arasında akrabalık vardı ve ablasında da ciddi büyüme geriliğinin ve güneşe çıktığında eritemli cilt lezyonlarının olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı -6,3 SDS, boyu -5,2 SDS, VKİ -4,4 SDS’deydi, yağ dokusu tüm vücutta azalmıştı ve çok sayıda hiperpigmente makülleri mevcuttu. Hasta, moleküler analiz sonucu ve geriye dönük fenotiplemeyle Bloom sendromu tanısı aldı, tetkikleri ve takibi bu yönde planlandı. **Sonuç:** Bloom sendromu, büyüme geriliği ve insülin direnci ile başvuran hastalarda, lipodistrofilerin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken nadir hastalıklardan biridir. Çoklu gen panelleri sonrası geriye dönük fenotipleme; tanı başarısını arttırmakta, uygun izlem ve tedavi sürecini hızlandırmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** lipodistrofi, Bloom sendromu, yeni nesil dizi analizi

**KS-04 Carney Kompleksinde Beklenmeyen Bir Başvuru Şekli; Adrenal Yetmezlik**

**Dilek Bingöl Aydın**<sup>1</sup>, Hande Turan<sup>1</sup>, Elvan Bayramoğlu<sup>1</sup>, Aysel Kalaycı<sup>2</sup>, Oya Ercan<sup>1</sup>, Olcay Evliyaoğlu<sup>1</sup>

1 Cerrahpaşa Çocuk Endokrin

2 Cerrahpaşa Tıbbi Genetik

Giriş: Carney kompleksi deri ve mukozanın pigmente lezyonları, kardiyak, endokrin, kutanöz miksomatöz tümörler ile seyreden otozomal dominant kalıtılan nadir bir çoklu neoplazi sendromudur. Beklenen tipik endokrin tümörlerin başında primer pigmente nodüler adrenokortikol hastalık (PNAH) gelir ve PNAH ACTH bağımsız Cushing sendromu ile ilişkilidir. Carney kompleksinde beklenen tipik tablo Cushing sendromudur. Burada adrenal yetmezlik ile başvuran Carney Kompleksli hasta paylaşılmaktadır. Olgu Sunumu: 12 yaş 4 aylık kız hasta baş ağrısı ve halsizlik nedeniyle yapılan tetkiklerinde bazal kortizolünün 8,6µg/dl ve ACTH’nın 3,18pg/ml saptanması üzerine kliniğimize konsülte edildi. Annesinde Cushing öyküsü olduğu öğrenilen hastanın yapılan düşük doz ACTH uyarı testinde pik kortizol yanıtı 8,45 µg/dl saptanarak sekonder adrenal yetmezlik tanısı ile 8mg/m<sup>2</sup>’den hidrokortizon tedavisi başlandı. Özgeçmişinde olgunun 5 yaşında atriyal miksoma nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Çekilen kontrastlı sella MRI’nda 3,5mm mikro adenom saptandı. Diğer hipofiz hormon düzeyleri normaldi. Göz muayenesinde bilateral skotom saptandı. Soy geçmişinde annesinin adrenal patolojiye sekonder Cushing sendromu tanısı ile adrenalectomi olduğu öğrenildi. Atriyal miksoma, hipofiz adenomu, ailede Cushing öyküsü olması nedeniyle hastadan Carney kompleksi ön tanısı ile gen analizi gönderildi. Takibinde yapılan görüntülemelerde adrenal MRI’da bilateral primer pigmente nodüler adrenokortikol hastalık saptandı. Fakat olguda Cushing sendromunu düşündürecek klinik ve laboratuvar bulgusu saptanmadı tam tersi adrenal yetmezliği vardı. Hidrokortizon tedavisinin birinci yılında 24-saat idrar serbest kortizolü yüksek saptandı. Tedavi kademeli olarak kesildi ve diurnal ritmi olmayan, dekzametazon baskılama testinde kortizolü baskılanmayan olguya Cushing sendromu tanısı koyuldu. Görüntülemelerde atriyal miksoması nüks oldu ve tekrar opere oldu, kontrol hipofiz MRI’nda hipofiz adenomu regrese oldu ve hipofiz hiperplazisi saptandı. Olguya bilateral adrenalectomi yapıldı ve replasman dozunda hidrokortizon ve flurokortizon başlandı. Sonuç: Carney kompleksi endokrin ve endokrin olmayan tümörler, pigmentasyon ve endokrin hiperfonksiyonu ile seyreden nadir bir genetik sendromdur. Olgularda tipik olarak PNAH’a ikincil Cushing sendromu beklenir. Olguların daha önce literatürde bildirilmeyen adrenal yetmezlik gibi endokrin patolojiler ile başvurabileceği unutulmamalıdır. Carney kompleksi tanısında önemli nokta tanıdan şüphelenilmesidir. Sonuç olarak tümör özellikle miksoma, endokrin hiperfonksiyon ve aile öyküsü olan olgularda Carney kompleksi tanıda düşünülmesi gereken önemli genetik sendromlardan biridir ve bazen nadir endokrin patolojiler ile başvurabilir.

**Anahtar Kelimeler:** adrenal yetmezlik, Carney kompleksi, cushing sendromu, primer pigmente nodüler adrenal hiperplazi

**KS-05 Dual Fenotip: Chd3 ve Thra Genlerinde Yeni Mutasyonların Neden Olduğu,  
Snijders Blok-Campeau Sendromu ve Konjenital Hipotiroidizm**

**Hatice Yelda Yalçın<sup>1</sup>**, Servet Yel<sup>2</sup>, Mehmet Burak Mutlu<sup>3</sup>

1 S.b.ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2 S.b.ü. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi

3 Deta Gen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Snijders Blok-Campeau sendromu, CHD3 geninde mutasyonların neden olduğu, entelektüel gerilik, hipotoni, konuşma problemleri ve ayırt edici yüz bulguları ile karakterize nadir görülen otozomal dominant bir nörogelişimsel bozukluktur. CHD3, ATP bağımlı kromatin remodelingden sorumlu olup nukleozom remodeling ve deasetilaz kompleksinin (NuRD) bir komponentidir. Remodeling yoluyla genomik bütünlüğün sağlanmasında ve dolayısıyla nörogelişimsel süreçte rol oynar. Sendromun tipik yüz bulguları arasında; hipertelorizm, epikantus, telekantus, geniş alın, frontal bossing, derin yerleşimli gözler, geniş burun ve burun köprüsü, dar palpebral fissürler, laterali seyrek kaşlar, düşük kulaklar, dolgun yanaklar, mikrognatti ve midface hipoplazisi yer alır. Makrosefali sıklıkla eşlik eder. Eklemlerde laksite, göz bozuklukları ve kardiyak anomaliler de görülebilir. Hipotiroidizm, konjenital, nonguatrojen, 6 (CHNG6) sendromu, tiroid hormon reseptör (TR) alfa genini kodlayan THRA geninde mutasyonların neden olduğu, büyüme-gelişme geriliği, hipotoni, iskelet anomalileri (kemik yaşı geriliği, kranial sütürlerin kapanmasında gecikme, multiple wormian kemikler, doğumsal kalça çıkığı, femoral epifiz disgenezisi, subischial bacak oyunda azalma, eklem laksitesi), borderline düşük tiroksin, normal TSH, yüksek T3 ve CK düzeyleri ile karakterize bir bozukluktur. Tiroid hormon reseptör alfa geninin başlıca ekspresyonu dokularda (kemik, iskelet kası, myokard, gastrointestinal traktüs) etkisine direnç, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksında ise etkisine duyarlılık vardır. Olgu: 3 yaş 3 aylık kız hasta gelişme geriliği, hipotoni, konjenital hipotiroidi ve dismorfik yüz bulguları ile tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 16.6 kg (75-90.p), boyu 93 cm (10-25.p) ve baş çevresi 49.5 cm (50-75.p) idi. Relatif makrosefali ve brakisefalikti. Yuvarlak yüz, hipertelorizm, epikantus, geniş burun ve burun köprüsü, mikrognatti, ince üst dudak gibi dismorfik yüz özellikleri, gecikmiş diş erüpsiyonu, brakidaktili, skolyoz, dizlerde laksite ve axial hipotonisitesi mevcuttu. Subischial bacak boyu: 41 cm, oturma boyu/boy oranı: 0.57, VKİ: 19.19 kg/m<sup>2</sup> idi. Gelişim basamakları geri olan hasta cümle kuramıyordu. Laboratuvar bulguları: fT3: 12 pmol/mL, fT4: 18.4 pmol/mL, TSH: 0.01 mIU/mL, CK: 240 IU/L, IGF-1: 1.81 mcg/mL, Hb: 9.8 g/dL, HCT: 28.9 %, MCV: 79.4 (fL), MCH: 26.9 pg şeklindeydi. Abdominal ve tiroid ultrasonografisi normaldi. Ekokardiyografide interventriküler septum hipertrofisi, eser Triküspid yetersizliği, Patent foramen ovale ve sol ventrikülde aberran bant saptandı. Beyin ve hipofiz MRI’da lateral ventriküller sağ lehine asimetric ve hafif geniş, bilateral periaatriyal alanlarda T2 sinyal artışı, hacim kaybı ve gliozis izlendi. Göz muayenesi ve işitme testi normaldi. Hastada CHD3 geninde heterozigot c.4364-4367 del (p.Tyr1455Cys)Ter28 değişimi ve THRA geninde heterozigot c.802 G>A (p.Asp268Asn) değişimi saptandı. Her iki değişim de daha önce veri tabanlarında tariflenmemiştir. ACMG kriterlerine göre sırasıyla patojenik ve muhtemel patojenik olarak değerlendirildi. Sonuç: İki gende yer alan patojenik varyantların yol açtığı ayrı klinik antitelerin örtüşen fenotiplerinin görülmesi nedeniyle bu olguyu sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Hipotiroidizm, tiroid hormon reseptör alfa, Snijders Blok-Campeau, CHD3, THRA

### **KS-06 Ailesel Disalbuminemik Hipertiroksinemi Olguların Yönetimi**

**Huseyin Anil Korkmaz**<sup>1</sup>, Leyla Ozer<sup>2</sup>, Suleyman Aktuna<sup>2</sup>, Behzat Ozkan<sup>3</sup>

1 Manisa City Hospital, Department Of Pediatrics, Division Of Pediatric Endocrinology, Manisa, Turkey.

2 Yüksek İhtisas University, Department Of Medical Genetics, Ankara, Turkey.

3 Dr Behcet Uz Child Disease And Surgery Training And Research Hospital, Department Of Pediatrics, Division Of Pediatric Endocrinology, Izmir, Turkey.

Ailesel disalbuminemik hipertiroksinemi (ADH), artmış dolaşan total tiroksin düzeyi olmasına rağmen normal fizyolojik tiroid hormonun etkilerinin görüldüğü bir durumdur. Ailesel disalbuminemik hipertiroksinemi tanısı konulurken, TSH salgılayan hipofiz adenomu , tiroid hormon direnci ve heterofil antikor varlığı ile ayırıcı tanı yapılır. ADH şüphesiyle olguya, erkek kardeşi ve annesine yapılan tüm ekzom sekans analizinde Albumin geninde ekzon 7 bölgesinde heterozigot p.Arg242His (c.725G>A) Class 3 varyantı saptanarak ADH tanısı konuldu. Nöromotor gelişimi normal olan onaltı yaşında erkek olgu çarpıntı şikayeti başvurdıkları pediatrik kardiyolog tarafından yapılan tiroid fonksiyon testlerinde serbest tiroksin (T4) düzeyinin yüksek saptanması nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik olmayan olgunun, doğum sonrası yakınmasının olmadığı öğrenildi. Başvuruda fizik bakıda genel durumu iyi, canlı, KN: 82/dk, ağırlık: 69 kg -0.55 SDS boy:168 cm -0.85 SDS saptandı. Laboratuvar incelemelerinde TSH:2.12 µIU/mL (0.35-5.50), ST4: 2.26 ng/dL (0.93-1.7), ST3:4.37 pg/mL (2.3-4.2) olan olgunun tiroid otoantikorları negatif, tiroid USG ve kardiyak değerlendirme normal saptandı. Annenin ve erkek kardeşinin tiroid hormon düzeylerinde ST4 düzeyinin yüksek, ST3 ve TSH normal saptandı. Babanın tiroid fonksiyon testleri normal saptandı. Olguların bakılan tiroid ultrasonografisi normal saptandı. İzlemlerin seri ölçümlerde benzer laboratuvar değerleri gözlemlendi. Okul başarısı normal seyreden, ek yakınması olmayan olgunun tiroid hormonun etkisini gösterdiği serum kreatinin kinaz, lipid profili, ferritin ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyi normal saptandı. Farklı günlerde seri çekilen elektrokardiyografilerinde kalp hızı 74/dk ile 82/dk arasında seyretti. İleri nesil dizi analizi ile THRB gen dizilemesi normal saptandı. ADH şüphesiyle olguya, erkek kardeşi ve annesine yapılan tüm ekzom sekans analizinde ALB geninde ekzon 7 bölgesinde heterozigot p.Arg242His (c.725G>A) Class 3 varyantı saptanarak ADH tanısı konuldu. Bu çalışmada, albumin genindeki heterozigot Class 3 varyant sonucu klinik fenotipe yansıyan bir aileden üç vaka sunulmuştur. Hastalığın yeterli tanınmaması nedeniyle gereksiz laboratuvar ve radyolojik tetkik, tedavi ve cerrahi işlemler yapılabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ailesel disalbuminemik hipertiroksinemi, tiroksin yüksekliği, albumin geni



## KS-07 Orantısız Boy Kısaldığının Nadir Bir Nedeni: Papss2 İlişkili Brakiolmi Sendromu

**Esin Karakılıç Özturan**<sup>1</sup>, Ayça Dilruba Aslanger<sup>2</sup>, Volkan Karaman<sup>2</sup>, Firdevs Baş<sup>1</sup>, Zehra Oya Uyguner<sup>2</sup>, Feyza Darendeliler<sup>1</sup>

1 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı  
2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı

**GİRİŞ:** Brakiolmi primer olarak omurgayı etkileyen kısa omurga-kısa boy, platispondili ve minör uzun kemik anormallikleri ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir iskelet displazisidir. PAPSS2 (3'-fosfoadenozin 5'-fosfosülfat sentetaz 2) geni ilişkili fonksiyon kaybettirici biallelik varyantlar brakiolmi sendromuna yola açmakla birlikte, dihidroepiandrosterone (DHEA)'dan DHEA sulfat (DHEAS) sentezinde de görev alması nedeniyle androjen fazlalığı tablosuna yol açabilmektedir. Bu bildiri de moleküler tanıya sahip iki aileden üç PAPSS2-brakiolmi sendromlu hastanın klinik özellikleri sunulacaktır. **MATERYAL-METOT:** Çocuk endokrinoloji polikliniğinden orantısız boy kısaldığı nedeniyle takipli 3 yaş erkek [Olgu-1] ile biri 4.8 yaş kız [Olgu-2] diğeri 2.5 yaş erkek [Olgu-3] olan iki kardeş olmak üzere toplam üç hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Başvuru bulguları, laboratuvar tetkikleri ve izlemleri not edildi. İskelet displazisi açısından Tıbbi Genetik polikliniğinde değerlendirilen Olgu-1'de tüm ekzom dizi analizi ve Olgu-2 ile 3'te PAPSS2 geni dizi analizi yapıldı. **BULGULAR:** Olgu-1, gebelik yaşına göre sınırdan düşük boy (-1.9 SDS) ve ağırlıkta (-1.9 SDS) doğmuştu. Antenatal dönemde ekstremitte kısaldığı nedeniyle takip edildiği öğrenildi. Olgu-2 ve 3 ise zamanında doğmuştu, sırasıyla doğum ağırlığı-SDS'leri -1.4 ve 0.8'di, ancak doğum boyları bilinmemekteydi. Her iki ailede ebeveynler arasında akraba evliliği mevcuttu. Fizik muayenede tüm olgularda orantısız boy kısaldığı, göreceli makrosefali, belirgin lomber lordoz, kısa toraks, brakidaktili, ve pes planovalgus vardı. Sistemik muayenede özellik saptanmadı, tüm olgular prepubertaldi. Başvurudaki boy ve VKİ-SDS Olgu-1'de -3.6 ve -1.4, Olgu-2'de -2.1 ve 3.4, Olgu-3'te -1.5 ve 3.7 olup, oturma yüksekliği/boy sırasıyla 0.61, 0.55 ve 0.59'du, hedef boy-SDS'leri ise sırasıyla -0.4, 0.03, 0.01'di. Olgu-1'de, puberte evresine göre (Tanner3), Olgu-2 ve 3'te ise yaşa göre büyüme hızının düşük olması nedeniyle büyüme hormonu (BH) uyarı testleri yapıldı. Olgu-1 ve 2'de BH eksikliği saptandı, bu olguların kranial ve hipofiz görüntülemeleri normaldi. Olgu-1'de 13.2 yaşta BH tedavisine başlandı (boy SDS -4.0) ancak tedavi yanıtı iyi olmadığından iki yıl sonunda BH tedavisi sonlandırıldı, tedavi sonundaki boy-SDS'si -4.3'dü. BH tedavisi kesildikten sonra, boy uzatma operasyonu yapılan Olgu-1'in erişkin boy-SDS'si -4.9'du. Olgu-2'de ise BH tedavisine 6.4 yaşta başlanması planlandı (boy-SDS -2.3), Olgu-3'te ise büyüme hızı takibine devam edilmektedir (boy-SDS -1.8). Genetik değerlendirme sonrasında Olgu-1'de tüm ekzom analizi yapıldı. Olgu-2 ve 3'te serum DHEAS düzeyleri düşüktü ve brakiolmi ön tanısıyla PAPSS2 geni dizi analizi yapıldı. Moleküler çalışmalar sonucunda PAPSS2 geninde (NM\_001015880.2) Olgu-1'de homozigot c.372del (p.(Pro124fs\*)) ve Olgu-2 ve 3'de homozigot c.1078del (p.(His360Ilefs\*5)) varyantları saptandı. Olgu-1'de saptanan c.372del varyantı literatürde daha önce bildirilmemişti, tahmini veritabanlarında patojenik olduğu öngörülmüştü. Olgu-2 ve 3'te saptanan c.1078del varyantının ise daha önce hastalıkla ilişkisi bildirilmişti. Olguların anne ve babaları beklenildiği üzere heterozigottu. **SONUÇ:** Orantısız boy kısaldığı ile başvuran üç olguda PAPSS2 geninde iki ayrı varyant saptandı. c.372del varyantı literatürde daha önce bildirilmemişti. Orantısız boy kısaldığı olan tüm olgular PAPSS2 ilişkili brakiolmi açısından değerlendirilmelidir, düşük DHEA-S düzeylerinin gösterilmesi tanıya yardımcı olabilir, kesin tanı için ise genetik değerlendirme mutlaka gereklidir. Ayrıca literatürde BH eksikliği saptanıp, BH tedavisi alan PAPSS2 ilişkili brakiolmi tanılı başka bir olguya rastlanmadı. Olgu-1'de tedaviye yanıt iyi değildi, tedavi başlangıç yaşının geç ve tedavi uyumunun kötü olmasının bu

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

duruma etki etmiş olabileceği, daha erken yaşta BH tedavisi başlanması planlanan Olgu-2’de tedavi yanıtının daha iyi değerlendirilebileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Boy kısalığı, PAPSS2 ilişkili brakiolmi, büyüme hormonu eksikliği



## KS-08 Igfals Geninde Biallelik Patojenik Varyant Saptanan İki Kardeşin Fenotipik ve Klinik Özellikleri

Akçahan Akalın<sup>1</sup>, Ruken Yıldırım<sup>1</sup>, Şervan Özalkak<sup>1</sup>  
1 Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi

Homozigot veya bileşik heterozigot IGFALS varyantları asit-labil alt ünitesi (ALS) eksikliğine neden olmaktadır. ALS eksikliği hafif büyüme geriliği ile uyumlu olmayan (boy, puberte öncesi ve sırasında -2 SD ile -3 SD arasında), düşük serum düzeyi insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ile ilişkilidir. Etkilenen bireylerde büyüme hormonu uyarı testlerine normal yanıt elde edilirken serum IGF-1, IGFBP-3 ve ALS düzeyleri anlamlı derecede düşüktür (1). Hastalarda hafif şiddette ilerleyici boy kısalığına ek olarak pubertede gecikme, osteopeni, insülin duyarsızlığı ve mikrosefali gibi ek bulgular görülebilmektedir. Etkilenmiş bireylerin fenotipik özellikleri oldukça değişken olmakla birlikte aynı varyanta sahip olan bireyler arasında farklı klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir(2). Ayrıca heterozigot taşıyıcı olan aile üyelerinin boylarının sağlıklı aile bireylerinden daha kısa olması gen dozaj etkisini düşündürmektedir. İlk kez 2014 yılında IGFALS genindeki biallelik varyantların büyüme geriliğine neden olduğu gösterilmiştir. Günümüze kadar 17 hastalık yapıcı biallelik IGFALS varyantı bildirilmiştir. Biz burada hafif şiddette boy kısalığı ile başvuran iki kardeşte saptadığımız biallelik patojenik IGFALS c. 1591del (p.Arg531Alafs\*) varyantının daha önce benzer şikayetlerle aynı bölgede yaşayan ve birbiri ile akrabalığı olmayan diğer etkilenmiş bireylerde de saptanması (3) nedeni ile varyantın kurucu etkisini vurgulamak ve aynı varyanta sahip aile bireylerinde dahi farklı klinik özelliklerin görülebileceğini vurgulamayı amaçladık. 1. Domené HM, Scaglia PA, Lteif A, Mahmud FH, Kirmani S, Frystyk J, et al. Phenotypic effects of null and haploinsufficiency of acid-labile subunit in a family with two novel IGFALS gene mutations. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(11):4444-50. 2. Hess O, Khayat M, Hwa V, Heath KE, Teitler A, Hritan Y, et al. A novel mutation in IGFALS, c. 380 T> C (p. L127P), associated with short stature, delayed puberty, osteopenia and hyperinsulinaemia in two siblings: insights into the roles of insulin growth factor-1 (IGF 1). Clinical endocrinology. 2013;79(6):838-44. 3. Işık E, Halilolu B, van Doorn J, Demirbilek H, Scheltinga SA, Losekoot M, et al. Clinical and biochemical characteristics and bone mineral density of homozygous, compound heterozygous and heterozygous carriers of three novel IGFALS mutations. European Journal of Endocrinology. 2017;176(6):657-67.

**Anahtar Kelimeler:** IGFALS, boy kısalığı, kurucu etki

### KS-09 Tbxas1 Genindeki Biallellik Mutasyonların Değişken Klinik İfadesi

**Buşra Gürpınar Tosun**<sup>1</sup>, Hamza Polat<sup>2</sup>, Ömer Doğru<sup>3</sup>, Bilgen Bilge Geçkinli<sup>2</sup>, Ahmet Hamdi Akgülle<sup>4</sup>, Naime Evrim Karadağ Saygı<sup>5</sup>, Tülay Güran<sup>1</sup>, Abdullah Bereket<sup>1</sup>, Serap Turan<sup>1</sup>

1 Marmara Üniversitesi, Pediatrik Endokrinoloji

2 Marmara Üniversitesi, Tıbbi Genetik

3 Marmara Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji

4 Marmara Üniversitesi, Ortopedi ve Travmaloloji

5 Marmara Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Giriş: Ghosal hematodiyafizyal displazi (GHHD), uzun kemiklerde metadiyafizer displazisi ve kemik iliğinin fibrozisi veya sklerozuna bağlı kusurlu hematopoez ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. 7q33-34 kromozomu üzerindeki TBXAS1 genindeki bialellik mutasyonlar hastalığa neden olur. Olgu 1: 12 yaş erkek hasta boy kısalığı ile başvurdu. Term, 3600 g, NSD ile doğan hastanın anne baba arası ikinci derece kuzen evliliği mevcut. Başvuru boyu: -2.7 SDS, ağırlığı: -3.4 SDS, VKİ: -3 SDS, kulaç: 127 cm, üst/alt segment oranı: 1.1 idi. Fizik muayenede sinorfi, pektus ekskavatum deformitesi, dizlerde belirgin olmak üzere ekstremitelerde ekstansiyon kısıtlılığı, kalçada rotasyon kısıtlılığı izlendi, prepubertaldi. Kemik yaşı 10.5 yaş ile uyumlu, PAH: 165.5 cm, MPH:165.2 hesaplandı. Direk grafide el ve ayak bileğinde olmak belirgin olmak üzere metafiziel düzensizlikleri mevcuttu. İskelet displazisine yönelik yapılan klinik ekzom dizi analizinde TBXAS1 geninde novel (c.547G>T; p.E183\*) homozigot varyant saptandı. Anne baba aynı mutasyon için heterozigottu. Moleküler tanı sonrası klinik izlemine devam eden hastanın son muayenesi 19.3 yaşında olup boyu: -2.8 SDS, belirgin anemisi yok ancak özellikle efor ile artan ekstremitte ağrı yakınması mevcut. Direk grafilerde humerusta belirgin sklerotik değişikliklerde artış hastalık ile uyumlu değerlendirildi. Olgu 2: 1 yaşında sünnet öncesi yapılan tetkiklerinde anemi saptanan (Hb: 7.8 g/dL) saptanan hasta Çocuk Hematolojiye yönlendirilmişti. 38+3 GH’da, 3240 gr, NSD ile doğan hastanın anne baba arası akrabalık mevcuttu. Nöromotor gelişimi sınırdan geri izlendiği öğrenildi. 1.5 yaşında transfüzyon ihtiyacı başlayan hastanın kemik iliği biyopsisinde yaygın myelofibrozis izlendi. Kemik iliği yetmezliğine yönelik yapılan klinik ekzom dizi analizinde TBXAS1 geninde (c.1238G>A; p.R413Q) homozigot varyant saptandı. Moleküler tanı sonrası 6 yaşında oral steroid tedavisi başlanıp Çocuk Endokrinoloji polikliniğine yönlendirilen hastanın fizik muayenesinde boyu: 0.4 SDS, ağırlığı: -0,1 SDS, eklem hareket kısıtlılığı, kemik deformitesi yoktu. Direk grafilerde hastalık ile uyumlu artmış kemik yoğunluğu ile diyafiz tutulumu, uzun kemiklerde kalınlaşma izlendi. Steroid tedavisi sonrası hastanın transfüzyon ihtiyacı olmadı. Sonuç: Ghosal hematodiyafizyal displazi tanısı, diyafiz displazisinin klinik ve radyolojik özelliklerine sahip hastalarda anemi eşlik etmese de düşünülmelidir. Daha da önemlisi, tedaviye dirençli kusurlu hematopoez vakalarında steroid tedavisine iyi yanıt veren GHHD ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmeli ve eşlik eden kemik displazisi varlığı araştırılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Ghosal hemotodiyafizyal sendrom, metadiyafizer displazisi, anemi

**KS-10 X'E Bağlı Hipofosfotemik Rikets Olgusunda Nadir Bir Neden: Mozaik Phex Gen Varyantı**

Esra Işık<sup>1</sup>, Cem Mete<sup>2</sup>, Özgüç Semih Şimşir<sup>1</sup>, **Tahir Atik**<sup>1</sup>, Özgür Çoğulu<sup>1</sup>

1 Ege Üniversitesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

X'e bağlı hipofosfatemik rikets (XLHR), Xp22.1–p22.2 lokusunda yer alan PHEX geninin fonksiyon kaybettirici mutasyonlarından kaynaklanır ve kalıtsal hipofosfatemik riketsin en sık nedenidir. PHEX geninde bugüne kadar yaklaşık 700 patojenik varyant tanımlanmış olup en sık olarak nokta mutasyonları ortaya çıkmaktadır. Nadir olarak PHEX geninde mozaik mutasyonların da XLHR tablosuna yol açtığı bildirilmiştir. Bu çalışmada hipofosfatemik rikets bulguları sergileyen ve PHEX geninde mozaik varyant taşıyan bir erkek olgu sunulmuştur. İki buçuk yaşında erkek olgu PHEX geni dizi analizi yapılması için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları laboratuvarına yönlendirildi. Periferik kandan izole edilen DNA örneklerinde spesifik primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu ile PHEX geni (NM\_000444.6) ekzon ve ekzon-intron bağlanma bölgeleri çoğaltıldı. MGISEQ-2000 platformunda dizi analizi gerçekleştirildi. Dizi analizi sonucunda PHEX geni 16. ekzonda c.1699C>T (p.Arg567\*) varyantı %21 mozaik olarak saptandı. Olgunun kromozom analizi 46,XY olarak bulundu. Sonuç olarak, mozaik PHEX gen varyantları da XLHR kliniğine yol açabilir. Dizi analizinde mozaik varyantların saptanması durumunda ikinci bir dokudan da moleküler analiz yapılarak mozaikliğin doğrulanması gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** XLHR, PHEX, Mozaizm

**KS-11 Cutis Laxa İle Gelen İki Olgu: Atp6V0A2 Geninde 2 Novel Variant**

**Fayize Maden Bedel**<sup>1</sup>, Özgür Balasar<sup>2</sup>

1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

2 Konya Şehir Hastanesi

Otozomal resesif cutis laxa tip 2A (ARCL2A) olarak da bilinen ATP6V0A2 ile ilişkili cutis laxa, deri, iskelet ve nörolojik sistemi tutan glikolizasyon defekti ile karakterize edilen bir kalıtsal cutis laxa alt tipidir. Doğumda hipotoni, aşırı katlanmış cilt, belirgin yüz özellikleri mevcuttur. Çocukluk döneminde karakteristik yüz bulguları, kalın kaba saçlar daha belirgin hale gelebilir. Cilt bulguları yaşla birlikte azalır. Biz de burada cutis laxa bulgusu ile gelen iki olgu bildirmek istiyoruz. Hastamızın biri, 8.5 aylık kız hasta, bize kafa şekil bozukluğu nedeniyle konsülte edildi. Fizik muayenesinde özellikle koltuk altı, karın cildinde belirgin cutis laxa saptandı. Olgunun progeroid yüz görünümü, aşağı çekik palpebral fissürleri, sarkık yanakları gözlemlendi. Hastamızın nöromotor gelişim basamaklarının da normal olduğu tespit edildi. Bulguları ile birlikte çalışılan ATP6V0A2 gen dizi analizinde, daha önce bildirilmemiş, c.40C>T patojenik varyantı saptandı. Diğer olgumuz ise bize 15 yaşında iken karaciğer yağlanması nedeniyle konsülte edilmiş olup, fizik muayenesinde progeroid yüz görünümü, aşağı çekik palpebral fissürleri, belirgin nazolabial sulkusları ve karın cildinde belirgin cutis laxa gözlemlenmiştir. Gelişim basamakları geriliği ve entellektüel yetersizliği de olan hastadan çalışılan tüm ekzom sekanslama sonucunda ATP6V0A2 geninde daha önce bildirilmemiş, c. 2055+4A>G varyantı tespit edilmiştir. her iki olgumuzun da kardiyak bulguları saptandı. kranial manyetik rezonans görüntülemelerinde, her ikisinde de corpus callosum değişiklikleri tespit edildi. Bu iki olgumuz literatürde bildirilen hastalarla benzer fenotipik özellik göstermeler de, nöromotor gelişim basamaklarında gerilik saptanmayan olgumuzun olması, kardiyak bulgularının da eşlik etmesi ile literatürden farklılık göstermektedir. Genotip fenotip korelasyonu literatürde bildirilmemiştir, tanımlanan novel varyantların bu ilişkiyi saptamaya katkısı olacağı da düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Cutis laxa, ATP6V0A2

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

## **•Poster Bildiriler**

**P-01 Yüksek Igf-1 Düzeyi, Boy Kısalığı ve Fenotipik Özellikleriyle Prezente Olan Nadir Neden 15Q26 Delesyon Sendromu**

**Serpil Albayrak<sup>1</sup>**, Murat Karaoğlan<sup>1</sup>, Mehmet Keskin<sup>1</sup>

1 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

**GİRİŞ:** 15q26 delesyon sendromu çok nadir görülen de nova mutasyonu saf delesyon veya ring kromozom formasyonu ve dengesiz translokasyon sonucuyla oluşabilir. Özellikle intrauterin , postnatal büyüme geriliği, mental yetersizlik, gelişimsel gecikme, tipik yüz görünümü ve iskelet anomalisi gibi klinik bulgu verir. Mevcut 15q26.1-q26.3delesyon ile beraber fenotiple ilişkili birçok gen bulunmaktadır. 15q-terminal delesyonları arasında, NR2F2, IGF1R ve MEF2A heterozigot delesyonların klinik fenotiplere neden olduğu genlerdir. IGF1R (insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü) (OMIM 147370), 15q26.3 lokusu üzerinde yer alır. İntrauterin ve postnatal gelişimde kritik rol oynayan büyüme faktörü IGF1 ve IGF2 ligandlarına bağlanır. IGF1R geninde patojenik varyantlar bireylerde büyüme yetersizliğine neden olur. Gebelik yaşına göre küçük doğan (SGA) kısa çocukların muhtemelen IGF1R patojenik varyantları kapsadığı bildirilmiştir. Aslında aynı moleküler kusuru taşıyan akrabalarda bile değişken fenotipik ekspresyonlar rapor edilmiştir, bu da IGF1R kusurlarının tanısını zorlaştırmaktadır. Bizde genetik ve fenotipik özellikleriyle saptadığımız olguyu sunmayı planladık. **OLGU:** 8 yaş erkek hasta boy kısalığı nedeniyle başvurmuştu, sağlıklı kuzen evliliğinden miadında 1900 gram olarak doğmuştu.Prenatal öyküsünde bilinen enfeksiyon öyküsü yoktu intrauterin gelişim geriliği 26. gebelik haftasından sonra başlamış, postnatal izleminde boy uzamada yetersizlik, diş çıkarması gecikmişti.Başvurusunda vücut ağırlığı(VA) 18 kg %3-10p (-1,53 SDS), boyu 101.3 cm <3P (-3,64 SDS) kemik yaşı geriydi. PB:5.5 cm bilateral testisler skrotumda 2-3ml boyutlarındaydı. Mental olarak hafif-orta geriliği olan hastanın hipertelorizm, kavisli kaşları, yukarı eğimli palpebral fissürleri, belirgin epikanti, uzun filtrum, ince üst dudak, üçgen yüz, düşük kulaklar, çıkıntılı kolumella ve kısa boyun gibi dismorfik özellikleri vardı. Ayrıca iskelet anormallikleri klinodaktili, küçük eller, geniş aralıklı el ve ayak parmakları vardı Hematolojik incelemeleri, serum elektrolitleri, böbrek, karaciğer, tiroid fonksiyon testleri normal doku transglutaminaz düzeyi:<2 RU/ml (Negatif), IGF-1 :203 ug/L (+3.32 SDS). B12, D düşüklüğü saptandı ve vitamin replasmanı yapıldı.Yetersiz uzama hızı nedeniyle yapılan klonidin testine yanıtı iyiydi. Hastanın beslenme problemi olması nedeniyle diyetisyen önerileriyle takibe alındı. Kromozom analizi 46 XY idi. Göz muayenesinde şaşılığı vardı ve işitme testinden geçememişti, batin sonogrofik değerlendirilmesi normaldi, kardiyolojik değerlendirilmesi ve kranial görüntüleme tetkikleri devam etmektedir. En son kontrolündeki VA:24 kilo (-0.24 SDS) boyu 109 cm (-3,53 SDS) uzama hızı yetersizdi. Hastanın genetik analizinde Arr(GRCh37)15q26.3(9863942\_102397836)x1 15.kromozomunda tespit edilen değişimin 3774kb boyutunda kayıp olduğu görüldü , tespit edilen bölgede 38 adet gen kaydı bulunmakta. Kromozom 15q26\_qter Delesyon Sendromu(OMİM:612626) fenotipi içinde bulunduğu ve bu değişimin bazı bulguları yansıtabileceği bildirildi. Ayrıca IGF1R genin tamamında heterozigot delesyonun (tek allelinin kopya kaybı) mevcut olduğu, IGF1R genindeki patojenik değişiklikler Insulin -Like Growth Faktor I Resistansı(OMIM:270450) fenotipiyle ilişkilendirilmişti. Ailede kız kardeşte, akraba evliliğin olduğu kuzenlerde ve halada benzer fenotipik özelliklerin olduğu öğrenildi ileri incelemeleri devam etmektedir. **SONUÇ:** Hastamızın kromozom 15q delesyonu ve IGF1R ‘de mutasyonu olan hastaların özellikleriyle örtüştüğü literatürde de bizim olgumuza benzer şekilde 15q26.3 delesyonlu olan ailede IGF1R geninin bozulmasının majör organ malformasyonuna veya ciddi zeka geriliğine neden olmadığı doğrulamaktaydı. Nispeten yüksek IGF-1 düzeyleri intrauterin ve postnatal büyüme geriliğinde IGF-1R anormallikleri düşünülmesi teşhise katkı



*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

sağlayabilir akılda tutulması gereken nadir bir bozukluktur. Büyüme hormonu tedavisi büyüme önemli ölçüde artırdığını bildiren vakalar mevcut, bizde hastamızda tedavi stratejilerini değerlendirmekteyiz Olgumuz ve benzer fenotipte bireyler dismorfik ve klinik özellikleriyle sunulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Boy kısalığı, Yüksek IGF-1 düzeyi, 15q26 Delesyon Sendromu

## P-04 Conradi-Hunermann-Happle Tip Kondrodisplazi Punktata: Bir Olgu Sunumu

Özge Ağlamış Şenel<sup>1</sup>, Esra Kılıç<sup>1</sup>

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş: Conradi-Hunermann tip kondrodisplazi punktata, Xp11.23 bölgesinde lokalize EBP genindeki X’e bağlı dominant mutasyonlar sonucu oluşan alt ekstremitelerde, uzun kemiklerin asimetric kısalığı, iktiyoziform eritrodermi, skatrisyel alopesi ve katarakt ile karakterize nadir bir iskelet displazisidir. Burada, boy kısalığı, asimetric ekstremitte kısalığı ve iktiyozis ile başvuran klinik ve radyolojik bulguları ile tanınıp, EBP geni dizi analizi ile tanısı doğrulanan yeni bir olgu sunulacaktır. Olgu: 22. günlük kız hasta, Down Sendromu öntanısı ile çocuk genetik kliniğine yönlendirilmişti. İlk değerlendirmede ekstremitte kısalığı, ciltte kuruluk ve dismorfik görünüm dikkat çekiciydi. 24 yaşındaki annenin G2P2Y2 olarak; 40 hafta, C/S, 3020 gram doğduğu, küvöz bakımı almadığı ebeveynleri arasında 2. derece kuzen evliliği olduğu ve ailede benzer hastalık öyküsü bulunmadığı öğrenildi. Fizik muayenede vucut ağırlığı 3640 gr (-0.46 SDS), boy 43 cm (-4.05 SDS), kulaç mesafesi 41 cm, baş çevresi 35.5 cm (-0.69 SDS), boynu kısa, burun kökü basık ve sağ alt ekstremitte sola göre 4 cm daha kısa idi. Ciltte nemlendirici bakıma rağmen tam olarak düzelmeyen ciltte hafif iktiyoziform döküntü mevcut idi. Nöromotor gelişimi yaşlıları ile uyumlu idi. Tam kan sayımı, işitme taraması ve başlangıç biyokimyasal tarama testleri normaldi. Ekokardiyografisinde küçük sekundum atriyal septal defekt, abdomen ultrasonografisinde sol böbrek renal pelviste dolgun görünüm saptanmıştı. Direk grafilerinde özellikle diz eklemi etrafında belirgin olan noktasal kalsifikasyonlar izlendi. Hastamıza mevcut klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde; X’e bağlı dominant tip kondrodisplazi punktata / Conradi-Hunermann-Happle Sendromu öntanısı ile EBP tüm gen dizi analizi yapıldı. EBP geninde daha önce bildirilmiş ACMG kriterlerine göre yüksek olasılıkla patojenik olan ve çerçeve kayması yaparak protein sentezini sonlandıran heterozigot mutasyon saptandı: EBP c.583del (p.L195Cfs\*14) (p.Leu195CysfsTer14). Kromozom analizi, 46, XX şeklinde rapor edildi. Hasta, X’e bağlı dominant tip kondrodisplazi punktata/Conradi-Hunermann-Happle Sendromu tanısı aldı. Parental analizde patojenik varyant saptanmadı. Tartışma ve Sonuç: Kondrodisplazi punktata, tüm iskelette büyüme plağı bölgelerinde, periartiküler dokularda punktata kalsifikasyonlar yapan bir grup hastalıktır. Kemik deformiteleri, boy kısalığı ve skolyoz ile seyretmektedir. Kondrodisplazi punktatanın otozomal dominant, otozomal resesif-rizomelik, Conradi-Hunermann, brakitelefalanjik tipleri mevcuttur. Otozomal dominant tipte karpal, tarsal kemiklerde ve vertebralarda kalsifikasyonlar ön plandadır. Otozomal resesif tipte cilt bulguları nadirdir, kranial MR’da migrasyon anomalileri beklenir ve kötü prognozlidir. Metakarpal tipte cilt değişikliği ve katarakt beklenmez. Brakitelefalanjik tipte distal falanks hipoplazisi karakteristiktir. Olgumuzda özellikle alt ekstremitelerde belirgin olan uzun kemiklerin asimetric kısalığı ve iktiyoziform eritrodermi nedeni ile X’e bağlı dominant tipi ön planda düşündük. EBP geni, Emopamil Binding Proteini kodlayan 5 ekzonlu bir gen dir, kolesterol üretiminden sorumludur. 3-beta-hydroxysteroid-Delta(8)-Delta(7)-isomerase enzimi, kolestenolün kolesterole çevrildiği son basamaktan sorumludur. EBP mutasyonlarında hücrelerde yeterli kolesterol üretilmez, toksik metabolitler ortaya çıkar, kemik, cilt ve gözler etkilenir. Conradi-Hunermann tipi kondrodisplazi punktatanın çok nadir görülen bir tipidir. Segregasyon analizi ile ailede mutasyon saptanmaması de novo ortaya çıktığını düşündürmüştür. Yenidoğan döneminde ekstremitte grafisi değerlendirirken punktata kalsifikasyonlar özgün tanısal ipucu olarak kayda değerdir. Asimetric ekstremitte kısalığı bulunan, iktiyotik döküntüleri olan hastalarda iskelet grafileri dikkatle incelenmelidir. Referanslar 1. Hong JK, Han HS, Seo SJ, Kim SY, Park KY. A case of Conradi-Hunermann-Happle syndrome with typical clinical manifestations confirmed by genetic mutation analysis.

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021 Nov-Dec;87(6):892. doi: 10.25259/IJDVL\_876\_20.  
PMID: 34491676.

**Anahtar Kelimeler:** EBP, İskelet Displazileri, Kondrodisplazi Punktata,

## P-05 Tanatoforik Displazi Olgusu

Duygu Cetinkaya<sup>1</sup>

1 Ankara Şehir Hastanesi

Giriş: Tanatoforik Displazi fibroblast büyüme faktörü reseptör 3 (FGFR3) geninde meydana gelen heterozigot mutasyonlar sonucu oluşan kısa ekstremiteler, dar göğüs kafesi, basık burun kökü makrosefalin eşlik ettiği otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir iskelet displazisidir. Burada postnatal 1. Gününde ekstremiteler kısıklığı ve göğüs deformitesi bulunan klinik ve radyolojik bulguları ile tanınmış FGFR3 gen dizisi analizi ile tanısı doğrulanmış yeni bir Tanatoforik Displazi olgusu sunulacaktır. Olgu: 1 günlük erkek bebek ekstremiteler kısıklığı ve göğüs deformitesi olması nedeniyle yenidoğan yoğun bakım servisinde değerlendirildi. 25 yaşındaki annenin G1P1Y1, 32 hafta, C/S, 1800 gr olarak doğan, solunum sıkıntısı nedeniyle entübe edilerek yenidoğan yoğun bakım servisinde izlenen hastanın ebeveynleri arasında ikinci derece kuzen evliliği ve ailede doğum sonrası erken dönemde kaybedilen bebek öyküsü mevcuttu. Hastanın antropometrik ölçüleri; vücut ağırlığı 1800 gr (50 p), boy: 40 cm (10 p) cm baş çevresi: 35 cm (>97 p) şeklindeydi. Fizik muayenede rölatif makrosefali ile beraber yonca yaprağı şeklinde kafatası dikkat çekiciydi. Beraberinde frontal belirginleşme basık burun kökü, dar göğüs kafesi, ekstremitelerde tüm segmentlerde kısalık görüldü. Tam kan sayımı ve başlangıç biyokimyasal tarama testleri normaldi. Ekokardiyografisinde sekondum atriyal septal defekt, abdomen ultrasonografisinde bilateral böbrek parankim ekoları artış saptandı. Transfontanel ultrasonografide foramen magnumda darlık görüldü. Kranial MR görüntülemesinde ventrikülomegali mevcuttu ve corpus callosum izlenemedi. Hastanın göz muayenesi doğal olarak değerlendirildi. Direk grafilerinde rizo- mezo-akromelik kısalık, daralmış göğüs kafesi dikkat çekmekteydi. Hastamıza mevcut klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde Tanatoforik Displazi ön tanısı ile FGFR3 tüm gen dizisi analizi yapıldı. FGFR3 geninde daha önce bildirilmiş ACMG kriterlerine göre patojenik olan ve protein sentezini bozan heterozigot missense c.742C>T (p.Arg248Cys) mutasyonu mutasyon saptandı. Kromozom analizi 46, XY şeklinde rapor edildi. Hastanın 3 aylıkken kaybedildiği öğrenildi. Parental analizde patojenik varyant saptanmadı. Aileye sonraki gebelikler açısından genetik danışma verildi. Tartışma ve sonuç: Tanatoforik displazi FGFR3 genindeki mutasyonla ortaya çıkan ve perinatal letal bir iskelet displazisidir. Tanatoforik displazinin iki tipi bulunur. Tip 1 Tanatoforik Displazi ‘de femurda bowing vardır ve kafa şekli genellikle normaldir. Tip 2 Tanatoforik Displazi’de femurda bowing yoktur ve üç yapraklı yonca şeklinde kafa görünümü mevcuttur. Fenotipik olarak tüm ekstremitelerde, el ve ayaklarda kısalık, rölatif makrosefali, basık burun kökü, frontal bossing, çan göğüs deformitesi, nispeten normal gövdesel uzunluk görülür. Kısa tübüler kemik ve vertebralardaki yetersiz ossifikasyon defekti in utero tanınabilir. Postnatal solunum yetmezliği en sık ölüm sebebidir. Nöbet ve işitme kaybı bazı hastalara eşlik edebilir. Hastalar genellikle postnatal saatler veya günler içinde hayatını kaybeder. Hastamızın segregasyon analizi ile ailede mutasyon saptanmaması de novo ortaya çıktığını düşündürmüştür. Tanatoforik Displazi otozomal dominant ve çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkar. Gebelikte ultrason taraması ile saptanan erken bulguların doğru değerlendirilmesi, postnatal dönemde klinik ve radyolojik bulguların doğru değerlendirilmesi ve tanının moleküler analiz ile doğrulanması, prenatal tanı ve sonraki gebelikler için preimplantasyon tanı olanaklarının kullanılabilmesi açısından değerlidir. 1. French T, Savarirayan R. Thanatophoric Dysplasia. 2004 May 21 [Updated 2020 Jun 18]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1366/> 2. Jagun OE, Olusola-Bello MA, Adekanmbi AF, Jagun OO, Oduwole T. Thanatophoric

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

dysplasia: a case report. Pan Afr Med J. 2020 Nov 5;37:220. doi:  
10.11604/pamj.2020.37.220.21211. PMID: 33520059; PMCID:PMC7821799.

**Anahtar Kelimeler:** Tanatoforik Displazi,FGFR3 geni

## P-06 Antley-Bixler Sendromu: Bir Olgu Sunumu

Ayşe Burcu Doğan Arı<sup>1</sup>, Esra Kılıç<sup>1</sup>

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş: Antley-Bixler sendromu, 10q26 kromozomunda yer alan fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2 (FGFR2) genindeki otozomal dominant kalıtılan mutasyon sonucu ortaya çıkan, tipik kranio-fasiyal ve radyolojik bulguları ile karakterize bir kraniosinostozis sendromudur. Burada turri-brakisefali, koanal atrezi, radio-humeral sinositozisi olan, klinik ve radyolojik bulguları ile tanınan, FGFR2 gen dizi analizi ile tanısı doğrulanan yeni bir Antley-Bixler sendromu olgusu sunulacaktır. Olgu: 6.5 aylık erkek hasta, 39 yaş annenin G1Y1 36 hafta 2680 gr C/S ile doğmuş, solunum yetmezliği ve çoklu doğumsal anomaliler nedeniyle yoğun bakımda takip edilmiş. Hastanın soygeçmişinde anne babanın yakın köyden olduğu öğrenildi. Hastanın antropometrik ölçüleri; vücut ağırlığı 2680 gr (10-50 p), boy 44 cm (3-10 p), baş çevresi:33 cm (50-90 p) şeklindeydi. Fizik muayenede turri-brakisefali, bilateral gözlerde propitozis, düşük ve anormal kulak heliksi, basık burun kökü, bilateral 2-3.ayak parmağında sindaktili, diz ve dirseklerde fleksiyon kontraktürü saptandı. Genital muayenesi normaldi. Trakeostomi ile ventilatörde izlenen hastanın tam kan sayımı, biyokimyal testleri normaldi. Direk grafilerinde kraniosinostozis, radio-humeral sinositozis, ulnada bowing saptandı. Kulak burun boğaz muayenesinde koanal atrezi saptandı. Göz muayenesinde optik disk soluk, sol glob tamamen protrude olan hastaya kalıcı tarsorafı operasyonu yapılmıştı. Hastanın ekokardiyografisinde sol ventrikülde dilatasyon, trabeküler yapılarda artış saptanmış, abdomen USG normal olarak rapor edilmişti. Hastanın kranial MR görüntülemesinde posterior fossanın normalden küçük olduğu, kalvaryumda yonca kafa deformitesi, IV. ventrikülün basılı olduğu, lateral ventriküllerin ve III. ventrikülün geniş görünümde olduğu, serebellar tonsillerin foramen magnumdan kaudale uzandığı görüldü. Spinal MR normal raporlandı. Hastaya hidrosefali nedeniyle şant takılmış, gastroözefagial reflü ve beslenme sıkıntısı sebebiyle Nissen fundoplikasyonu ve gastrotomi yapılmıştı. Hastamıza mevcut klinik ve radyolojik bulguları eşliğinde ön tanı olarak Antley-Bixler sendromu düşünülerek FGFR2 gen dizi analizi istendi. FGFR2 gen dizi analizinde ekzon 7’de c.870G>T p.Trp290Cys heterozigot patojenik varyant saptandı. Kromozom analizi 46, XY olarak sonuçlandı. Hasta klinik bulguları ile Antley-Bixler sendromu tanısı aldı. Tartışma ve Sonuç: Antley-Bixler sendromu ekzoftalmus, koanal atrezi, kraniosinostozis, turri-brakisefali, radyo-humeral sinositozis bulguları ile karakterize FGFR2 geni monoallel mutasyonları ile oluşan, prognozu kötü olan nadir bir hastalıktır. FGFR gen ailesi immünoglobulin benzeri reseptör tirozin kinaz kodlar. FGFR2 geni allelik heterojenite ile Crouzon, Apert, Pfeiffer, Antley-Bixler, Beare-Stevenson cutis gyrata, Seathre-Chotzen sendromu gibi farklı kraniosinostozis formlarına sebep olabilen bir genidir. Antley-Bixler sendromun tipik klinik bulguları arasında brakisefali, frontal bossing, kraniosinostozis, hidrosefali, proptozis, maksiller hipoplazi, burun kökü basıklığı, displastik kulaklar, koanal atrezi, radio-humeral sinostozis, femur ve ulnada bowing, sindaktili, eklem kontraktürleri, genitoüriner anomaliler, atriyal septal defekt, üst hava yolu obstrüksiyonuna bağlı solunum yetmezliği bulunmaktadır. Antley-Bixler sendromunun tipik iskelet displazisi bulgularının görüldüğü ve steroidogenezis bozukluğu ile genital anomalilerin eşlik ettiği formundan otozomal resesif kalıtılan POR gen mutasyonları sorumludur. 7q11.23 de lokalize POR geni sitokrom P450 oksidoredüktazı kodlar ve biallelik mutasyonları cinsiyet gelişim bozukluğu ile beraberdir. Kraniosinostozis, ekzoftalmus, radyo-humeral sinostozis olan hastalarda Antley-Bixler sendromu mutlaka akla gelmelidir. 1. JungMinKo. Kraniosinostozis ile ilişkili genetik sendromlar. J KoreanNeurosurgeSoc.2016 Mayıs; 59(3): 187–191. 2. McGlaughlin, K. L.,



*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

Wetherow, H., Dunaway, D. J., David, D. J., Anderson. Spectrum of Antley Bixler syndrome. J. Craniofac. Surg. 21: 1560-1564, 2010.

**Anahtar Kelimeler:** Antley Bixler Sendromu, Kraniosinostozis, Radio-humeral sinositozis, FGFR2 mutasyonu

**P-07 Erken Başlangıçlı Osteoporozun Nadir Bir Nedeni: Osteoporoz-Psödoglioma Sendromu**

**Özge Besci<sup>1</sup>**, Kübra Yüksek Acinikli<sup>1</sup>, Gözde Akın Kağızmanlı<sup>1</sup>, Korcan Demir<sup>1</sup>, Ece Böber<sup>1</sup>, Hüseyin Onay<sup>2</sup>, Ayhan Abacı<sup>1</sup>

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi

2 Multigen Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi

Osteoporoz-psödoglioma sendromu(OPPG), “Low-density-lipoprotein receptor-related protein 5” (LRP5) genindeki patojenik varyantlar sonucu gelişen, otozomal resesif kalıtılan, çocukluk çağında ağır osteoporoz ve görme sorunlarıyla seyreden nadir bir hastalıktır. WNT/  $\beta$  katenin yolağında yer alan LRP5 proteini, bir transmembran reseptörü olup retina ve santral sinir sistemi angiogenezi, kemik mineral yoğunluğu ve metabolizmasının düzenlenmesi gibi önemli görevler üstlenmektedir. Literatürde yaklaşık 80 hastanın bildirildiği bu nadir sendrom için henüz görme bozukluklarına yönelik geliştirilmiş bir tedavi olmamakla beraber, osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar, denosumab ve teriparatid gibi ilaçlar kullanılabilir. Dört yaşındaki kız olgu tekrarlayan kemik kırıkları nedeni ile başvurdu. Özgeçmişinde miadında, 3500 gram doğan olgunun, üç aylık iken obje takibi olmaması üzerine yapılan göz muayenesinde bilateral mikroftalmi, intra-oküler basınç artışı ve retinal ayrılmaların tespit edildiği öğrenildi. On sekiz aylık iken femurda, sonrasında 2 yaşında iken tibiada tekrarlayan kırık öyküsü mevcuttu. Soy geçmişinde anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde, vücut ağırlığı: 23 kg (2,2 SDS), boy: 106 cm (0,4 SDS), VKİ: 20 kg/m<sup>2</sup> (2,6 SDS), puberte Tanner evre 1 olan hastada belirgin görme kaybı vardı. Laboratuvar tetkiklerinde, karaciğer, böbrek fonksiyonları, tiroid fonksiyon testleri, kalsiyum, fosfor ve 25-hidroksi Vitamin D düzeyleri normaldi. Hastaya, osteogenezis imperfekta (OI) ön tanısıyla üç ayda bir olacak şekilde, iki gün süreyle 1 mg/kg/gün dozunda pamidronat tedavisi başlandı. OI için oluşturulan hedefe yönelik dizi analizinde, LRP5 geninde daha önce veri tabanlarında tanımlanmamış, ACMG kriterlerine göre olası patojenik birleşik heterozigot iki yeni varyant (p.(C323R), p.(D556TfsTer33)) tanımlandı. Sağlıklı olan ebeveynlerden yapılan segregasyon analizlerine göre babada patojenik varyant saptanmazken, c.967 T>C, p.(C323R) varyantının anneden kalıtıldığı ve c.1666delG, p.(D556TfsTer33) varyantının ise de novo olduğu tespit edildi. Pamidronat tedavisi altında femur kırığı gelişen hastaya zolendronat tedavisi başlandı. Bu olgu raporunda, OPNG sendromunda birleşik heterozigosite gösteren iki yeni varyant saptanmıştır. Bu nadir ağır osteoporoz sendromunda pamidronat tedavi yanıtına ilişkin veriler farklılık göstermekte olup, hastamızda da alternatif bir tedavi olarak zolendronat başlanmıştır. Tekrarlayan kemik kırıklarına görme sorunlarının da eşlik ettiği hastalarda OPNG sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. OPNG tanılı hastalarda WNT/ $\beta$ -katenin yolağını hedef alan alternatif tedavi yöntemleri de geliştirilmekte olup, hastamızın da uzun dönemde GSK-3 $\beta$  inhibitörlerinden fayda görebileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** LRP5, Osteogenezis imperfekta, Osteoporoz psödoglioma sendromu

**P-08 A Case Of Waardenburg Syndrome Type 1 With Mody Type 2**

**Huseyin Anil Korkmaz**<sup>1</sup>, Leyla Ozer<sup>2</sup>, Behzat Ozkan<sup>3</sup>

1 Manisa City Hospital, Department Of Pediatrics, Division Of Pediatric Endocrinology,  
Manisa, Turkey.

2 Yüksek İhtisas University, Department Of Medical Genetics, Ankara, Turkey.

3 Dr. Behçet Uz Pediatric Diseases And Surgery Training And Research Hospital,  
Department Of Pediatrics, division Of Pediatric Endocrinology, İzmir, Turkey.

Waardenburg syndrome is known as a group of genetic conditions associated with hearing problems and pigmentary abnormalities of the hair, skin, and eyes. The association between Waardenburg syndrome and maturity onset diabetes of the young is rarely reported. To date, there is only one case report of Waardenburg syndrome with diabetes mellitus (DM) in the literature. A 9-year-old boy from consanguineous family was admitted to pediatric endocrine department because of fasting and postprandial hyperglycemia and he had no hypoglycemic events in postnatal history. In the medical history, it was learned that his aunt and uncle had fasting and postprandial hyperglycemia. His auxologic measurements were; height: 131.5 cm (10-25p), height SDS: -0.76, weight: 28.9 kg (25-50p), weight SDS: -0.29, body mass index: 16.72, body mass index SDS: 0.16. On his physical examination, the patient with a brilliant blue iris had dystopia canthorum, skin hypopigmentation, synophrys, broad nasal root, hypoplasia alae nasi and mild sensorineural hearing loss. When our patient was evaluated for Waardenburg syndrome clinical criteria, Waardenburg syndrome was diagnosed with Waardenburg Consortium (1). A known missense pathogenic variant c.143G>A (p.Gly48Asp) in exon 2 of PAX3 was found in the proband and his variant was transmitted from his mother. Blood glucose was 148 mg/dl (75-100), insulin was 19.1 IU/mL (2-18) and serum C-peptide level was 3.72 ng/mL (1.1-4.4). HbA1c value was 6.2%, anti insulin antibody was 0.01 U/mL (0-0.5U), anti-GAD was <1 U/mL (<1U/mL) and islet cell antibody was negative. As blood glucose levels of our patient were followed for five days, abnormal fasting and postprandial blood glucose levels were found. When our patient was evaluated for maturity onset diabetes of the young (MODY), MODY type 2 was diagnosed with heterozygote c.313delC (p.H105TfsX11) variant in glucokinase gene. Repaglinide (0.3 mg/kg/day) was started two times in a day for controlling blood glucose levels and blood glucose regulation was achieved. Fasting Blood glucose levels (130-140 mg/dl) and postprandial glucose levels (150- 180 mg/dl) was decreased normal fasting and postprandial blood glucose levels (80-138 mg/dl) after repaglinide treatment. We present a 9-year-old male patient with maturity onset diabetes of the young type 2 and Waardenburg syndrome whose genetic analysis revealed known pathogenic variant c.143G>A (p.Gly48Asp)(c.1603+2T>C) in PAX3 gene.

**Anahtar Kelimeler:** Waardenburg syndrome, glucokinase gene mutation, diabetes mellitus

**P-09 Boy Kısaldığında Shox Geninin ve Radyolojik Bulguların Önemi: Leri-Weill  
Diskondrosteozisli Bir Olgu**

**Gökçen Karamık<sup>1</sup>**, Nuray Öztürk<sup>1</sup>, Öznur Yılmaz Bayer<sup>1</sup>, Sibel Berker Karaüzüm<sup>2</sup>, Hale Ünver Tuhan<sup>3</sup>, Banu Nur<sup>1</sup>, Ercan Mihçi<sup>1</sup>

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

2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

X ve Y kromozomlarının kısa (p) kolundaki psödootozomal bölgede (PAR) yer alan SHOX (short-stature homeobox-containing) geninin defekti monogenik boy kısaldığının en sık nedenidir. Bu gen epifizlerin büyüme plağındaki kondrositlerin diferansiyasyonunu, apoptozunu düzenlemede, iskelet gelişiminde rol oynar. SHOX eksikliği ile ilişkili hastalıklar Leri-Weill diskondrosteozis (LWD, OMIM #127300), Langer Mezmelik Displazi (LMD, OMIM #249700), idiyopatik boy kısaldığı (İBK, OMIM #300582) ve Turner sendromu (TS)’dur. Fenotipik spektrum, şiddetli uçta yer alan LMD (SHOX geninde biallelik patojenik varyant) ve LWD’den (tek SHOX allelinde defekt veya kayıp), hafif uçta yer alan idiyopatik boy kısaldığına kadar değişir. Tanı patojenik bir SHOX varyantı ya da SHOX kodlayıcı bölgesini ve/veya SHOX ekspresyonunu düzenleyen enhancer bölgeyi kapsayan delesyon tespiti ile konulur. Burada boy kısaldığı ile başvuran, LWD tanısı alan bir olgu sunduk. 8,5 yaşında kız olgu boy kısaldığı nedeni ile Çocuk Genetik polikliniğinde değerlendirildi. Prenatal dönemde problemsiz gebelikten G2P2Y2 olarak 39 haftalık 2900 gr sezaryen ile doğum öyküsü mevcut, anne baba arası 1. derece kuzen evliliği olması dışında aile öyküsünde bir özellik bulunmamaktaydı. Olgunun artikülasyon problemi bulunmamaktaydı. Fizik muayenede vücut ağırlığı -0,56, boy -2,22, baş çevresi 1,26, vücut kitle indeksi 0,8 SDS’de idi. Kulaç-boy farkı -2 SDS’de, oturma yüksekliği/boy oranı +2 SDS’de idi. Belirgin alın, hipertelorizm, düşük kulak, uzun filtrum dismorfik özellikleriydi. Alt segment kısaldığı, bilateral önkolda kısalık, mediale doğru açılanma, cubitus valgus, baldır kaslarında hipertrofi vardı. Diğer sistemik muayenesi doğaldı. Hemogram, karaciğer, böbrek fonksiyonları, tiroid fonksiyonu, çölyak testleri normaldi. Kalsiyum, fosfor, D vitamini normal aralıkta, alkalin fosfat üst sınırdıydı. Üst- ön kol, el-bilek grafisinde kemik yaşı iki yaş geri, radius, ulnada kısalık, ulnada deviyasyon, bilekte triangularizasyon görünümü mevcuttu. Pelvik grafi, bacak uzunluk grafisi, vertebra grafisinde ve kostalarda anomali bulunmadı. Karyotip analizi 46,XX idi, gönderilen SHOX FISH analizinde incelenen metafaz hücrelerinde X kromozomlarından birinin SHOX genini içeren Xp22.33 bölgesinde mikrodelesyon saptandı. Büyüme hormonu uyarı testinde yetersiz yanıt görülen olguya büyüme hormonu tedavisi başlandı. LWD ilk kez 1929 yılında tanımlanmıştır. Klasik klinik üçlü boy kısaldığı, mezomeli ve Madelung deformitesidir. Mezomeli ilk olarak okul çağındaki çocuklarda görülür, yaşla birlikte sıklık-şiddeti artar. Madelung deformitesi (bilekte radius, ulna ve karpal kemiklerin anormal hizalanması) tipik olarak orta-geç çocukluk döneminde gelişir, kadınlarda daha yaygın ve şiddetlidir. Mezomeli ve Madelung deformitesinin yokluğunda SHOX eksikliğinin neden olduğu kısa boy fenotipi, aynı aile içinde bile oldukça değişkendir. Deformiteler küçük çocuklarda gelişmemiş olabileceğinden, ailesel olgularda, ebeveynlerin el bileği muayenesi tanısal ipucu oluşturabilir. Nihai boy normal olabilmekte ve bu durum bazen idiyopatik boy kısaldığından ayırımını zorlaştırmaktadır. X-ray görüntülemesinde radiusun distal epifizinin üçgen şeklinde olması (triangularizasyon), lunatumun eklem içine çıkıntı yapması (piramidalizasyon), distal radiusun ulnar tarafının lusensi göstermesi, radius, ulnada kısalık, dorsal ve ulnar açılanma, ulnada dorsal

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

subluksasyon bulguları görülebilir. Tipik radyolojik bulgular klinik bulgulardan daha erken dönemde ortaya çıkabilir. Metakarp kısalığı, cubitus valgus, kulak anomalileri, skolyoz ve işitme kaybı görülebilir. Bacaklarda hipertrofi olguların yaklaşık üçte birine eşlik eder. SHOX eksikliği ve boy kısalığı olan prepubertal çocuklara rekombinant insan büyüme hormonu tedavisi önerilmektedir. Burada patolojik boy kısalığı ile gelip LWD tanısı alan olgumuzla, boy kısalığının en sık monogenik nedeni olan SHOX eksikliğinin önemini vurgulamayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** SHOX, boy kısalığı, mezomeli, Madelung deformitesi

## **P-10 Psikoz ve Bazal Ganglion Kalsifikasyonu ile Başvuran Bir Barakat Sendromu Olgusu**

Sevcan Tuğ Bozdoğan<sup>1</sup>, **Muhammed Burak Bereketoğlu**<sup>1</sup>, Haydar Tümkeya<sup>1</sup>, Gamze Akkuş<sup>2</sup>, Hilal Nur Yıldız<sup>3</sup>, Gonca Karakuş<sup>4</sup>

1 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi Ve Klinikleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Ve Çukurova Üniversitesi Agentem (Adana Genetik Hastalıklar Tanı Ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye

2 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrin Ve Metabolik Hastalıklar Bilim Dalı, Adana, Türkiye

3 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

4 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Giriş GATA3, 6 ekzondan oluşan ve kromozom 10p14 bölgesinde bulunan bir gen dir. GATA transkripsiyon faktörü ailesinden olan 444 aminoasitten oluşan GATA3 proteinini kodlamaktadır. Bu protein iki önemli çinko parmak bölgesinden oluşmakta ve regülatuar T-hücre gelişiminde, endotel hücrelerinin biyolojisinde, paratiroid, otik vezikül ve böbrek embriyogenezinde önemli rol oynamaktadır. GATA3 geninin germline haployetmezliği veya çinko parmak bölgelerini etkileyen missense mutasyonlar, bilateral sensörinöral işitme kaybı, hipoparatiroidizm ve konjenital böbrek malformasyonları ile giden otozomal dominant kalıtılan HDR Sendromu, diğer adıyla Barakat Sendromuna neden olmaktadır. Bu çalışmamızda, farklı klinik bulgularla seyreden Barakat Sendromu olgumuz, benzer klinikle başvuran hastalarda ayırıcı tanı da göz önünde bulundurulmasını hatırlatmak amacıyla sunulacaktır. Vaka 57 yaşında erkek hasta Tıbbi Genetik polikliniğimize Fahr Sendromu ön tanısıyla konsülte edildi. Hastanın aile öyküsünde anne ve babası arasında akrabalık olması dışında özellik bulunmayan hastanın anamnezinde ilkokula başladığından beri kasılma şikayetleri bulunmakta ve birçok kez bu şikayetler yönüyle hastaneye yatışı bulunmaktadır. Çocukluk döneminde başlayan işitme kaybı bulunan ve sağ kulağında işitme cihazı olan hastanın bilateral sensörinöral işitme kaybı bulunmaktadır. 2015 yılında bilateral katarakt operasyonu geçirmiştir. 20 yaşından beri psikoz ve davranış bozuklukları nedeniyle takip edilmektedir. 6 yıl önce tedaviye dirençli psikoz nedeniyle takipli hastaya uygulanan elektrokonvulsif terapi sonrası bilinç kaybı nedeniyle yoğun bakımda yatan hastanın, biyokimyasal tetkikleri sonucunda serum kalsiyum 4.7mg/dl(8,9-10,3mg/dl), PTH 3.9pg/ml(12-88pg/ml), fosfor 6.4mg/dl(2.4-4,7mg/dl) değerleri tespit edilmiştir. Bu tarihten itibaren hipoparatiroidiye bağlı dirençli hipokalsemi nedeniyle kalsiyum replasman tedavisi almaktadır. Fizik muayenesinde, sol fasial paralizi, horizontal nistagmus, içe bakış kısıtlılığı, disfaji, dizartri, bradikinezi, tremor, dismetri, disdiadokinezi, DTR'de azalma, pozitif trousseu belirtisi ve ataksik yürüme bozukluğu tespit edildi. BT'sinde bazal ganglion kalsifikasyonu, kontrastsız beyin MR'ında T2 sekansta serebral beyaz cevherde iskemik alanlar, periventriküler gliozis ve serebral ve serebellar diffüz atrofi gözlenmiştir. Boyun USG'sinde paratiroid patolojisi saptanmamış, tiroidin sağ lob alt polünde 4x4 hipoeoik nodül saptanmıştır. Abdominal, vertebral ve karotis USG'lerinde herhangi patoloji tespit edilmedi. Biyokimyasal ve hormonal tetkikleri ayrıntılı incelendiğinde kalsiyum 7.53mg/dl(8,9-10,3mg/dl), D vitamini 29 ng/ml, PTH 2.7pg/ml(12-88pg/ml), fosfor 4mg/dl(2.4-4,7mg/dl), magnezyum 1,93mg/dl(1,8-2,5mg/dl) değerlerinin yanında ayrıca kreatinin 1,36mg/dl(0,7-1,2mg/dl), BUN 15,4mg/dl(8-20mg/dl), GFR'sinin 57ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ve idrarda protein 30.8 mg/dl(1-14mg/dl) olarak tespit edilmiştir. Metot ÇÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalına başvuran hastamızın GATA3 tüm gen dizi analizi(Tüm kodlayan bölgeler ve ekzon-intron bağlantı bölgeleri) yeni nesil dizileme yöntemiyle yapılmıştır. Biyoinformatik



*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

analizler QCI-Analyse ve QCI-Interpret aracılığıyla “American College of Medical Genetics and Genomics” kılavuzu doğrultusunda yapılmıştır ve bu doğrultuda genetik danışmanlık verilmiştir. Sonuç GATA3 tüm gen dizi analizi sonucunda heterozigot p.T326I(c.977C>T) varyantı saptandı. Tespit edilen varyant daha önce tespit edilmemiş yeni bir mutasyon olmak üzere in-siliko analizlere göre patojenik olup, ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak değerlendirilmiştir. Hastaya klinik ve moleküler bulgular doğrultusunda Barakat Sendromu tanısı konmuştur. Barakat Sendromu dünyada yaklaşık 200 kişide tanısı konmuş oldukça nadir görülen bir genetik hastalıktır. Hastalığın inkomplet penetrans ve değişken ekspresivite göstermesi nedeniyle farklı yaşlarda farklı bulgularla kendini göstermektedir. Vakamızda erken yaşta başlayan hipoparatiroidiye ve buna bağlı hipokalsemi nedeniyle gelişen psikoz, bazal ganglion kalsifikasyonu, bilateral katarakt ve diğer nörolojik semptomlar hastalığın çok uzun süre tanı konamaması sebebiyle gelişmiş komplikasyonlarıdır. Tedavi edilebilir nadir hastalıkların tıbbi genetik uzmanları tarafından değerlendirilmesi hastalığın komplikasyonlarından korunma, erken tanı ve tedavinin sağlanması açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** HDR Sendromu, Barakat Sendromu, GATA3

**P-11 Nadir Bir Boy Kısaldığı Nedeni: 3M Sendromlu İki Olgu**

**Nuray Öztürk**<sup>1</sup>, Mert Coşkun<sup>2</sup>, Gökçen Karamık<sup>1</sup>, Öznur Yılmaz Bayer<sup>1</sup>, Mesut Parlak<sup>3</sup>,  
Banu Nur<sup>1</sup>, Ercan Mihçı<sup>1</sup>

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, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Çocuk Endokrin Hastalıkları Bd

3M sendromu, ciddi prenatal ve postnatal büyüme geriliği, karakteristik yüz özellikleri, iskelet anomalileri, normal zekâ ile karakterize nadir görülen otozomal resesif hastalıktır. İlk kez 1975 yılında Miller, McKusick ve Malvaux tarafından tanımlanmıştır. Literatürde yaklaşık 200 vaka bildirilmiştir ancak kesin prevalansı bilinmemektedir. Göreceli makrosefali, üçgen yüz, orta yüz retrüzyonu, kalın kaşlar, etli, kalkık burun, uzun filtrum, dolgun dudaklar karakteristik yüz bulgularını oluşturur. İskelet bulguları kısa, geniş boyun, kısa toraks, kare omuzlar, kanat skapula, eklem hiper mobilitesi, hiperlordoz, klinodaktili, fırlak topuktur. Slenderik/ince uzun kemikler, kare vertebra, küçük pelvik kemikler, slenderik ve horizontal kostalarla geniş toraks spesifik radyolojik bulgularıdır ancak radyolojik bulgular hastalar arasında değişkenlik gösterebilir. CUL7 (%77,5), OBSL1 (%16) ve CCDC8 (%5) genlerindeki varyantların bu sendromdan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Burada boy kısalığı ve dismorfik bulgularla başvuran, OBSL1 ve CCDC8 genlerinde patojenik varyant saptanan 3M sendromlu iki olgu sunulmuştur. Olgu I, 12 yaşında erkek hasta ilk kez 9 yaşındayken boy kısalığı nedeniyle tarafımıza başvurdu. İkinci derece kuzen olan 30 yaşında sağlıklı anne ve 37 yaşında sağlıklı babadan 38 haftalık 2400 gram, 49 cm sezaryen ile doğduğu, prenatal taramalarının normal olduğu öğrenildi. Fizik muayenede; baş çevresi 55,5 cm (1,2 SDS), boy 123,6 cm (-2,7 SDS), vücut ağırlığı 27,7 kg (-1,1 SDS) rölatif makrosefali, üçgen yüz, sivri çene, malar hipoplazi, belirgin burun ucu, uzun filtrum, dolgun dudaklar, artmış lumbar lordoz, fırlak topuk mevcuttu. İskelet grafilerinde ince-dar uzun kemikler, kare vertebra, artmış lordoz görüldü. Kromozom analizi, mukopolisakkarit taraması normal saptandı. 3M sendromu düşünülen hastanın CCDC8 geninde c.328\_335delTTCGAGAC homozigot olasılıkla patojenik novel varyantı saptandı. Büyüme hormonu (BH) uyarı testinde yetersiz yanıt elde edilen olguya büyüme hormonu tedavisi başlandı. Yaklaşık 2 yıldır BH tedavisi alan hastanın yıllık uzama hızı 7,8cm/yıldır. Tedavi başlangıcında boyu -2,6 SDS iken son kontrolde boyu -2,15 SDS'dir. Olgu II, 14 yaşında erkek hasta, 8,5 yaşındayken boy kısalığı ve dismorfik bulgular nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Üçüncü derece kuzen olan 31 yaşında sağlıklı anne ve 36 yaşında sağlıklı babadan G4P4Y2A2 olarak miadında 1900 gram, 41 cm sezaryen ile doğduğu, prenatal taramalarının normal olduğu öğrenildi. Fizik muayenede; baş çevresi 51 cm (-2,4 SDS), boy 117,5 cm (-4,4 SDS), vücut ağırlığı 23 kg (-3,1 SDS) frontal bossing, üçgen yüz, orta yüz hipoplazisi, uzun filtrum, dolgun dudaklar, antevort burun delikleri, klinodaktili, kısa boyun, kare omuzlar, eklem hiper mobilitesi, fırlak topuk mevcuttu. İskelet grafilerinde ince-dar uzun kemikler, kare vertebra, küçük pelvis, artmış lordoz görüldü. Kromozom analizi, Russel-Silver metilasyon/UPD analizi, mukopolisakkarit taraması normal saptandı. 3M sendromu düşünülen hastanın OBSL1 geninde c.1125dupT homozigot patojenik varyantı saptandı. BH uyarı testlerine normal yanıt saptandı. 3M sendromuyla ilişkili büyüme bozukluğunun mekanizması tam bilinmemekle birlikte BH direnci, BH eksikliği ve BH, IGF1 ve IGF bağlayıcı proteinlerin düzensizlikleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. 3M sendromunun spesifik bir tedavisi yoktur. Boy kısalığının tedavisinde, büyüme hormonu eksikliğinde büyüme hormonu endikedir ancak tedavinin etkinliğine ilişkin literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bununla birlikte,

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

büyüme yanıtındaki bireysel farklılıklar nedeniyle, büyüme hormonu tedavisinin denenmesi önerilmektedir. Bu olgu sunumunda çok çeşitli etyolojiye sahip boy kısalığının nadir bir nedeni olan 3M sendromunun nadir görülen varyantlarının klinik, radyolojik bulgularına ve hastaların büyüme hormonu tedavisi açısından değerlendirilmesine dikkat çekmek amaçlandı.

**Anahtar Kelimeler:** 3M sendromu, OBSL1, CCDC8, Büyüme hormonu

## **P-12 Nadir Bir İskelet Displazisi: Rmrp Geni İle İlişkili Hipotrikozun Eşlik Etmediği Metafizyel Displazi**

**Öznur Yılmaz Bayer<sup>1</sup>**, Gökçen Karamık<sup>1</sup>, Nuray Öztürk<sup>1</sup>, Banu Nur<sup>1</sup>, Ercan Mıhçı<sup>1</sup>,  
Yasemin Alanay<sup>2</sup>

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

2 2Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ Ribonükleaz Mitokondriyal RNA-processing Kompleks geni (RMRP, MIM 157660), mitokondriyal RNA-processing endoribonükleaz enziminin RNA alt birimini kodlar. RMRP genindeki biallelik varyantlar; kıkırdak saç hipoplazisi-anauxetic displazi spektrum bozukluğu ile ilişkilidir. Bu spektrumda hipotrikozun eşlik etmediği metafizyel displazi, kıkırdak saç hipoplazisi, anauxetic displazi-1 fenotipleri tanımlanmıştır. RMRP geni ile ilişkili kıkırdak saç hipoplazisi-anauxetic displazi spektrum bozukluğu prevalansı bilinmemekle birlikte bugüne kadar 700 olgu tanımlanmıştır. Kısa ekstremiteli boy kısalığı, bu spektrumdaki hastalıklar için karakteristik bulgudur. Genellikle yenidoğan döneminde ağır orantısız boy kısalığı ile tanı alırlar. Kısa ekstremiteler nedeniyle intrauterin dönemde de tanı alabilirler. Hastalarda kısa ekstremiteli boy kısalığına ek olarak eklem hipermobilitesi, ince açık renkli saçlar, immün yetmezlik, anemi, malignite riskinde artış, gastrointestinal disfonksiyon görülebilir. Hipotrikozun eşlik etmediği metafizyel displazi fenotipinde izole iskelet bulguları görülür. En ağır iskelet bulguları anauxetic displazi-1 fenotipinde görülür. Bu yazıda kliniğimize kısa ekstremiteli kısa boy ile başvuran, kıkırdak saç hipoplazisi-anauxetic displazi spektrum bozukluğu fenotipi olan hipotrikozun eşlik etmediği metafizyel displazi tanısı alan olgu sunulmuştur. OLGU 9 yaşındaki kız hasta ilk kez 2 yaşındayken boy kısalığı nedeni ile çocuk genetik polikliniğimize başvurdu. Akrabalık öyküsü olmayan 36 yaşında sağlıklı anne ile 33 yaşında sağlıklı babanın birinci gebeliğinden birinci yaşayan olarak term 2950 gr sezaryen ile doğan hastanın prenatal 4. ayda boy kısalığı tespit edilmiş. Tekrarlayan ve hastane yatışı gerektiren enfeksiyon öyküsü olmayan hastanın gelişimsel basamakları yaşına uygundu. Fizik muayenede; vücut ağırlığı 16,7 kg (-3,51 SDS), boy 87 cm (-7,79 SDS), baş çevresi 49 cm (-2,34 SDS). Dismorfolojik muayenesinde düşük kulak, bitemporal darlık, tübüler burun, epikantus, retrognati, geniş burun köprüsü ve burun tabanı, sivri küçük çene, dar yüksek damak, el ve ayaklarda brakidaktili, kısa ekstremiteler, dirsekte fleksiyon kontraktürü, her iki kalça eklemde abduksiyon kısıtlılığı ve artmış lomber lordoz saptandı. İskelet grafilerinde kısa ve kalın tubuler kemikler, uzun kemiklerin metafizlerinde genişleme ve düzensizlikler, bilateral femurlar ve humerularda bowing, koksa valga, geniş kostalar, falanksalar ve metakarpal kemiklerde koni şekilli epifizler görüldü. Kalça MR görüntülemesinde bilateral femur başı displazisi, disloke görünüm saptandı. Hastanın tam kan sayımında tüm hücre serileri, biyokimyasal parametreleri, lenfosit alt grupları, immunglobulin değerleri normal aralıktaydı. Saç rengi ve yapısı normal olan hastaya yapılan saç analizi de normal saptandı. Büyüme hormonu uyarı testinde yetersiz yanıt elde edilen olgu 3 yıl büyüme hormonu tedavisi aldı. Kıkırdak saç hipoplazisi-anauxetic displazi displazi spektrum bozukluğu klinik şüphesi ile istenen RMRP gen dizi analizinde, allel 1 TIS+93dupA, allel 2 TIS+89G>T ve +169-170delGCinsTT birleşik heterozigot mutasyon tespit edildi. SONUÇ RMRP geni ile ilişkili kıkırdak saç hipoplazisi-anauxetic displazi spektrum bozukluğundaki fenotipik farklılığın mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. İzole iskelet bulguları olan bu olgu, nadir görülen kıkırdak saç hipoplazisi-anauxetic displazi spektrum bozukluğu fenotipi olan hipotrikozun eşlik etmediği metafizyel displazi klinik ve radyolojik bulgularına dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

**Anahtar Kelimeler:** RMRP, İskelet displazisi, Kıkırdak saç hipoplazisi

### **P-13 Novel Rfx6 Homozigot Mutasyonun Neden Olduğu Monogenetik Diyabet Olgusu**

**Esra Koçyiğit**<sup>1</sup>, Gözde Gürpınar<sup>1</sup>, Fatih Kilci<sup>1</sup>, Filiz Mine Çizmecioglu Jones<sup>2</sup>

1 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

2 Kocaeli Hastanesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Olgu: 14 yaş 1 aylık erkek olgu, yaklaşık bir aydır devam eden çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybı ve evde rastlantısal olarak bakılan kan şekerinin 200 mg/dl üstünde sonuçlanması üzerine çocuk acil polikliniğine başvurdu. Miadında C/S ile ikiz eşi olarak doğan olgunun, kilosu 53 kg (-0,31 SDS) boyu: 171,2 cm (0,81 SDS), VKİ: 18,1 kg/m<sup>2</sup> (-0,88) SDS. Sistemik muayenesinde özellik yoktu. Babası 53 yaşında, 41 yaşından beri oral antidiyabetik tedavisi almakta. Halası 60 yaşında, 15 yıldır diyabet tanısı ile takipli ve 8 yıl oral antidiyabetik tedavi, 8 yıldan beri de insülin kullanmakta. Babanın annesi 85 yaşında, 10 yıldır oral antidiyabetik tedavisi almakta babanın babası 60 yaşın üstünde diyabet tanısı almış. Kan şekeri 408 mg/dl eş zamanlı gönderilen insülin 8,16 qg c-peptit 1,81 ng/mL, kan ketonu 0,2 mmol/L kan gazında Ph: 7,38 cHCO<sub>3</sub> 19 mmol/L, idrar tetkikinde glukoz ++, HbA1C değeri 10,7 mmol/mol, diyabet oto antikörleri ve lipit değerleri normal aralıkta olan olguya 0,5 ünite /kg'dan bazal insülin tedavisi başlanıp açlık ve tokluk kan şekerleri takip edildi. Gönderilen genetik tetkiki RFX6\_NM1735603 (c.1585G>Ap. (Asp529Asn)) homozigot mutasyon olarak bildirildi. 3 ay sonra bakılan HbA1C değeri 6,1 mmol/L olarak sonuçlandı. Sonuç: RFX6'nın insan β hücrelerinde, ekspresyonu ve fonksiyonel rolleri yeterince araştırılmamıştır. Doğru bir genetik tanı, hastalar için daha iyi tedaviye yol açtığı, böylece ileri yaşamda diyabetik komplikasyon riskini azalttığı ve asemptomatik akrabalar için genetik testlere olanak sağladığı için önemlidir. Monogenetik diyabetin yeni nedenlerini bulmak, glisemik düzenlemeyi anlamaya yardımcı olur.

**Anahtar Kelimeler:** RFX6; monogenik diabetes mellitus.



## P-14 Fbn1 Gen Varyasyon Statüsü Değişerek Genetik Tanı Alan Marfan Sendromlu Bir Olgu

**Hatice Nursoy**<sup>1</sup>, Şebnem Özemri Sağ<sup>2</sup>, Meltem Buhur Pirimoğlu<sup>1</sup>, Kadriye Cansu Şahin<sup>1</sup>, Erdal Eren<sup>1</sup>

1 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

2 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş Marfan sendromu FBN1 gen mutasyonu sonucu oluşan, her iki cinsi eşit sıklıkta etkileyen ve otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. FBN1 mutasyonu sonucu oluşan bozuk fibrillin-1 proteini hastalık kliniği oluşmasına sebep olan doku değişikliklerinden sorumludur. Burada genetik tanılama sürecine vurgu yapmak istediğimiz bir Marfan sendromu olgusuna yer verdik. Olgu Sunumu On yaş 10 aylık erkek hasta ilk kez 4 yıl önce çocuk endokrinoloji polikliniğimize uzun boy nedeniyle başvurdu. Bilateral lens subluksasyonu öyküsü ve araknodaktilisi olan hasta Marfan sendromu ön tanısı ile tıbbi genetiğe yönlendirildi. Nisan 2019’da FBN1 geninde p.Cys2024Tyr (c.6071G>A) varyasyonunu heterozigot olarak taşıdığı belirlendi (NM\_000138). Saptanan varyasyon VarSome veri tabanında “klinik önemi bilinmeyen” (VUS) olarak sınıflandırıldı. Hasta Ekim 2020 tarihinde 12 yaş 8 aylık iken tekrar polikliniğimize başvurdu. Ağırlık 92,6 kg (3,12 SDS, 99,91 p), boy 190,3 cm (4,53 SDS, >99,98 p) olup revize Ghent nozoloji skorlamasına göre 8 puan (baş parmak belirtisi, pektus karinatum, pes planus, yüz hatları, cilt striaları, mitral valv prolapsusu) aldı. Genetik analizinde belirtilen varyasyon VarSome ve Franklin veri tabanlarından tekrar incelendi. Tanımlanan heterozigot mutasyonun “muhtemelen patojenik” olduğu görüldü. Sonuç FBN1 geni varyasyonunun ilk raporlandığı ve veri tabanlarında tekrar araştırıldığı dönem arasında 18 aylık bir aralık vardı. Bu süreçte söz konusu varyasyonun statüsü genetik önemi bilinmeyenden muhtemel patojeniğe değişmişti. Bu durum klinik önemi bilinmeyen varyasyonların belli aralıklarla veri tabanlarında tekrar incelenmesi önerisini doğrular nitelikteydi. Genetik tanılama oranlarının arttırılması açısından VUS’ların tekraren değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Marfan sendromu, klinik önemi bilinmeyen varyasyon, VUS

**P-15 Neonatal Kırıkların Nadir Bir Nedeni : Lmod3 İlişkili Konjenital Miyopati**

**Ahmet Kahveci<sup>1</sup>**, Şenol Demir<sup>2</sup>, Günay Kaplan<sup>1</sup>, Sinem Gülcan Kersin<sup>3</sup>, Bilgen Bilge Geçkinli<sup>2</sup>, Hülya Selva Bilgen<sup>3</sup>, Eren Özek<sup>3</sup>, Abdullah Bereket<sup>1</sup>, Serap Turan<sup>1</sup>

1 Marmara Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı

2 Marmara Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

3 Marmara Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Bilim Dalı

Giriş: Nemalin miyopatisi (NM) tipik olarak proksimal yerleşimli generalize zayıflık, hipotoni ve azalmış derin tendon refleksleri ile karakterize, öncelikle iskelet kasını etkileyen nadir bir genetik hastalıktır. Konjenital tip, tüm NM vakalarının yaklaşık %16'sını oluşturur ve klasik olarak yenidoğan döneminde azalmış fetal hareketler, şiddetli hipotoni, kas zayıflığı, beslenme güçlükleri ve solunum yetmezliği ile kendini gösterir. Neonatal fraktür nedeniyle danışılan ve NM tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Olgu: Antenatal terminasyon önerilen ve 34+3 hafta, makat geliş, C/S, 2265 gr (-0,22sds) ağırlık, 44 cm (-0,51 sds) boy ve 34 cm (+1,69 sds) baş çevresi ile dünyaya gelen hastanın 1, 5 ve 10. dk APGAR skorları sırasıyla 3, 4 ve 5 idi. Soygeçmişte anne ve baba 1.derece kuzendi ve hastanın postnatal 2 ve 8.günde eksitus olan 2 kardeş öyküsü mevcuttu. Postnatal 1. günde çekilen grafide sağ humerus shaft kırığı tespit edilmesi üzerine danışılan hastanın, postnatal 8.günde vefat eden kardeşinde de postnatal dönemde femoral fraktürü olduğu görüldü ve kardeşin farklı merkezde yapılan genetik incelemelerinde anormallik saptanmamıştı. Hastamızın postnatal spontan solunumun olmaması üzerine resüsitasyon yapılarak entübe edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde akrosiyanoz, multip ekimozlar, bilateral kalça dislokasyonu, burun kökü basıklığı, frontal belirginliği, bilateral kornea matlığı, non-palpabl testisleri, pes ekinovarus ve ekstremitelerde fleksiyon kontraktürü mevcuttu. Hasta hipotondu, moro ve ışık refleksi alınmıyordu. Takipte sol humerusta da kırık gelişen hastanın abdomen ve transfontanel USG normaldi ve postnatal 7. gününde hipokalsemi ve plevral effüzyon tespit edildi. Hasta destek tedavilerine rağmen postnatal 27.gününde multiorgan yetmezliği nedeniyle exitus oldu. Genetik incelemelerde karyotipi 46XY ve yeni nesil dizileme analizi ile bakılan iskelet displazisi panelinde mutasyon saptanmadı. Tüm ekzom dizilemede ise LMOD3 geninde homozigot c.138dupC(p.Ser47Glnfs13) mutasyonu tespit edildi. Sonuç: Konjenital miyopati yenidoğan döneminde konjenital kırıklarla kendini gösterebilir. LMOD3 ile ilişkili konjenital miyopati özellikle otozomal resesif geçiş düşündürülen ailelerde ciddi hipotoni ve kırık varlığında ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** LMOD3, konjenital miyopati, konjenital fraktür

**P-16 Tip 1 Diabetes Mellitus Tanısından Woodhouse-Sakati Sendromu’na**

**Ahmet Kahveci<sup>1</sup>**, Buşra Gürpınar Tosun<sup>1</sup>, Didem Helvacıoğlu<sup>1</sup>, Zehra Yavaş Abalı<sup>1</sup>, Tülay Güran<sup>1</sup>, Serap Turan<sup>1</sup>, Bilgen Bilge Geçkinli<sup>2</sup>, Abdullah Bereket<sup>1</sup>, Belma Haliloğlu<sup>1</sup>

1 Marmara Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı

2 Marmara Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş : Woodhouse-Sakati Sendromu (WSS) DCAF17 genindeki mutasyonlara bağlı hipogonadizm, çocukluk çağında başlayan ilerleyici saç incelmeleri ve erişkinlikte alopecia totalis, diabetes mellitus (DM), hipotiroidi, sensörinöral işitme kaybı, progresif ekstrapiramidal hareketler (distonik spazmlar, dizatri, disfaji) ve hafif zihinsel engellilik ile seyreden otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. WSS’de Tip 2 DM görülmekte olup burada Tip 1 DM tanısıyla takipli ve izlemde ektodermal bulguları ve hipergonodotropik hipogonadizm tespit edilmesi üzerine WSS sendromu tanısı alan kız olgu sunulmuştur. Olgu : Sekiz yaş 1 aylık kız hasta, son 1 aydır polifaji, polidipsi, poliüri, enürezis ve kilo kaybı ile diyabetik ketoz tablosunda başvuran hastaya tanı anında glukoz:380 mg/dL, c-peptid:0,79 ng/mL, insülin: 0,2 µIU/mL, HbA1c % 14,7, anti-insülin antikoru ve adacık hücre antikorumun pozitif saptanması üzerine Tip 1 DM tanısı konularak insülin tedavisi başlandı. Ayrıca tanı anında anti-TPO ve anti-Tg pozitifliği ile hipotiroidisi de olan hastaya hashimoto tiroiditi tanısıyla L-tiroksin tedavisi başlandı. Özgeçmişinde başka bir özellik olmayan hastanın soygeçmişinde uzaktan akrabalık mevcut idi. Fizik muayenesinde boy 141 cm (+2.71 sds), kilo 42.6 kg (+2.71 sds) VKI:21.43 (+1.91 sds), sağ ve sol ayakta sindaktili mevcuttu, diğer sistem muayeneleri normal ve prepubertaldi. 9 yaş 5 aylıkken memesi çıkan hastanın pubertesinde ilerleme olmaması nedeniyle 11 yaşında istenen tetkiklerinde FSH:59,1 U/L LH:17.09 U/L E2: < 5 ng/L saptandı ve hipergonodotropik hipogonadizm ile uyumlu idi. Ön planda otoimmün over yetmezliği düşünülen hastaya takip edilmekte iken seyrek zayıf saçlarının gelişmesi ve alopesisi olması üzerine gönderilen genetik analizinde DCAF17 geninde homozigot c.1091+1G>A patojenik mutasyon tespit edilmiştir. Sonuç : Tip 1 DM tanılı olgular uzun dönem takiplerinde yeni gelişen ek bulgular açısından dikkatle takip edilmeli, eşlik eden hastalıklar açısından dikkatli olunmalıdır. Primer overyan yetmezlik otoimmünite zemininde Tip1 DM’de beklense de diğer patolojik bulgular açısından dikkatle değerlendirilmelidir. WSS’de diyabet görülmekle beraber Tip 2 DM gelişmesi beklendiği için iki durum ayrı olarak değerlendirilmiştir. Hastamız Tip 1 DM ve nadir görülen WSS birlikteliği açısından sunulmak istenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes Mellitus, Woodhouse-Sakati Sendromu, obezite , hipergonodotropik hipogonadizm

**P-17 Ağır Boy Kısaldığına Nadir Bir Nedeni Olan Robinow Sendromu Tanılı İki Olgunun Klinik ve Moleküler Özellikleri Sebla Güneş, Reyhan Deveci Sevim, Tolga Ünüvar, Ahmet Anık Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın, Türkiye**

**Sebla Güneş<sup>1</sup>**

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

**GİRİŞ** Robinow Sendromu orantısız boy kısaldığına, iskelet displazisi, genital hipoplazi ve tipik yüz görünümü (fetal yüz; frontal bossing, geniş alın, hipertelorizm, kısa burun, basık burun kökü, düşük kulak, üçgen ağız) ile karakterize; otozomal resesif ya da otozomal dominant olarak kalıtılan ve şimdiye kadar tüm dünyada yaklaşık 200 olgunun bildirildiği nadir bir genetik sendromdur. Düzlemsel hücre polaritesi sinyalizasyonunda önemli bir transmembran reseptör olan ve biallelik fonksiyon kaybı sonucu Robinow Sendromu’na yol açan ROR2 geni; sendromun otozomal resesif geçişli formundan sorumludur. Bu olgu raporunda kliniğimize boy kısaldığına nedeni ile getirilen ve ROR2 genindeki mutasyona bağlı Robinow sendromu tanısı konan, farklı ailelerden iki hasta sunulmuştur. OLGULAR Başvuru esnasında ilk hastanın takvim yaşı 1 yaş 9 ay; ikinci hastanın 2 yaş 10 ay olup iki hasta da kız cinsiyet idi. İlk hastanın ailesinde akrabalık olmayıp; babasının amcasının Robinow Sendromu tanılı olduğu öğrenildi. İkinci hastanın anne babası arasında ikinci derece kuzen evliliği mevcuttu. İki hastanın da ağır boy kısaldığına (sırasıyla -4.34 ve -4.08 SDS) olup ilk hastanın ağırlığı -1.46 SDS, vücut kitle indeksi 1.64 SDS, hedef boyu -1.12 SDS; ikinci hastanın ağırlığı -2.81, vücut kitle indeksi 0.18, hedef boyu -1.99 SDS idi. İki hastanın fizik muayenesinde de sendroma ait karakteristik yüz görünümü (frontal çıkıklık, geniş alın, hipertelorizm, basık burun kökü, kısa kalkık burun, düşük kulaklar, üçgen ağız), brakidaktili, genital hipoplazi (labium majus ve klitoris hipoplazisi) ve rizomelik boy kısaldığına mevcuttu. Boy kısaldığına yönelik yapılan laboratuvar tetkikleri sonucunda tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal testlerinin normal olduğu, akut faz reaktanlarının (sedimentasyon ve CRP) ve doku transglutaminaz IgA düzeylerinin negatif olduğu, IGF1 ve IGFBP3 düzeylerinin normal olduğu tespit edildi. İlk hastanın kemik yaşı 1 yaş 6 ay (takvim yaşı 1 yaş 9 aylık iken); ikinci hastanın kemik yaşı 2 yaş ile uyumlu idi (takvim yaşı 2 yaş 10 aylık iken). İlk hastanın takiplerinde yıllık uzama hızının 11.2 cm/yıl (-0.4 SDS, WHO), ikinci hastanın 4.91 cm/yıl (-1.87 SDS, Baumgartner) olduğu tespit edildi. İlk hastanın tüm ekzom sekanslama sonucunda ROR2 geninde iki patojenik varyant (compound heterozigot mutasyon) tespit edilmiş olup ilk varyant c. 1100A>T (p. Asn367Ile) missense; ikinci patojenik varyant c.1189C>T (p. Arg397\*) nonsense mutasyon olarak tespit edildi. Segregasyon analizi sonucu ilk patojenik varyantın anneden, ikinci patojenik varyantın ise babadan aktarıldığı öğrenildi. İkinci hastada ROR2 geninde c.1969C>7 (p. Arg657Cys) homozigot mutasyon tespit edildi. Anne ve babanın ilgili varyant için heterozigot olduğu gösterildi. **SONUÇ** Boy kısaldığına yakınması ile başvurusu olan ve fizik muayenede; orantısız boy kısaldığına, tipik yüz görünümü ve genital hipoplazisi olan olgularda Robinow Sendromu’nun akla getirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Robinow, boy kısaldığına, genetik, sendrom

### P-18 Diyabetik Ketoasidoz İle Başvuran Obez Mody5 Olgusu

**Ahmet Kahveci**<sup>1</sup>, Günay Kaplan<sup>1</sup>, Esra Arslan Ateş<sup>2</sup>, Bilgen Bilge Geçkinli<sup>2</sup>, Tülay Güran<sup>1</sup>, Serap Turan<sup>1</sup>, Abdullah Bereket<sup>1</sup>, Belma Haliloğlu<sup>1</sup>

1 Marmara Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı

2 Marmara Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Hepatosit nükleer faktör 1β (HNF1 β), böbreklerin, pankreasın, karaciğerin ve genital sistemin gelişimini düzenleyen kritik bir transkripsiyon faktörüdür. Bu nedenle, HNF1 β genindeki delesyon ve mutasyonlar renal ve ekstrarenal belirtiler ile bulgu verir. En önemli ekstrarenal bulgusu MODY5 olarak da bilinen diyabet tablosudur. Genelde hiperglisemi ile tanı konulmakla beraber nadir olarak diyabetik ketoasidoz ile olgular başvurabilir. Olgu: On beş yaş 5 aylık erkek hasta, 1 aydır var olan poliüri, polidipsi, kilo kaybı ile diyabetik ketoasidoz tablosunda başvurdu. Antenatal takiplerinde hidronefrozu olan hastanın postnatal 2.gününde hiperglisemi nedeniyle 2 gün izlendiği öğrenildi. Altı aylık iken sağ piyeloplasti yapılan hastanın soygeçmişinde akrabalık yoktu ve hastanın baba tarafında ileri yaşta DM tanısı alan bireyler mevcuttu. Fizik muayenesinde boyu 174 cm (+0,33 sds), kilosu 94,5 kg (+2,32 sds) ve BMI: 31,2 (+2,32 sds), puberte evre 4 olan hastanın ek bulgusu yoktu. Başvuru tetkiklerinde HbA1c: %13.6 , c-peptid:0.53 ng/mL , glukoz: 592 mg/dl , Anti-GAD,ICA,IAA negatif saptanan hastada asemptomatik transaminaz yüksekliği ve hipomagnezemi olması üzerine MODY5 düşünüldü. İstenilen USG’de multistik böbrek saptanması üzerine genetik analiz gönderildi. HNF1β’da c.957\_966del (p.Ser319Argfs\*) heterozigot mutasyon tespit edilmesi üzerine MODY5 tanısı koyulan hastanın çekilen MR’ında da pankreas dorsal agenezisi tespit edildi. Hastanın obezitesinin de olması üzerinde CES panelinde bakılan MC4R geninde de bilinen exon 1’de c.821A>G p.(Asn274Ser) missense mutasyon saptanan hastanın son takibinde 1.5 U/kg/g insülin ile başlanan tedavisi kesilmiş olup son HbA1c değeri %5.9’dur. Sonuç: Obezitenin günümüzde sık görülmesi nedeniyle MODY’li bireylerin de obez olabileceği akılda tutulmalı ve direk Tip 2 DM ile bağdaştırılmamalıdır. Renal problem öyküsü olan ve antikor negatif DM tanısı alan hastalarda HNF1 β düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite , MODY ,HNF1β, Diyabetes Mellitus

**P-19 Nadir Bir Sendrom: Coffin Siris Sendromu-6**

**Murat Öcal**<sup>1</sup>, Didem Yıldırımçakar<sup>1</sup>, Kadri Karaer<sup>2</sup>, Gökhan Ozan Çetin<sup>2</sup>, Selda Ayça Altıncık<sup>1</sup>, Bayram Özhan<sup>1</sup>

1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı  
2 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

**Amaç:** Coffin Siris Sendromu-6 (CSS6), AT-Rich Interaction Domain-containing protein 2 (ARID2) geni işlev kaybı mutasyonu sonucu gelişen ve 2015 yılında tanımlanmış bir sendromdur. Şimdiye kadar 14 hasta bildirilmiştir. Olgumuz, CSS-6 ve Tip 1- diyabetes mellitus (Tip-1 DM) birlikteliğinin bildirildiği ilk hasta olması nedeniyle sunuldu. **Olgu:** On dört aylık kız olgu polikliniğimize boy kısalığı nedeniyle başvurdu. Sorunsuz bir gebelik ardından miadında doğan ve özgeçmişinde özellik bulunmayan olgunun anne-baba arasında akrabalık yoktu. Hastanın abisi büyüme hormonu (BH) eksikliği tanısıyla tedavi almaktaydı. Fizik muayenesinde kaba yüz görünümü, geniş alnı, basık burun kökü, düşük kulağı ve yüksek damağı olup boyu 68 cm (SDS: -3,21) ölçüldü. Boy kısalığına yönelik yapılan birinci basamak tetkikleri normal olup, IGF-1 değeri düşük (SDS -3,19), IGFBP-3 normal (SDS 0,48), kemik yaşı 9 ay ile uyumlu olarak saptandı. Hastamızın izlemdeki oksolojik ölçümleri Tablo-1’de özetlendi. Karyotipi 46,XX saptanan hastanın yapılan SHOX mikrolezyon testi normal sonuçlandı. İki yaşında yapılan BH uyarı testlerinde zirve yanıtı 6,72 ug/L saptandı ve BH tedavisi başlandı. Hipofiz görüntülemesi normaldi. BH tedavisinden 4 ay sonra diyabetik ketoasidoz tablosuyla başvuran, anti GAD, adacık hücre antikoru ve anti insülin antikoru pozitif saptanan hastaya Tip-1 DM tanısı ile tedavi başlandı. Sendromik yüz bulguları (Resim-1), entelektüel geriliği olan, abi ve babasında da benzer atipik yüz ve klinik bulguları olan olguya tüm ekzom sekans analizi yapıldı. ARID2 geni ekzon 15’te heterozigot patojenik varyant (c.3298C>T, p.Gln1100Ter) saptandı. Hastamızda var olan tipik yüz bulguları, boy kısalığı, konuşma gecikmesi, entelektüel yetersizliği ve anksiyetesi CSS6 ile uyumlu idi. **Sonuçlar:** Bilgimize göre literatürde CSS6 ile Tip-1 DM birlikteliği bildirilmemiştir. Olgumuzdaki bu nadir durumun sendromdan bağımsız bir birliktelik olabileceği gibi sendromun yeni bir bulgusu da olabileceği düşünüldü. Ayrıca ARID2 gen mutasyonlarının hepatoselüler karsinom gibi bazı kanserlere yatkınlık oluşturması nedeniyle hastanın ve benzer fenotipli aile bireylerinin genetik çalışması ve yakın takibi planlandı.

**Anahtar Kelimeler:** Coffin Siris Sendromu, diyabetes mellitus, entelektüel gerilik, boy kısalığı



## P-20 Pou1F1 Geninde Bileşik Heterozigot Varyanta Bağlı Konjenital Hipopituitarizm Tanısı Alan İki Kardeş

**Özge Köprülü<sup>1</sup>**, Hakan Gürkan<sup>2</sup>

1 Tekirdağ Dr. İfc Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Tekirdağ  
2 Trakya Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne

Giriş: POU1F1, ön hipofiz hücrelerinin farklılaşmasında görev alan transkripsiyon faktörlerinden biridir ve eksikliği kombine hipofizer yetmezliğe neden olur. Büyüme hormonu, tiroid hormonu ve prolaktin en sık etkilenen hormonlardır. En sık başvuru şekli ise büyüme geriliği ve santral hipotiroididir. Bu çalışmamızda boy kısalığı ile başvuran ve POU1F1 geninde bileşik heterozigot varyant saptanan iki kardeşi sunmayı amaçladık. Olgu 1: 8 yaş 8 ay erkek olgu, boy kısalığı nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünde büyüme geriliğinin ilk kez 9 aylıkken fark edildiği öğrenildi. Özgeçmişinde miadında 3360 gr olarak doğduğu, doğum sonrasında sorun olmadığı öğrenildi. Soygeçmişinde anne-baba arasında akrabalık yoktu, 8 aylık kız kardeşinde de büyüme geriliği mevcuttu. Fizik bakısında; vücut ağırlığı 24,7 kg (-0,79 SDS), boy 114 cm (-2,99 SDS) idi. Hedef boy: 175,5 cm (-0,19 SDS) idi. Burun kökü basık, alın geniş ve çıkıktı. Diğer sistem bakıları olağandı. Puberte Tanner evre 1 ile uyumlu, testisler skrotumda palpable idi. Tiroid bezi nonpalpable idi. Laboratuar incelemesinde kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, iyonları normal sınırlardaydı, Çölyak antikorları negatifti. Hormon profilinde TSH: 2,3 mIU/ml (N:0,7-5,97), serbest T4: 0,94 ng/dl (N:0,96-1,77), IGF-1: 30 ng/ml (-2,6 SDS), IGF-BP3: 1075 mcg/ml (-2,7 SDS), Prolaktin: 10 mcg/L (N:5-10), Kortizol: 23,5 mcg/dL (N: 6,02-18,4) saptandı. Kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre 7-8 yaş ile uyumlu idi. Olgunun izleminde düşük sT4 değerine rağmen artış göstermeyen TSH değeri ile (TSH: 1,67 mIU/ml, sT4: 0,88 ng/dl) santral hipotiroidi tanısı konularak L-Tiroksin (25 mcg/g) tedavisi başlandı. IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri oldukça düşük saptanan olguya Büyüme hormonu (BH) uyarı testi uygulandı ve zirve BH değeri 0,44 ng/ml olarak saptandı. Olgu 2: İlk vakanın kız kardeşi olan 8,5 aylık olgu, büyüme geriliği nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde miadında 2980 gr doğduğu, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu dışında özellik olmadığı öğrenildi. Soygeçmişinde anne-baba arasında akrabalık yoktu. Fizik bakısında; vücut ağırlığı 6,1kg (-3,88 SDS), boy 63 cm (-4,6 SDS) idi. Hedef boy: 162,5 cm (-0,19 SDS) idi. Burun kökü basık, alın geniş ve çıkıktı. Diğer sistem bakıları olağandı. Puberte Tanner evre 1 ile uyumlu, tiroid bezi nonpalpable idi. Laboratuar incelemesinde kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, iyonları normal sınırlardaydı, Çölyak antikorları negatifti. Hormon profilinde TSH: 0,2 mIU/ml (N:0,7-5,97), serbest T4: 0,8 ng/dl(N:0,96-1,77), IGF-1: 3 ng/ml (-3,7 SDS), IGF-BP3:761 mcg/ml (-0,8 SDS), Kortizol: 22,3 mcg/dL (N: 6,02-18,4), Prolaktin: 9 mcg/L (5-10) saptandı. Kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre 1 yaş ile uyumlu idi. Olguya düşük sT4 değerine rağmen artış göstermeyen TSH değeri ile santral hipotiroidi tanısı konularak L-Tiroksin tedavisi (12,5 mcg/g) başlandı. IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri oldukça düşük saptanan olguya Büyüme hormonu (BH) uyarı testi uygulandı ve zirve BH değeri 0,23 ng/ml saptandı. Hipofiz MRG normal olarak raporlanan ve izlemde büyüme hızları da yetersiz olan olgulara BH eksikliği tanısı konularak tedavi başlandı. İki kardeşte kombine hipopituitarizm tanısı ile genetik analiz yapıldı. POU1F1 geninde bileşik heterozigot varyant saptandı; c.688G>A ve c.438A>T (novel varyant). Segregasyon analizi henüz sonuçlanmadı. Sonuç: Konjenital hipopituitarizm, büyüme geriliğinin oldukça nadir bir nedenidir. Genetik tanı yöntemleri sayesinde günümüzde birçok hastalık daha erken tanı almaya başlamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** hipopituitarizm, POU1F1, boy kısalığı, Büyüme hormon eksikliği

## P-21 Şiddetli Hipoglisemi ile Seyreden Klasik Laron Sendromlu Bir Olgu: Ghr Geninde Yeni Bir Missens Mutasyon

İsmail Dündar<sup>1</sup>, Ayşehan Akıncı<sup>1</sup>, Emine Çamtosun<sup>1</sup>, Nurdan Çiftçi<sup>1</sup>  
1 İnönü Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Endokrin Bd

Giriş: Laron sendromu (LS), primer büyüme hormon direnci veya duyarsızlığı olarak tanımlanan otozomal resesif kalıtmı nadir bir hastalıktır. Vaka: 19 aylık kız hasta, boy kısalığı şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde; doğum ağırlığı 3420 gr (1,63 SDS), boy 47 cm (-1,13 SDS) ve normal spontan vajinal yolla doğmuş. Soy geçmişinde anne babanın birinci derece kuzen oldukları ve 2 kuzeninde Laron sendromu öyküsü olduğu ve tanıların genetik olarak doğrulanmadığı öğrenildi. Öyküsünde doğumundan beri boyunun akranları gibi uzamadığı öğrenildi. Muayenesinde; boyu 54,5 cm (-3,65 SDS), ağırlığı 5,5 kg (-1,55 SDS) ve baş çevresi 39 cm -2,11 SDS idi. Baba ve annenin boyu sırasıyla 167,5 cm (-1,41 SDS) ve 151,5 cm (-1,98 SDS) idi. Fizik muayenesinde hipoplastik burun köprüsü, frontal çıkıntı, küçük mandibula, mavi sklera, küçük el ve ayaklar, küçük ekstremiteler görüldü. Abdominal ultrasonografisi ve kardiyak değerlendirmesi normaldi. Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, kan pH'ı, tiroid fonksiyon testleri normaldi. Açlık kan şekeri (44 mg/dL) düşüktü Tanıda yüksek bazal serum GH seviyesi (> 50 ng/mL), düşük serum IGF-I (<15 ng/mL) ve IGFBP-3 (<0,54 ng/mL) seviyesi saptandı. Klinik prezentasyonu ve laboratuvar değerleri LS ile uyumluydu. Yapılan genetik incelemesinde GHR geninde ekzon 4’de homozigot c.173C>T (p.Ser58Leu) varyasyonu saptandı. Hem annesi hem de babası aynı varyasyon için heterozigot taşıyıcıydı. Olguya 0,08 mg/kg/gün 0,08 mi, günde 2 dozda subkutan enjeksiyonla mecasestermin (IGF-I) tedavisi başlandı Ancak tedavi ile birlikte ciddi semptomatik (bilinç bulanıklığı) ile kan şekerleri 25 mg/dL’ye kadar düştü. Bunun üzerine hastaya çiğ mısır nişastası içeren kompleks karbonhidrat diyeti başlandı, sonrasında kan şekerleri 60 mg/dl’nin üzerinde seyretmektedir. rh-IGF-1 tedavisi hipoglisemi durumuna göre titre edilmektedir. Tartışma: Hastamız klasik BH duyarsızlık sendromu (BHDS) fenotipi ve laboratuvar bulguları olan tipik bir LS vakasıydı. LS’li hastalar standart bir doğum ağırlığına ve boyuna sahiptir ve postnatal dönemde şiddetli büyüme yetersizliği görülür. Etkilenen olgularda frontal bossing, hipoplastik burun kökü, küçük yüz, mavi sklera, diş gelişiminde gecikme, ince ses, uyku bozuklukları, obezite, gecikmiş puberte görülebilir. Laron sendromunda tek tedavi yöntemi rh-IGF-1 tedavisidir. 2005 yılında rh-IGF-1 (Mecasermin-Increlex) tedavisi FDA tarafından onaylanmıştır. GHR geni 10 ekzonlu ve olguların büyük bir kısmı nokta mutasyonuna sahipken, az bir kısım olguda BHR gen delesyonu saptanmıştır. Bu mutasyonlar büyük oranda reseptörlerin ekstrasellüler bölgesinde lokalize bulunmuş ve bu olguların %25’inden fazlasında ekzon 4 mutasyonu saptanmıştır. Bu nedenle mutasyon taramasında ekzon 4 ilk değerlendirilmesi gereken BHR geni olarak gösterilmiştir. Olgumuzda ekzon 4’de homozigot c.173C>T (p.Ser58Leu) varyasyonu saptandı. PCR-DNA dizi analizi ile doğrulanan varyasyon ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmaktaydı, segregasyon ve fenotip ile birlikte değerlendirilince in siliko analizlere göre de patojenik olarak değerlendirildi. Hipoglisemi, LS’nin yaygın bir semptomudur ve yetişkinlikte genellikle kaybolur. rh-IGF-1 tedavisinin en sık görülen yan etkisi özellikle küçük çocuklarda hipoglisemidir. Bu nedenle rh-IGF-1 tedavisi ile birlikte LS’li olguların hipoglisemi açısından daha da yakın izlenmesi gerekmektedir. Sonuç: GHR geninde homozigot Ser58Leu novel mutasyonuna sahip LS’li bir çocuk sunuldu. rh-IGF-1 tedavisi öncesi olan hipoglisemi ataklarının sayısı ve derinliği rh-IGF-1 tedavisiyle birlikte artabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Laron sendromu, GHR geni, hipoglisemi

**P-22 Znf469 Geninde Patojenik Varyant İle Oluşan Klinik Tablo: Kırılğan Kemik Ve Kırılğan Kornea**

**Meltem Buhur Pirimoğlu<sup>1</sup>**, Şebnem Özemri Sağ<sup>2</sup>, Kadriye Cansu Şahin<sup>1</sup>, Şehime Gülsün Temel<sup>2</sup>, Erdal Eren<sup>1</sup>

1 Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Abd, Çocuk Endokrinoloji Bd, Bursa

2 Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıbbi Genetik Bd, Bursa

Giriş: Primer osteoporoz, kemik veya kırıkta sentez ve döngüsünü değiştiren mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Primer osteoporozun en sık nedeni osteogenezis imperfektadır. Kliniğimizde osteogenezis imperfekta (OI) ön tanısı ile takip edilen ancak genetik analiz ile kırılğan kornea sendromu-1 [brittle cornea syndrome-1(BCS1), MIM# 229200] tanısı alan olgu sunulmuştur. On yedi yaş kız hasta, hafif travmalar ile uzun kemiklerde 4 kez kırık olması ve DEXA’da kemik mineral yoğunluğu Z skorunun < -2 olması nedeni ile 9 yaşında iken bifosfonat tedavisi başlandı. Özgeçmişte 4 aylıkken bilateral sensörinöral işitme kaybı tanısı aldığı, infantil döneminde kalça displazi nedeni ile takip edildiği, erken çocukluk döneminde ambliyopi nedeni ile göz kapama tedavisi uygulandığı öğrenildi. Olgu miyopi ve astigmatizm nedeni ile gözlük kullanıyor ve sekundum ASD nedeni ile çocuk kardiyoloji tarafından takip ediliyordu. Soygeçmişinde anne-baba arasında birinci derece akraba evliliği vardır, baba ve erkek kardeşinde işitme kaybı, anne ve erkek kardeşinde 1 kez major travma ile kırık öyküsü mevcuttu. Fizik Muayene: Ağırlık 53,6 kg (SDS: -0,51), boy 163,5 cm (SDS: 0,15), vücut kitle indeksi 20,05 kg/m<sup>2</sup> (SDS: -0,66), mavi sklera, dentinogenezis imperfekta, pektus ekskavatum, hafif skolyoz, parmak eklemleri, el bileği, dirsek, diz eklemlerinde hiperelastisite, ciltte hiperelastisitesi mevcut, pubertesi Tanner evre 5. Klinik bulguları ile OI düşünülen olgunun takip ve tedavisine devam edildi. Klinik ekzom dizi analizinde kırılğan kornea sendromu-1’e neden olan ZNF469 geninde c.8908C>T (p.Arg2970\*) homozigot “muhtemel patojenik” varyant (NM\_001127464.2) saptandı. Bu varyant HGMD Professional 2021.4’te tanımlanmamış, toplumsal veri bankalarında (ExaC, ESP, 1000G) görülmemiş, ClinVar veri tabanında bildirilmemiş, Franklin by Genoox veri tabanında ve Varsome ACMG-2015 klasifikasyonuna göre muhtemel patojenik varyant olarak bildirilmiştir. Öngördürücü programlar bu varyantı DANN: 0.9849, GERP Skoru: 4.98, SIFT: “zarar verici”, Mutation Taster: “hastalık yapıcı” olarak öngörmüştür. Sanger dizi analizi ile de hastanın bu varyantı taşıdığı doğrulanmıştır. Ailenin segregasyon analizi devam etmektedir. Genetik analiz sonrası hastanın göz muayenesi yeniden yapıldı ve korneanın ince olduğu görüldü. Göz hastalıkları bölümü tarafından takibe devam edilmesi ve gözü travmadan koruması önerildi. Sonuç: Kırılğan kornea sendromu, Ehler-Danlos Sendromu’nun bir alt sınıfı olup, ZNF469 genindeki veya PRDM5 genindeki homozigot veya birleşik heterozigot varyantlar sonucu ortaya çıkar. Mavi sklera, ince kornea, hafif travma ile korneal yırtılma, keratokonus veya keratoglobus, işitme kaybı, ciltte hiperelastisite, eklemlerde hipermobilite ile karakterizedir. Literatürde 50’ye yakın kırılğan kornea sendromu-1 tanısı alan olgu bildirilmiştir ve bu olguların %11’inde kemik kırılğanlığının da arttığı gösterilmiştir. Tartışma: Primer osteoporozda genetik analiz yöntemleri ile sorumlu genin saptanması olguların kemik dışı komplikasyonlar açısından da takibinde yol gösterici olması nedeni ile önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** osteoporoz, osteogenezis imperfekta, kırılğan kornea, ZNF469

### P-23 Polidaktininin Eşlik Etmediği Pallister-Hall-Like Sendromu Olgusu

**Sevcan Tuğ Bozdoğan<sup>1</sup>**, Muhammed Burak Bereketoğlu<sup>1</sup>, İbrahim Boga<sup>1</sup>, Fatih Gürbüz<sup>2</sup>,  
Atıl Bişgin<sup>1</sup>

1 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi Ve Klinikleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Ve Çukurova Üniversitesi Agentem (Adana Genetik Hastalıklar Tanı Ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye

2 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Giriş Hedgehog (HH) sinyal yolağı, embriyonik dönemde birçok organın gelişiminde ve organizasyonunda rol alan evrimsel olarak korunmuş önemli sinyal yollarından biridir. Bu yolak özellikle primer silyumun sinyal iletiminde oldukça kritik rol oynamaktadır. SMO proteini, HH yolağını düzenleyen hücre dışı G proteini kenetli reseptörlerden biridir. PTHC1 tarafından inaktive halde bulunurken, HH ligandları, PTCH1 reseptörlerine bağlandığında SMO, GLI1/2/3 transkripsiyon faktörlerini bağlayan SUFU proteinini inhibe ederek HH yolağında aktif rol alan genleri transkripte etmektedir. Bu yolağın disregülasyonu ise insanlarda kanserlere ve malformasyonlara neden olabilmektedir. SMO genindeki homozigot patojenik varyantlar hipotalamus hamartomu, post-aksiyel polidaktili ve iskelet displazisine yol açan Pallister-Hall-Like Sendromuna neden olmaktadır. Bu çalışmamızda farklı klinik bulgularla seyreden Pallister-Hall-Like Sendromu olgusu sunulacaktır. Vaka Yedi yaşında kız hasta boy kısalığı şikayetiyle genetik polikliniğimize başvurmuştur. Ayrıntılı anamnezinde mental ve motor gelişimin normal olduğu ancak doğumdan sonra boy uzamasının geri kaldığı, 4 yaşındayken 3 ay büyüme hormonu replasman tedavisi uygulandığı öğrenildi. Ayrıca her iki üst ekstremitede tekrarlayan dislokasyon öyküsü mevcuttu. 37 haftalık doğan hastanın doğum ağırlığı 2580gr (SD:-0.65), boyu 47cm (SD:-0.29), baş çevresi 32 cm(SD:-0.72)’di ve bilateral koanal atrezisi bulunmaktaydı. Aile öyküsünde ebeveynlerin 1. derece kuzen olduğu, 13 yaşında sağlıklı bir abisi olduğu ve ailede özellikli hastalık öyküsü bulunmadığı öğrenildi. Dokuz yaşındayken yapılan fizik muayenesinde ekstremitelerinde akromezorizomelik kısalık mevcut olup boyu 102.8 (SD:-5,26) cm, kilosu 17kg (SD:-3,48), baş çevresi 49cm(SD:-2,44) idi. Üst segment boyu 62.8 cm, alt segment boyu ise 40 cm olup üst/alt segment oranı 1.57 olarak tespit edildi. Dismorfik açıdan değerlendirildiğinde retromikrognati, dar filtrum, maksiller hipoplazi, antevert burun, mikrostomi, mikroglossi, mandibular epulis ve diş anomalileri görüldü. Hastanın ekstremitte grafilerinde brakidaktili, koni şeklinde epifiz, uzun kemiklerde kısalık, epifizlerde genişleme ve metafizlerde şeffaflık ile sklerotik değişiklikler gözlemlendi. Torakal grafisinde kısa ve metafizyel olarak kupa şeklinde genişlemiş kostalar, lateral vertebral grafisinde ovoid vertebralar izlendi. Pelvis grafisinde asetabular çatıda irregülerite, femur boynunda kısalık ve başında diğer uzun kemiklerde de gözlenen epimetafizyel değişiklikler görüldü. Kafatası grafisinde mikrosefali ve dövülmüş bakır manzarası izlendi. Abdominal USG’sinde uterus hipoplazisi tespit edildi. Kromozom analiz sonucu ise 46,XX olan hastadan etyolojiyi belirlemek üzere tüm ekzom dizileme planlandı. Metot ÇÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalına başvuran hastamızın 2020 yılında genetik etyolojisini aydınlatmak amacıyla tüm ekzom dizileme yapılarak CLC-Workbench biyoinformatik analiz aracı ile değerlendirmeler yapıldı. Sonuç Tüm ekzom analizi sonucunda NPR2 geninde heterozigot c.2260C>T(p.R754W) varyantı tespit edilmiş olup yapılan aile taramasında annede de aynı varyantın heterozigot olarak saptanması nedeniyle patojen varyant olarak düşünülmedi. Ayrıca SMO geninde homozigot c.1285A>T(p.I429F) varyantı tespit edilmiş olup hastaya Pallister-Hall-Like Sendrom tanısı konularak aileye genetik danışmanlık verildi. Hastanın sağaltımı açısından planlanan beyin MR’ında T1 sekansta sagittal kesitte hipotalamus hamartomu tespit

*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

edilmiş olup hamartomun kliniğe herhangi bir etkisi görülmemiştir. Pallister-Hall-Like Sendrom tanısı alan hastamız literatürdeki 13. olgudur. Literatürde polidaktili bütün vakalarda bildirilmiştir ancak bizim vakamızda gözlenmemiştir. Benzer özellik gösteren diğer iskelet displazilerinin ayırıcı tanısında Pallister-Hall-Like Sendromu’nun da düşünülmesi gerekliliğini ortaya koyan vakamız tüm ekzom analizlerinin hastalıkların etyolojisinin aydınlatılması açısından önemine de vurgu yapmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Pallister-Hall-Like Sendrom, SMO, tüm ekzom dizileme



**P-24 Neonatal Kırıklarla Prezente Olan Osteogenesis Imperfecta Olgusunda P3H1  
Geninde Saptanan Homozigot Novel P.Leu149Arg Değişimi**

**Emine Çamtosun**<sup>1</sup>, İsmail Dündar<sup>1</sup>, Ayşehan Akıncı<sup>1</sup>, Nurdan Çiftci<sup>1</sup>  
1 İnönü Üniversitesi

Neonatal kırıklarla prezente olan osteogenesis imperfecta olgusunda P3H1 geninde saptanan homozigot novel p.Leu149Arg değişimi Giriş: Osteogenesis imperfekta (OGİ), kemik kırılabilirliği ve düşük kemik kütlesi ile karakterize bir bağ dokusu bozukluğudur. Çoğu OGİ formu, Tip1 kollajenin alfa zincirini kodlayan iki gendeki (COL1A1, COL1A2) otozomal dominant defektlere sekonder gelişir. Otozomal resesif kalıtılan OGİ-TipVIII ise, kollajen biyosentezi, katlanması ve birleştirilmesinde görevli P3H1 (LEPRE1) geninin biallelik defektlerine bağlı ortaya çıkmaktadır. Olgularda beyaz sklera, ciddi büyüme geriliği, iskelet mineralizasyonunda aşırı yetersizlik ve geniş metafizler görülmektedir. Burada, P3H1 geninde novel homozigot varyasyon saptanan bir OGİ-TipVIII olgusu sunulmuştur. Olgu: 12 yaş 9 aylık erkek hasta, ilk kez yeni doğan döneminde her iki bacakta düşük travmayla oluşan kırık yakınması ile dış merkeze başvurmuş, hastaya OGİ tanısı konularak parenteral pamidronat tedavisi başlanmıştı. Tedavi altında alt ve üst ekstremitelerde kırıkları 9,5 yaşına kadar devam eden hasta ilk kez 10,5 yaşında kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede vücut ağırlığı SDS: -1,48SD, Boy SDS: -2,24SD, Hedef boy SDS: -1,93SD saptandı. Pubertesi evre 2 olan hastanın sağ dirseğinde hafif deformite ve sol bacağına hafif kısalık vardı. Skleraları ve diş mineleri normal görünümdeydi. Direkt grafilerinde vertebralarda yükseklik kaybı yoktu, skolyoz mevcuttu. DEXA Z-skoru: -1,3SD hesaplandı. Hastanın parenteral pamidronat tedavisine devam edildi. Hastada COL1A1 VE COL1A2 genlerinde patojenik varyasyon saptanmadı. Daha sonra çalışılan bağ dokusu hastalıkları genetik panelinde P3H1 geninde homozigot c.446T>G (p.Leu149Arg) değişimi saptandı. PCR-DNA dizi analizi ile doğrulanan varyasyon ACMG kriterlerine göre VUS olarak sınıflandırılmaktaydı, in siliko analizlere göre de hastalık nedeni olabileceği bildirilmişti. Birinci derece kuzen olan ebeveynlerden segregasyon için genetik analiz gönderildi. Sonuç: Neonatal başlangıçlı OGİ tanısıyla izlenen hastada P3H1 geninde c.446T>G (p.Leu149Arg) homozigot novel değişimi saptandı. Tedavi altında 9,5 yaşına kadar kırıkları devam etmiş olsa da hastanın ciddi deformitelerinin olmaması parenteral pamidronat tedavisine yanıt verdiğini düşündürmektedir. Ebeveynleri akraba olan OGİ olgularında OR kalıtılan genetik nedenler de ayırıcı tanıda yer almalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** osteogenesis imperfecta, osteoporoz, çocuk, P3H1, LEPRE1, pamidronat



**P-25 Nadir Bir Mody Nedeni; Yenidoğan Döneminde Semptomsuz Abcc8 Geninde Homozigot Patojenik Varyant**

**Avşe Yaşar**

S.B Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği

Giriş: Homozigot ABCC8 mutasyonu olan hastalar yenidoğan döneminde konjenital hiperinsülinizm ile başvurabilir, hiperinsülinizm klinik şiddet ve başvuru yaşı açısından değişkenlik gösterebilir ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde diyabete neden olabilir. Tıbbi olarak tedavi edilen homozigot ABCC8 mutasyonu olan hastalarda, uzun yıllar sonra diyabet gelişme riski olduğundan uzun süreli takip edilmelidir. Burada, yedi yaşından beri diyabet nedeni ile takip edilen, 11 yaşında ABCC8 geninde missense homozigot c.4294A>C (p. Ser1432Arg) patojenik varyasyonu saptanan bir hastayı yenidoğan döneminde bulgu vermeyen homozigot ABCC8 mutasyonu olması nedeniyle sunmak istedik. Olgu: Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan ebeveynlerden, sorunsuz bir gebelik sonrası miadında 2850gr doğan ve özgeçmişinde özellik saptanmayan kız hasta yedi yaşında tesadüfen bakılan kan şekeri yüksekliği ve glikozüri olması nedeni ile tarafımıza başvurdu. Hastanın poliüri, polidipsi şikâyeti yoktu. Üçüncü kuşak akrabalarında tip 2 diyabet mevcuttu. Fizik muayenede herhangi bir klinik anormallik bulunmadı; nörolojik ve gelişimsel durumu yaşına uygundu. Boy ve kilosu 50 persentildeydi. Laboratuvar incelemesinde glukoz:159 mg/dl, glikozüri:3+, insülin:6.2µUI/mL, C-peptit:0.95ng/mL, HbA1c:6.9, diyabet otoantikörleri negatifti. Her iki ebeveyn normal açlık kan şekeri ve HbA1c seviyelerine sahipti. Kan şekeri takipleri açlık kş:<135mg/dl, tokluk kş:<160mg/dl olan hastaya insülin tedavisi başlanmadı, diyabetik diyet verildi. MODY düşünülen hastaya GCK dizi analizi normal saptandı. Takibinin dördüncü yılında HbA1c:13.4 ve kan şekerleri yüksek seyreden hastanın çoklu doz insülin ihtiyacı gelişti. Hastadan MODY paneli yeni nesil dizi analizi yöntemiyle dizilendi. Genetik sonucunda ABCC8 geninde missense homozigot c.4294A>C (p. Ser1432Arg) patojenik varyasyon saptandı. Ebeveynlerden genetik analiz için örnek alındı. Hastaya mevcut insülin dozları azaltılıp, glibenklamid 0.05mg/kg/gün başlandı. Hastanın bir hafta sonraki kontrolünde bolus insülini sadece öğlen yaptığı, bolus ve bazal insülin ihtiyacının yarı yarıya azaldığı ve düşük doz glibenklamid tedavisi ile kan şekerlerinin regüle olduğu görüldü. Glibenklamid dozu 0.06mg/kg/gün ‘e arttırıldı ve kan şekeri ölçümüne göre dozun titre edilmesi planlandı. Sonuç: ABCC8 geninde homozigot, heterozigot veya compound heterozigot mutasyonların olabildiği ve çok farklı fenotiplerle sonuçlanabileceği bilinmektedir. İlginç bir şekilde yenidoğan döneminde hiçbir öyküsü olmayan, sadece üçüncü kuşak akrabalarında diyabet öyküsü bulunan, çocukluk döneminde tesadüfen hafif hiperglisemi saptanan ve ozmotik semptomları bulunmayan, adolosan döneme geldiğinde glukoz intoleransından aşikâr insülin bağımlı diyabete ilerleyen ve sülfonilüreye cevap veren vakamızı nadir klinik fenotip varyasyon olması sebebiyle sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** MODY, DİYABET, HİPERGLİSEMİ

**P-26 Komplet Gonadal Disgenezi Tanılı 46 Xy Karyotipli Hastada Sry Geninde Yeni Tanımlanmış Mutasyon: C.372C>G**

**Zümrüt Kocabey Sütçü**<sup>1</sup>, Mustafa Doğan<sup>2</sup>, Seyithan Özaydın<sup>3</sup>

1 Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrin Bölümü

2 Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı

3 Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Cerrahi Ana Bilim Dalı

46, XY Gonadal disgenezi (GD), erken testis gelişiminde rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin mutasyon ve doz farklılıklarına bağlı olarak gelişen heterojen bir hastalık grubudur. Sorumlu genin eksprese olduğu organlara göre mutasyon varlığında izole cinsiyet gelişim bozukluğu olduğu gibi adrenal yetersizlik, böbrek anomalileri, komplomelik displazi, talasemi de eşlik edebilmektedir. Kız fenotipiyle doğan ve büyütülen 14 yaş 8 aylık hastamız 3 yıl önce olan meme gelişimi ve kıllanmaya rağmen adet görmeme şikayetiyle başvurdu. Aralarında akrabalık olmayan anne babanın üçüncü çocuğu olup aile ağacında benzer yakınması olan yoktu. Fizik muayenesinde; dismorfik bulgusu olmayıp vücut ağırlığı 66 kg (95 P), boyu 170 cm (95 P), kan basıncı 110/70 mmHg, pubertesi Tanner Evre 3 ile uyumlu idi. Dış genital haricen kız görünümde olup genital bölgede pigmentasyon artışı, palpabl gonad ve labial füzyonu yoktu, kliteromegali saptanmadı. Laboratuvar verilerinde, FSH 40,6 U/L, LH 15,6IU/L, estradiol< 10 pg/ml, ACTH 32 ng/L, kortizol 15 µg/dL, DHEA S04 248 µg/dL, anti müllerian hormon 0.48 ng/ml (46XY için referans ; 1.1- 69,4 ng/ml) idi. Ultrasonografik görüntüleme Mülleryen yapılar yoktu, MR de ise atrofik uterus görülürken overler ayırt edilemedi. Periferik kan kromozom analizi 46, XY bulundu. Eşlik eden anomaliler açısından bakılan renal ultrasonografisinde sağ böbreğin pelvik yerleşimli olduğu görüldü, nefrolojiden takip ediliyor. Kız olarak büyütülen ve psikiyatrik muayenesinde kız cinsiyet yönelimi bulunan hastaya östrofen tedavisi başlandı. İzole 46 XY Gonadal disgenezis ön tanılı hastada SRY gen analizinde yeni tanımlanmış c.372C>G (p.Tyr124Ter) mutasyonu saptandı. Konsey kararı ile artmış malignite riskinden ötürü profilaktik gonadektomi uygulandı ve patolojisi disgerminom ile uyumlu geldi. Hasta onkoloji ve cerrahi ile birlikte izlenmektedir. Primer amenore yakınmasıyla başvuran hastalarda ayırıcı tanıda gonadal disgenezi unutulmamalıdır. Eşlik edebilen organ tutulumları nedeniyle multidisipliner yaklaşım gerektirir. Artmış malignite riski nedeniyle gonadektomi önerilmektedir

**Anahtar Kelimeler:** 46 XY Cinsiyet gelişim bozukluğu, SRY gen, Disgerminom, yeni mutasyon

**P-27 46 Xy Cinsiyet Gelişim Bozukluğunun Nadir Bir Nedeni: Kennerknecht Sendromlu Bir Olgu**

**Fatma Yavuzyılmaz**<sup>1</sup>, İlknur Arslanoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Düzce Üniveristesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Düzce

**GİRİŞ:** İnsan cinsiyet gelişimi, gebeliğin altıncı haftası civarında başlayan, agonistik ve antagonistik efektörlerin etkileşimini yeterli bir dozda ve hassas bir düzende yöneten aktif bir moleküler sinyal zinciridir. Bu yol, başlangıçta çift potansiyelli bir gonadı bir yumurtalığa veya testise dönüştürür. Cinsiyet gelişimi bozuklukları (CGB), genellikle bu yolaklar içindeki anahtar moleküllerdeki genetik mutasyonlar nedeniyle bu süreçlerin bozulmasından kaynaklanır. PPP2R3C'deki homozigot varyantların 46 XY cinsiyet gelişim bozukluğu, mental retardasyon, boy kısalığı ve multipl ekstragonadal malformasyona neden olduğu Kennerknecht ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1995 yılında bildirilmiştir. OLGU: İlk olarak 6 yaşında boy kısalığı ve TSH yüksekliği nedeniyle tarafımıza yönlendirilmiş. Dismorfik yüz görünümü ve eşlik eden fallot tetralojisi, sağ renal agenezi, sensörinöral işitme kaybı gibi bulguları olması nedeniyle istenen kromozom analizi 46,XY olarak saptanmış. Dış genital görünümü kız cinsiyet ile uyumlu olan hastanın 2011 yılında 3 yaşında çekilen pelvik USG'sinde 8\*5\*4 mm boyutunda uterus ile uyumlu olabilecek görünüm saptanmış ve overler izlenememiş. Tetkiklerinde LH: 5,61 mIU/L FSH: 40,65 MIU/L primer gonadal yetmezlik saptanmış. Etiyolojiye yönelik olarak istenen tüm ekzon dizilemede hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkili, hastanın kliniği ile uyumsuz, PROKR2 geninde klinik önemi bilinmeyen c518T>G/p.Leu173Arg heterozigot varyantı saptanmıştır. 14 yaşında kontrol için başvurusu sırasında vücut ağırlığı: 39,2 kg (-2,51 SD), boy 131 cm(-5,03 SD) olup sekonder cinsiyet karakteri gelişimi yoktur. Laboratuvar tetkiklerinde LH 33 mIU/mL, FSH 57,75 mIU/mL, Total testosteron: 0,03 ng/ml, E2 <5 pg/ml, 17-OH Progesteron 0.19 ng/mL, Androstenedion 1,18 ng/mL, Dihidrotestosteron 3 ng/L, Anti-Mullerian Hormon <0,01 ng/ml saptanmıştır. SONUÇ: 46 XY cinsiyet gelişim bozukluğu nedeniyle takip edilen olgumuzda ekstragonadal bulguları ve sendroma özgü dismorfik yüz görünümü nedeniyle Kennerknecht sendromu olduğu düşünülmüş ve PPP2R3C dizi analizi istenmiştir. Moleküler tanısı henüz çıkmamıştır. Benzer yüz görünümü olan ve tek böbrekli olduğu öğrenilen kız kardeşinin de çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. İnsan cinsel gelişiminde yer alan faktörler hakkındaki bilgilerin çoğu, cinsel gelişim bozuklukları olan nadir vakalarla ilgili çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Olgumuzu bu nadir vakalardan biri olması nedeniyle paylaşmak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Cinsiyet gelişim bozukluğu, PPP2R3C, Kennerknecht sendromu

**P-28 İskelet Gelişim Bozukluğunun Nadir Bir Nedeni: Steel Sendromlu Bir Olgu**

**Fatma Yavuzylmaz<sup>1</sup>**, İlknur Arslanoğlu<sup>1</sup>, Recep Eröz<sup>2</sup>

1 Düzce Üniveristesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Düzce

2 Düzce Üniveristesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Düzce, Aksaray Üniversitesi  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Aksaray

**GİRİŞ:** Steel sendromu, öncelikle iskelet sistemini etkileyen ve otozomal resesif bir kalıtım tarzı izleyen nadir bir genetik bozukluktur. **OLGU:** 2 yaşında kız hasta boy kısalığı ve bilateral kalçalarda eksternal rotasyon nedeniyle Ortopedi polikliniğinden tarafımıza yönlendirildi. Özgeçmiş: 36 gh'da CS ile 1950 gr sorunsuz olarak doğmuş. İşitme taraması testinden kalması üzerine yapılan Kulak Burun Boğaz muayanesinde sağ kulakta hafif sensörinöral işitme kaybı saptanmış. İlk 6 ay içinde ayaklarda pes ekinovarus şeklinde basış kusuru başlamış. Ve yürümeye başladıktan sonra belirginleşen bilateral kalçalarda eksternal rotasyon, femur başı epifiz gelişme geriliği mevcut. Soygeçmiş: 42 yaşında anne ve 30 yaşında babanın ikinci çocuğu, abisi sağlam sağlıklı. Halasında gelişimsel kalça displazisi mevcut. Fizik Muayane: Belirgin gözler ve grimsi sklera, frontal bossing, hafif aşağı eğimli palpebral fissürler, hafif uzun filtrum, kısa ve geniş burun kökü, hipertelorizm dismorfik yüz görünümü mevcuttu. Vücut ağırlığı 9,8 kg (-1,59 SD), boy 75 cm (-3,38 SD), baş çevresi 45 cm (-2,21 SD) idi. Bilateral kalçalarda eksternal rotasyon mevcut. Tetkikler: Ca 10,55 mg/dl, fosfor 4,32 mg/dl, Alkalen fosfataz 223 IU/l, 25 OH vit D 35,27 ng/ml idi. Array analizinde delesyon duplikasyon saptanmadı. FGFR23 dizi analizinde mutasyon saptanmadı. Tüm ekzon dizi analizinde: COL27A1 geninde homozigot, olası patojen c.4152+1G>A varyantı tespit edilmiştir. Bu varyant daha önce bildirilmemiş olup ACMG kılavuzlarına göre splice (ekzon/intron kesişim) bölgesinde yer aldığından hasarlayıcı etkisi olabileceği belirtilmiştir. Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı ebeveynlerinde hedef bölge Sanger dizi analizinde aynı mutasyon heterozigot olarak saptanmıştır. **SONUÇ:** Bu sendrom ilk olarak Steel ve arkadaşları tarafından 1993 yılında konjenital bilateral kalça ve radyus başı çıkıkları, skolyoz, kısa boy ve pes kavus dahil olmak üzere iskelet anomalileri olan 23 Porto Rikolu çocukta bildirmiştir. Literatürde şimdiye kadar bildirilmiş 50 hasta olup, bildiğimiz kadarıyla ülkemizde bildirilen ilk vakadır.

**Anahtar Kelimeler:** Bilateral kalça çıkığı, COL27A1, Steel sendromu

**P-29 Diyabet Tanısı İle İzlenirken Pparg Mutasyonuna Bağlı Familial Kısmi Lipodistrofi Tanısı Alan Olgu**

**Fatma Yavuzyılmaz<sup>1</sup>**, Ilknur Arslanoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Düzce Üniveristesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Düzce

**GİRİŞ:** Lipodistrofi, genel veya kısmi yağ dokusu yokluğu ile karakterize bir hastalık spektrumu oluşturur. Sağlıklı yağ dokusunun metabolik dengenin korunmasında önemi vardır. Lipodistrofideki yağ dokusu eksikliği tipik olarak insülin direnci, hipertrigliseridemi ve ektopik yağ birikimi gibi derin metabolik bozukluklara yol açar. Nadir olmakla birlikte, son zamanlardaki genetik çalışmalar, lipodistrofinin önceden düşünülenenden daha yaygın ve klinik tanı alma oranının düşük olduğunu göstermektedir. **OLGU:** 14 yaşında kız hasta, 9 yaşında çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybetme şikayetleri ile yapılan tetkiklerinde açlık kan şekeri: 107 mg/dl, HbA1c %14,6, idrarda keton 3+ gl 3+ , kan ketonu 7,6 mmol/L saptanarak diyabet tanısı konmuş. Fizik muayanesinde VA: 58,5 kg (-0,67 SD), Boy: 151,8 cm (-1,49 SD), VKİ: 19,7 kg/m<sup>2</sup> (1,53 SD), Tanner evre 4 olan hastanın ekstremitelerde belirgin cilt altı yağ dokusu azlığı, trunkal yağlanma, boy kısalığı ve çenede belirginleşme mevcuttu. Klinik izleminde günlük insülin ihtiyacı 1,5 Ü/kg/gün seviyelerinde seyretti. İnsülin yapılan bölgelerde çok belirgin lipodistrofileri oluştu. İnsülin pompa tedavisine set yerlerinde oluşan cilt lezyonları nedeniyle devam edemedi. Trigliserid: 140-390 mg/dl, HDL: 27- 51 mg/dl arasında seyreden hastanın displidemisi mevcuttu. 5 yıllık takibi boyunca hastanın HbA1c değeri % 8,3 ile 10,2 arasında seyretmişti. Lipodistrofi sendromları düşünülerek istenen tüm ekzon dizi analizinde familial kısmi lipodistrofi ile uyumlu olarak PPARG geninde daha önce tanımlanmamış NM\_015869.5:c.614 A>G p.His205Arg heterozigot OD bir varyasyon saptandı. Ayrıca TBC1D4 geninde heterozigot daha önce tanımlanmamış Tip 2 Diyabetle ilişkili NM\_014832.5:c.335 3A>G p.Lys1118Arg ve PSTPIP1 geninde piyojenik steril artrit, piyoderma gangrenozum ve akne ile ilişkili NM\_001321137.1:c. 88G>A p.Gly30Arg OD daha önce tanımlanmamış iki varyasyon daha saptandı. Segregasyon analizi için anne ve babasından hedef bölge dizi analizi istendi. **SONUÇ:** Lipodistrofi bozukluklarının daha iyi tanınması sayesinde, hastalar ve etkilenen aile üyeleri sendromik, kardiyometabolik ve diğer anormallikler açısından uygun şekilde taranabilir ve hedefe yönelik müdahalelerle tedavi edilebilir. Ek olarak bu nadir sendromun incelenmesi ile elde edilen bilgiler toplumda sık gözlenen obezite, insülin direnci gibi yaygın patolojilerin tedavisi konusunda yol gösterici olabilir. Lipodistrofi sendromu çok nadir ve çocuğun kliniğini yeterince açıklıyor olmasına karşın, kliniği ile ilişkili iki farklı varyasyon daha saptanan özel bir olgu olması nedeniyle paylaşmak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Lipodistrofi, diyabet, PPARG

### P-30 Kırık Şikayeti Olmadan Tanı Alan Osteogenezis İmpperfekta Hastası

**Ayşen Aksoy Genç<sup>1</sup>**, Elif Saraç<sup>2</sup>, Sinem Kocagil<sup>2</sup>, Birgül Kirel<sup>1</sup>

1 1. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,  
Eskişehir

2 2. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir

Giriş: Osteogenezis imperfekta düşük kemik kitlesi ve artmış fragilite ile bilinen bağ dokusu hastalığıdır. Kemik kırılabilirliği dışında mavi sklera ve dentinogenez imperfekta bulguları eşlik edebilir. Hastalığın geniş klinik spektrumu ve kalıtım modellerine göre farklı tipleri mevcuttur. İnsidansı yaklaşık 1 /10.000 olarak kabul edilmekle birlikte daha ılımlı tiplerine tanı konulmadığı düşünülmektedir. Olgu: 12 yaş kız hasta yaklaşık 1 yıldır farkına vardığı 4-5. parmaklarda kısalık olması nedeniyle başvurdu. Özgeçmişinde özellik yok. Okul başarısı iyi. Soygeçmişinde anne-baba arasında akrabalık yok. Annede skolyoz nedeniyle operasyon öyküsü mevcut. Fizik muayenede Ağırlık :74 kg 99p SDS: 2,79, Boy: 157cm 62p SDS: 0,3, , VKİ:30 99p SDS: 2,76, . Meme evre 4, aksiller kıllanma var, pubik evre 3, menarş yok. Sağda daha belirgin olmak üzere 4-5. metacarpallarda kısalık mevcut. Yapılan tetkiklerinde TSH:2,93 uIU/ml, sT4: 1,19 ng/dl, Ca:9,61 mg/dl, P: 5 mg/dl, Mg: 0,95 mmol/L, Alb:4,12 g/dl, ALP: 311 U/L, PTH:59,8 pg/ml, 25 OH D vitamini 17 ng/ml olarak saptandı. Lipid yüksekliği ve obezite nedeniyle diyet tedavisi önerildi. D vitamini replasmanı başlandı. Hasta psödopsödohipoparatiroidizm ön tanısı ile tıbbi genetik bölümüne konsülte edildi. Hastanın karyotip incelemesi 46 XX saptandı. Yapılan CES analizinde COL1A2 geni NM\_000089.4 c.910G>A (p.Gly304Ser) varyasyonu heterozigot saptandı. VarSome veritabanında patojenik olarak değerlendirildi. Hastanın hikayesi derinleştirildiğinde hiç kırık öyküsü olmadığı, fiziksel hareketliliğinin çok az olduğu öğrenildi. Annesinin erken yaşta osteoporozunun olduğu ancak küçük yaşta geçirilen araç içi trafik kazasına bağlandığı anlaşıldı. Çekilen lateral vertebra grafisinde L1 vertebra corpusunda üst endplateoda %30 yükseklik kaybına yol açan çökme fraktürü izlendi. L1-L4 kemik mineral yoğunluğu 0,468 g/cm<sup>2</sup> SDS: -2,15 saptandı. Yapılan işitme testi normal değerlendirildi, kardiyolojik değerlendirmesi normal saptandı. Hastaya iv pamidronat tedavisi verildi ve takibe alındı. Hastanın annesi ve kardeşlerinden ileri tetkik yapılması planlandı. Sonuç: Güncel algoritmalarda geniş kapsamlı panel analizleri ( klinik ekom/tüm ekom) tek gen çalışmalarının önüne geçmekte buna bağlı olarak daha geç başlangıç gösteren hastalıklar açısından tanı takip imkanı doğmaktadır. Ön tanımızı destekleyen bulgularımız çok spesifik değilse panel çalışmak avantaj olabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Metecarpal kısalığı, osteogenezis imperfekta, yeni nesil dizi analizi,



**P-31 Karmaşık Fenotip ile Başvuran ve Klinik Ekzom Analizi ile Eş Zamanlı İki Farklı Tanı Alan Bir Olgu**

**Durdugül Ayyıldız Emecen**<sup>1</sup>, Esra Işık<sup>1</sup>, İhsan Esen<sup>2</sup>, Enise Avcı Durmuşalioğlu<sup>1</sup>, Tahir Atik<sup>1</sup>

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

2 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Dünyada en sık görülen konjenital hastalıklardan biri olan konjenital işitme kayıplarının, %50-60'ı genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır. Herediter işitme kaybı kalıtım şekline göre; farklı klinik bulguların eşlik ettiği sendromik ve nonsendromik ( izole ) işitme kaybı olarak sınıflandırılır. Sendromik işitme kaybı genetik işitme kayıplarının %30'undan sorumlu iken hastaların %70'inde izole işitme kaybı görülür. Genetik olarak heterojen bir hastalık grubu olan işitme kaybindan sorumlu şimdiye kadar 140'dan fazla gen tanımlanmıştır. Monogenik diyabet çocukluk çağı diyabetlerinin %1-6'sından sorumludur. Genetik olarak heterojen bir hastalık grubu olan monogenik diyabet ile ilişkili 40'tan fazla gen bildirilmiştir. Bu genler pankreasın  $\beta$  hücrelerinin gelişiminde, glukoz metabolizmasında, insülin yapımında, insülin sekresyonunda ya da  $\beta$  hücre apoptozisinde rol alan proteinleri kodlamaktadır. Bunların içinde en sık HNF1A genindeki mutasyonlar monogenik diyabetten sorumludur. Günümüzde yeni nesil dizi analizi yöntemleri ile yapılan hedefe yönelik geniş paneller; birden fazla hastalığın eşlik ettiği olgularda tek seferde tanı koyma imkanı sağlamakta ve erken tanı ile uygun tedavinin başlamasını hızlandırmaktadır. Bu doğrultuda klinik olarak Tip 1 diyabet ve sensörinöral işitme kaybı ile başvurup HNF1A ve GJB2 genlerinde patojenik varyantı saptanan, karmaşık fenotipi olan bir hastayı sunmayı amaçladık. Olgu: 10 yaşında kız hasta işitme kaybı ve tip 1 diyabeti olması nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Normal doğum ile terminde doğan hastaya 2 yaşında sensörinöral işitme kaybı nedeniyle implant işitme cihazı takılmış, 9 yaşında iken de çok su içme şikayeti ile başvurup Tip 1 diyabet tanısı almıştı. Anne baba arasında akrabalık mevcut olup amcası ve kuzenlerinde de diyabet öyküsü vardı. Fizik muayenesinde boyu 139 cm (50-75P) ve kilosu 29 kg (25-50P) saptandı ve belirgin dismorfik bulgusu yoktu. Hastadan gönderilen klinik ekzom analizinde hem işitme kaybını açıklayan GJB2 geninde homozigot c.35delG (p.Gly12ValfsTer2) tanımlı patojenik varyantı hem de diyabet tablosunu açıklayan HNF1A geninde heterozigot c.211G>A (p.Glu71Lys) varyantı saptandı. Sonuç: Aynı hastada birden fazla farklı bulgu olduğunda karmaşık fenotip akılda tutulmalı ve genetik tetkikleri bu doğrultuda seçilmelidir. Karmaşık fenotip düşünülen olgularda hedefe yönelik yeni nesil dizi analizi panelleri hızlı ve doğru tanı koymada oldukça etkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** karmaşık fenotip, yeni nesil dizi analizi, işitme kaybı, monogenik diyabet

**P-32 Williams Sendrom’Unda Süpriz Bir Ekg: Wolff-Parkinson-White Sendromu**

**Cem Karadeniz<sup>1</sup>**

1 İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Çocuk Kardiyolojisi Bd

Williams sendromu (WS), 10000 canlı doğumda bir görülen ve pek çok sistemi ilgilendiren konjenital bir anomalidir. 7. kromozomun 7q11.23 bölgesindeki ‘Elastin’ geninde meydana gelen delesyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Olguların büyük çoğunluğu ‘de novo’ olup ailevi olgularda bildirilmiştir. Elastin geninde meydana gelen delesyon vasküler anomalilerden sorumludur. WS olgularda en sık görülen kardiyovasküler sistem anomalileri supravavüler aort stenozu, periferik pulmoner darlıklar ve koroner arter darlıklarıdır. WS olgularda ani kardiyak ölüm normal popülasyona oranla 25-100 kat artmıştır. Ayrıca ilginç olarak WS olgularında düzeltilmiş QT (QTc) değerlerinin normal popülasyona oranla uzun olduğu saptanmıştır. Bu durum ani ölümlerin bir kısmından sorumlu tutulmuştur. Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromu, atriyum ile ventrikül arasında anormal ileti yollarına bağlı, elektrokardiyografi (EKG)’de, kısa PR süresi, delta dalgası ve ventriküler preeksitasyon ile karakterize, supraventriküler taşikardi ve bazı olgularda ani kardiyak ölümlere neden olabilen klinik durumdur. Dolayısıyla, WPW sendromu olan olgulara, aksesuar yol risk değerlendirilmesi ve gerekirse bu yolun ortadan kaldırılması amacıyla ablasyon işlemi yapılmalıdır. WS olgularda, vasküler anomaliler ve uzun QT değerleri daha önce bildirilmiş olmakla birlikte WPW bildirilmemiştir. Tekrarlayan çarpıntı yakınması ile dış merkeze başvuran ve çekilen EKG’de WPW saptanması üzerine kliniğimize yönlendirilen 11 yaşında WS’lu erkek olgunun başlangıçta yapılan kardiyak muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Ekokardiyografik incelemesi normal idi. EKG’si WPW ile uyumlu idi (Şekil 1). Aksesuar yol risk değerlendirilmesi amacıyla aritmi laboratuvarına alınan hastada aksesuar yolun riskli olması nedeniyle üç boyutlu elektroanatomik haritalama eşliğinde başarılı WPW ablasyonu yapılarak taburcu edildi (Şekil 2). Olgu halen takiplerine devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Williams sendromu, elektrokardiyografi

**P-33 Sendromik Boy Kısaldığı Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Nadir Bir  
Sendrom: Troyer Sendromu**

Esra Isik<sup>1</sup>, **Mert Toplaoglu**<sup>2</sup>, Hanife Gul Balki<sup>3</sup>, Durdugul Ayyildiz Emecen<sup>2</sup>, Enise Avcı  
Durmusalioğlu<sup>1</sup>, Tahir Atik<sup>1</sup>, Ozgur Cogulu<sup>1</sup>

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

2 Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Genetik Bilim Dalı

3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk  
Endokrinoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Troyer Sendromu intrauterin büyüme geriliği ve boy kısalığı ile karakterize nadir görülen bir tek gen hastalığıdır. Olgularda büyüme geriliğine rölatif makrosefali, zihinsel yetersizlik, gelişme geriliği ve iskelet bulguları eşlik eder. Genellikle 1-2 yaş civarında başlayan progresif spastik paraplejiye bağlı olarak alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü, distal amiyotrofi, psödobulbar paralizi ve dizartri bulguları beklenir. Bu çalışmada tüm ekzom sekans analizi ile tanı alan üç aileden beş Troyer Sendromu olgusunun klinik ve moleküler özellikleri sunulmuştur. **Yöntem:** Büyüme geriliği, zihinsel yetersizlik ve dismorfik bulguları nedeniyle ayırıcı tanı için tarafımıza yönlendirilen üç aileden beş olgu çalışmaya alındı. Demografik veriler, aile hikayesi, klinik ve radyolojik bulgular hastane kayıtlarından elde edildi. Bir olgu hedeflenmiş dizi analizi paneli (TruSight One Sequencing Panel; Illumina, San Diego, CA), iki olgu ise tüm ekzom sekans analizi ile değerlendirildi. Aile 1 ve Aile 3’te anne ve babalar ve etkilenmiş kardeşlere ailelerde saptanan varyantlara özgün primerler tasarlanarak Sanger dizi analizi yapıldı. Aile 2’de aile bireyler segregasyon için örnek veremedi. Saptanan varyantların patojenitesi American College of Medical Genetics (ACMG-2015) kriterlerine göre değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda belirgin büyüme geriliği ve zihinsel yetersizlik mevcuttu. Olguların dismorfolojik muayenesinde rölatif makrosefali, geniş alın, üçgen yüz, geniş burun ucu ve mikrognati mevcuttu. Bir olguda Silver-Russel sendromu düşünülerek yapılan moleküler analizler normal olarak saptandı. Üç ailede de akraba evliliği mevcut olması nedeniyle otozomal resesif kalıtım düşünüldü. Yeni nesil dizi analizi sonucunda Aile 1, Aile 2 ve Aile 3’te SPART geninde sırasıyla homozigot c.184A>T (p.Lys62\*), c.364\_365delAT (p.M122Vfs\*2) ve c.1474\_1477delCAGT (p.Gln492SerfsTer9) varyantları saptandı. Ailelerde segregasyon analizi kalıtım şekline uygun olarak sonuçlandı. Geriye dönük fenotipleme yapıldığında entelektüel yetersizlik, dismorfik yüz görünümü, boy kısalığı bulgularının Troyer Sendromu ile uyumlu olduğu görüldü. **Sonuç:** Yeni nesil dizi analizi, sendromik boy kısalığında altta yatan spesifik nedenin belirlenebilmesi açısından önemli bir araçtır. Geriye dönük fenotipleme ile tanı sendromik dismorfik olgularda giderek önem kazanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Boy Kısaldığı, Genetik, Monogenik, Sendromik

**P-34 Nkx2-1 Geni İlişkili Gelişim Geriliği, Kore ve Hipotiroidi: Beyin- Tiroid- Akciğer Sendromu**

Esra Isık<sup>1</sup>, **Erdem Simsek**<sup>2</sup>, Sanem Keskin Yılmaz<sup>3</sup>, Enise Avcı Durmuşalioğlu<sup>1</sup>, Tahir Atık<sup>1</sup>, Şükran Darcan<sup>4</sup>, Ferda Özkınay<sup>1</sup>

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

2 Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Genetik 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 Endokrinoloji Bilim Dalı

NK2 homeobox 1 (NKX2-1/ TTF-1/ TITF-1) geni, 14q13 lokusunda yer alır ve tiroid transkripsiyon faktörü 1'i (TTF-1) kodlar. Gelişmekte olan beyin, akciğer ve tiroid dokusunda eksprese olur. NKX2-1 gen mutasyonları; kore, hipotiroidizm ve akciğer hastalığı ile seyreden "beyin-tiroid-akciğer sendromu" ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada mental ve motor gerilik, hareket bozukluğu ve hipotiroidi nedeni ile izlenen ve klinik ekzom sekanslama ile NKX2-1 geninde heterozigot varyant saptanan bir olgu sunulmuştur. Aralarında akrabalık olmayan anne babadan miadında doğan on üç yaşında erkek olgu zihinsel yetersizlik, gelişime geriliği, kore ve distoni bulguları mevcut olması nedeni ile ayırıcı tanı yapılması için kliniğimize yönlendirildi. Hasta hipotiroidi nedeniyle tedavi almaktaydı. Fizik bakıda boy, kilo ve baş çevresi normal aralıktaydı ve belirgin dismorfik bulgu saptanmadı. Her iki elde kore ve distoni mevcuttu. Bazal metabolik testleri, kraniyal ve spinal manyetik rezonans görüntüleme tetkiki normal olarak değerlendirildi. Klinik ekzom paneli kullanılarak yapılan moleküler analiz sonucunda NKX2-1 (TTF-1/ TITF-1) geninde heterozigot c.622C>T (p.Arg208Ter) varyantı saptandı. c.622C>T varyantı daha önce GenomAD veritabanında bildirilmemiş olup null varyant olması nedeniyle patojenik olarak sınıflandırıldı. Hastanın klinik bulguları beyin-tiroid- akciğer sendromu spektrumu ile uyumlu olarak değerlendirildi. NKX2-1 "NK2 homeobox 1"gen mutasyonlarından kaynaklanan Beyin- tiroid- akciğer sendromu olgularının %13'ünde saf nörolojik bulgular, %30'unda beyin ve tiroid tutulumu, %50'sinde beyin, akciğer ve tiroid tutulumu ve %7'sinde ise nörolojik sistem dışı tutulum beklenmektedir. Sadece benign herediter kore ile seyrettiği için genetik değerlendirme yapılmamış ya da hipotiroidisi araştırılmamış hastalar olabileceği düşünülmektedir. Hipotiroidiye eşlik eden erken başlangıçlı hareket bozukluğu ve gelişme geriliği mevcut olan olgularda NKX2-1 ilişkili hastalık spektrumunun akılda tutulması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hareket bozukluğu, Hipotiroidi, Kore

**P-35 46,x,del(X)(Q26) Karyotipine Sahip Primer Amenoreli Olgu**

**Başak Vatansever<sup>1</sup>**, Enise Avcı<sup>1</sup>, Tahir Atık<sup>1</sup>, Esra Işık<sup>1</sup>, Samim Özen<sup>1</sup>  
1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Giriş amaç: Primer amenore, puberte bulguları olmayan kızlarda 15 yaşına, ya da ikincil cinsiyet özellikleri olan olguda 13 yaşında kadar menarşın gerçekleşmemesi olarak tanımlanır. Primer amenore ile değerlendirilen olgularda hipergonadotropik hipogonadizm varlığında öncelikle gonadal disgenezi düşünülmesi ve karyotip analizi çalışılmalıdır. Bu olgu sunumunda primer amenore ile değerlendirilen ve karyotip analizinde 46 X,X (del)(q26) saptanan bir olgu sunulmuştur. Primer amenorenin ayırıcı tanısında Xq kromozom delesyonlarının da akılda tutulmalıdır. Olgu: Onbeş yaşında kız olgu laparoskopik apendektomide overlerin hipoplazik ve fibrotik olduğunun farkedilmesi üzerine yönlendirildi. Aynı zamanda hiç adet görmediği, ancak meme gelişiminin 2 yıldır olduğu bildirildi. Özgeçmişinde zamanında 3150 gr ağırlığında doğduğu ve nöromotor gelişim basamaklarının normal aralıkta kazanıldığı öğrenildi. Soygeçmişinde anne ve baba arasında akrabalık yoktu, bir halası infertildi. Hastanın fizik muayenesinde; vücut ağırlığı:42,6kg (-2,26sds) boyu:158,6cm (-0,57sds) vücut kitle indeksi: 16,9 kg/m<sup>2</sup> (-2,21sds), Tanner’ e göre puberte evresi P4M2 saptandı. Diğer sistem bakıları olağandı. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Tiroid fonksiyon testleri ve prolaktin değerleri normal aralıktaydı. FSH:135,8 U/L, LH:43,3 U/L, Östradiol <20 ng/L, AMH:<0,03 ng/mL saptandı. Pelvik ultrasonografide uterus boyutları 11x18x55 mm olarak ölçüldü. Sağ over 10x14x15mm (1,1 ml), sol over 13x14x18mm (1,7 ml) boyutlarında normalden küçük ölçüldü. Her iki overde folikül ayırt edilmedi. Hastadan karyotip analizinde 46 X,X (del)(q26) saptandı. Hastaya hormon replasman tedavisi başlandı. Tartışma: Karyotip analizi primer amenore ayırıcı tanısında önemli bir role sahiptir. Gözlenen en yaygın karyotipler; 45X: Turner sendromu, 45X/46XX: Turner mozaiği ve 46,XY olmasına rağmen Xq delesyonu (Xq-) ile literatürde primer amenore olan olgular nadiren bildirilmektedir. Xq- olgularda fenotip oldukça değişkendir. Bunun en önemli nedenlerinden biri Xp veya Xq’daki gelişim genlerinin bazı X otozom translokasyonlarında görülen bozuk X inaktivasyonuna benzer şekilde inaktive olmasıdır. X kromozom delesyonlarındaki fenotip değişkenliğinin diğer bir nedeni inaktif X kromozom üzerindeki genlerin veya inaktivasyon bölgesinin etkilenmesidir. Olgunun fenotip-genotip korelasyonu açısından literature önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** karyotip delesyon amenore

**P-36 Nadir Bir Akro-Osteoliz Nedeni: Hajdu-Cheney Sendromu**

**Gönül Büyükyılmaz**<sup>1</sup>, Keziban Toksoy Adıgüzel<sup>1</sup>, Fatih Gürbüz<sup>1</sup>, Mehmet Boyraz<sup>1</sup>, Esra Kılıç<sup>1</sup>, Gönül Yardımcı<sup>1</sup>

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş Hajdu-Cheney sendromu (HCS) akroosteoliz, osteoporoz, boy kısalığı ve platibazi, wormian kemik gibi kraniyofasiyal gelişim kusurları ile karakterize osteoliz sendrom grubunda yer alan nadir bir hastalıktır. HCS 1p13-p11 kromozomunda yer alan NOTCH2 geninin heterozigotik mutasyonundan kaynaklanır. Dominant kalıtılan bir genetik hastalık olmasına rağmen vakaların çoğu de nova mutasyona sahiptir. NOTCH geni iskelet gelişiminin ilk aşamalarında önemli olmakla beraber osteoblast, osteoklastların farklılaşması ve işlevi için de önemlidir. Fakat HCS'da patogeneze tam bilinmemektedir. Aile öyküsü olan vakalar daha erken yaşlarda tanı almakla beraber çoğu vaka ergenlik veya yetişkinlik döneminde teşhis edilmektedir. Burada 15 yaşında tanı alan novel bir mutasyon saptadığımız vaka sunulacaktır. Olgu 15 yaş erkek hasta 1 aydır şiddeti gittikçe artan bel ağrısı, yürümede zorluk şikayeti ile başvurdu. Bilinen bir hastalığının olmadığı, akrabalığı olmayan çiftin birinci gebeliğinden birinci yaşayan olarak doğduğu, babanın bronşektazi öyküsü dışında ailede önemli bir hastalık olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede vücut ağırlığı 60 kg (-0.42 sds), boyu 174 cm (0,3 sds) ve baş çevresi 63 cm (4 sds) idi. Küçük kaba yüz, düşük kulak, mikrognati, dişlerde malokluzyon, gaga burun, kalın kaş ve saç, hipertelorizm, çomak parmağı mevcuttu. Laboratuvar tetkikleri normal olup radyolojik görüntülemesinde el 1,2,3. distal falankslarda akro-osteolizis, 4. ve 5. metakarpal kemiklerde kısalık, açık kranial suturlar ve wormian kemikler saptandı. T5-L5 vertebralarda yükseklik kaybı, T10-T12 ve L2- L3 vertebra korpuslarında çökme fraktürü saptanarak osteoporoz tanısı aldı. Mevcut bulgularla HCS olabileceğini düşündüğümüz hastanın genetik analizinde NOTCH2 geninde c.6614dupA (p.H2205Qf\*2) (p.His2205GlnfsTer2) heterozigot yüksek olasılıkla patojenik novel bir mutasyon saptandı. 6 ayda bir 0,05mg/kg/doz zoledronik asit tedavisi başlandı. Tartışma HCS ilk defa 1947 yılında tanımlanmış olup şimdiye kadar 50 vaka bildirilmiştir. Multisistemik tutulumu olan progresif bir hastalık olup farklı yaşlarda farklı bulgularla hastalar gelebilir. Tanı karakteristik klinik özellikler ve el, ayak, kafatasındaki görüntüleme bulguları ile konabilir. Spesifik bir tedavisi olmayıp osteoporozu önlemeyi amaçlayan bifosfonat ve D vitamini tedavisi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** akroosteoliz, osteoporoz, NOTCH2, zoledronik asit



**P-37 Allgrove Sendromlu Türk Hastada Görülen Homozigot Varyant (Homozygous Variant In A Turkish Patient With Allgrove Syndrome)**

**Dilek Celebi**<sup>1</sup>, Mustafa Yakubi<sup>1</sup>, Munis Dünder<sup>1</sup>  
1 Erciyes Üniversitesi

Giriş: Allgrove Sendromu veya Triple A Sendromu nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Özofagus akalazyası, alakrima ve adrenokortikotropin hormonuna (ACTH) dirençli adrenal yetmezlik üçlüsünü içeren bir çoklu sistem bozukluğudur. Mineralokortikoid aksının göreceli olarak ayrılmasıyla ACTH direncine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu durum nadirdir ve tanı genellikle metakron nedeniyle atlanır. Hastaların yaklaşık üçte birinde otonom sinir sisteminin işlev bozukluğu da görülmektedir. AAAS geni, alakrima akalazya, adrenal yetmezlik ve nörolojik bozukluğu (ALADIN) olarak adlandırılan 546 amino asitlik bir proteindir. Bu proteinin yüksek ekspresyonu, hastalığın ana patolojik belirtilerinin meydana geldiği organlar olan adrenal bez, beyin ve gastrointestinal sistemde görülür. Allgrove Sendromunda, mutasyonların yaklaşık %90' ı, 12q13.12 kromozomu üzerinde AAAS geninin tekrarına yol açan genetik modifikasyonlar içerir. Bazı hastalarda AAAS geninde mutasyon olmayabilir; bunlarda spesifik bir genotip-fenotip korelasyonu yoktur. Akalazya kardiyak ve adrenal yetmezlik erken ve olağan başvuru belirtisidir. Nörolojik bulgular daha geç yaşlarda ortaya çıkar. Alakrima genellikle en yaygın bulgudur ve bunu akalazya izler. Alakrima genellikle fark edilmez ve bu nedenle akalazya ilk klinik tablo haline gelir. Allgrove sendromunun prognozu, yaşamı tehdit eden adrenal komplikasyonları önlemek için büyük ölçüde erken tanıya bağlıdır; durumun nadirliği ve yüksek fenotipik heterojenliği göz önüne alındığında erken tanı zorlaşmaktadır. Ayrıca erken tanı, uygun olmayan tedavileri önleyebilir. Hastaların tanı, gözlem ve takibi, multidisipliner bir yaklaşım ve genetik danışma gerektirir. Burada AAAS geninde patojenik varyant saptadığımız hastanın, yeni nesil dizileme analiz sonuçlarını sunuyoruz. Olgu: Kliniğimizde gelişme geriliği, konjenital alakrimi, infantil döneminde başlayan adrenal yetmezlik ve akalazya şikayetleri ile başvuran, 9 yaşında erkek hasta değerlendirildi. Annesi ve babası üçüncü derece akraba olan hastada, abisinde de benzer şikayetleri olduğu, annede nedeni bilinmeyen 2 düşük ve 1 ölüdoğum olduğu bildirildi. Hastamız 34 haftalık, 3750 gr. sezaryen doğum ile doğmuştur ve nöromotor gelişimi normal seyredilmiştir. 9 yaşındaki hastanın boy ve kilosu sırasıyla 23kg (<3p), 125cm (<3p) şeklindedir. Fizik muayenesinde sinofrozis, uzun filtrum, retrognati ve ciltte hiperpigmentasyon saptanmıştır. Metod: Analiz için, Klinik Ekzom Sekans metodu uygulandı. Bu sonuca göre AAAS geninde; (NM\_001173466 c.589C>T) homozigot nonesense patojenik bir varyant belirlendi. Bu varyant için patojenik tahminler yapılmış ve bu varyant ACMG 2015 sekans varyantlarının yorumlanması kılavuzuna göre “Patojenik” olarak sınıflandırılmıştır. Sonuç: AAAS gen mutasyonunun genetik analizi tanının temel belirteçleridir. Geç tanı, birden fazla hastaneye yatış ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir. Otozomal resesif kalıtımla uyumlu olarak gelecekteki gebeliklerde %25 nüks riski olduğundan mutasyonların tanımlanması önemlidir. Hastaların DNA analizi, uygun takip ve tedavi sağlamak için mevcut asemptomatik risk altındaki kardeşlerin erken tanımlanmasına olanak tanır. Kesin ve erken tanının ortaya konmasında genetik testler esastır. Bu nedenle, Allgrove Sendromu öyküsü olan ebeveynler için Prenatal Genetik Tanı önerilmektedir. Durumun nadir görülmesi ve Allgrove Sendromuyla potansiyel olarak ilişkili, zararlı adrenal yetmezlik göz önüne alındığında, alakrima, akalazya veya sendromun diğer semptomları ile başvuran çocukların araştırılmasını öneriyoruz. Hastalıkla ilgili farkındalığın artması hayatta kalma oranlarının iyileştirilmesi açısından önemlidir.



*“5. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu”  
“Prof. Dr. Ferda Özkınay’ın Onuruna...”*

**Anahtar Kelimeler:** Akalazyza, Adrenal yetmezlik, Alakrım, Triple A Sendromu,